

УДК 616-08-039.71+616-08+616.33

ТКАЧ С.М.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Резюме. Приведены современные данные о разных стратегиях лечения и профилактики НПВП-гастропатий. На основании проведенного анализа сделан вывод, что наилучшими стратегиями являются применение ингибиторов протонной помпы и эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*. Применение двойных доз ингибиторов протонной помпы дает возможность повысить эффективность профилактики и лечения НПВП-гастропатий.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатии, ингибиторы протонной помпы, эрадикация *Helicobacter pylori*.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в клинике внутренней медицины. Ежедневно во всем мире НПВП употребляют около 30 млн людей, причем более 40 % из них — в возрасте старше 60 лет [27, 46]. Широкое использование данных препаратов объясняется их значительным противовоспалительным эффектом, благодаря которому возможно облегчить боль при артритах и других острых и хронических костно-мышечных нарушениях. Однако прием НПВП сопровождается повышенным риском гастроудоденальных побочных эффектов, начиная с диспепсии и образования пептических язв и кончая более серьезными и потенциально опасными для жизни осложнениями, такими как кровотечения, непроходимость или перфорация [12, 39, 42]. Гастроудоденальная токсичность НПВП объясняется блокадой продукции цитопротективных простаноидов, опосредованных циклооксигеназой 1-го типа (ЦОГ-1), таких как простагландин E₂ и простаглицлин. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают менее выраженные гастроудоденальные повреждения, чем неселективные НПВП, которые угнетают и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, однако полностью проблему гастротоксичности не решают [1, 30].

Эрозивно-язвенные поражения гастроудоденальной зоны, возникающие при применении НПВП и имеющие характерную клинко-эндоскопическую картину, получили международное название «НПВП-гастропатии». Основными критериями НПВП-гастропатий являются: хронологическая связь с приемом НПВП, асимптомность или стертая клиническая картина, высокий риск манифестации язвенным кровотечением, наличие острых, часто — множественных повреждений, локализованных в основном

в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы, фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки, достаточно быстрое заживление при отмене НПВП (НИИ ревматологии РАМН, 1994).

Данная проблема весьма актуальна, поскольку число госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-гастропатий с каждым годом неуклонно возрастают. Состояния, связанные с применением НПВП, вносят существенный вклад в показатели заболеваемости и смертности во многих странах мира. Установлено, что у пациентов, принимающих НПВП, риск возникновения пептических язв повышается в 3–4 раза [11, 18]. Риск развития таких язвенных осложнений, как перфорация и кровотечения, у данных пациентов составляет 25–35 %. Относительный риск развития кровотечения, перфорации и смерти вследствие язв, по обобщенным данным нескольких исследований, составляет соответственно 3,6 и 7,6 [18]. Риск может быть наиболее высоким сразу после начала приема НПВП, но продолжает постоянно возрастать в течение НПВП-терапии [13, 14, 16]. Угрожающие жизни осложнения, такие как кровотечение, перфорация или обструкция, возникают с частотой примерно 1,5 % в год, и им обычно не предшествуют какие-либо гастроинтестинальные симптомы [21, 22, 26]. Не у всех лиц, использующих НПВП, эндоскопически выявляются гастроинтестинальные повреждения, и далеко не всегда их легко определить по наличию симптомов. За исключением диспепсии, обычные проявления у лиц, употребля-

© Ткач С.М., 2013

© «Гастроэнтерология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

ющих НПВП, недостаточно коррелируют с язвенным образованием [14, 16, 21, 26]. Асимптомные, выявляемые только при эндоскопии язвы определяются у 40 % пациентов, длительно употребляющих НПВП [13, 18, 21].

Существует целый ряд факторов, которые могут влиять на уровень риска возникновения НПВП-гастропатий. В настоящее время доказано, что пожилой возраст, язвенная болезнь в анамнезе, сопутствующие заболевания (сердечная, печеночная или почечная недостаточность), высокие дозы НПВП, прием 2 и более НПВП, одновременное применение антикоагулянтов или кортикостероидов, инфицирование *Helicobacter pylori* повышают риск развития язв и их осложнений [11, 25, 36].

Имеет значение как вид НПВП, так и его доза. Известно, что у больных с ревматоидным артритом НПВП-гастропатии фиксируют чаще, чем у больных с остеоартрозом. Вероятно, это можно объяснить применением разных препаратов и доз. В литературе существует много данных, свидетельствующих о наличии линейной связи между дозой НПВП, применяемым препаратом и частотой развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Хотя некоторые НПВП (ибупрофен) имеют определенное преимущество по сравнению с другими (пироксикам, индометацин, азапропазон), эта закономерность с увеличением дозы не сохраняется [25]. Возможно, на риск возникновения осложнений влияют также фармакокинетические особенности применяемых препаратов, прием НПВП с длительным периодом полувыведения (ретардных форм).

Установлено, что пожилой возраст создает предпосылки для развития *H. pylori*-негативных пептических язв — риск у пациентов, принимающих НПВП, в возрасте свыше 60 лет в 3,5 раза выше аналогичного показателя в контрольной группе. Считается, что влияние НПВП на этот риск является скорее аддитивным, а не синергичным, поскольку специфичных механизмов не существует. Подсчитано, что сочетанный относительный риск развития язвенной болезни у лиц пожилого возраста, которым назначают НПВП, составляет 13 [29]. Наличие язвенной болезни в анамнезе при употреблении НПВП повышает общий относительный риск развития пептических язв до 17. Этот эффект является специфичным, поскольку не зависит от *H. pylori*-статуса [18, 29].

Суммарный относительный риск развития пептических язв возрастает также при одновременном применении НПВП и антикоагулянтов [36]. Хотя степень участия в этом процессе разных НПВП различна, можно предположить, что наиболее опасным препаратом является ацетилсалициловая кислота (АСК), поскольку она влияет на агрегацию тромбоцитов. Роль кортикостероидов на сегодняшний день до конца не установлена — продолжаются споры о том, являются ли гормоны язваобразующими или они только усиливают влияние других неблагоприятных факторов. Имеются доказательства того, что регу-

лярное применение не менее 10 мг кортикостероида ежедневно вместе с НПВП повышает риск развития язвенного кровотечения в 3 раза по сравнению с лицами, которые принимают только НПВП [32].

К возможным факторам риска относят также ревматоидный артрит, женский пол, табакокурение и употребление алкоголя, предшествующий НПВП-терапии прием антацидов или блокаторов H_2 -рецепторов [11, 18].

В настоящее время пересматриваются взгляды относительно безопасности низких доз АСК (НДА) (≤ 325 мг), которые все чаще используют с целью профилактики кардиоваскулярных заболеваний. Так, по данным исследований, проведенных в США, применение НДА повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений в 2–6 раз в зависимости от дозы (75–1200 мг/сут). Даже в низких, так называемых кардиопротективных дозах АСК повышает риск развития пептических язв (в дозе 75 мг — в 2,3 раза, 150 мг — в 3,2 раза, 300 мг — в 3,9 раза). Важно, что при одновременном применении НДА и других НПВП наблюдается эффект суммации, который вдвое повышает риск развития перфорации и кровотечения [38, 44]. Риск язвенного кровотечения у пациентов, принимающих одновременно неселективный НПВП и НДА, всегда вдвое больше, чем у лиц, принимающих один препарат. Так, по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, риск образования гастродуоденальных язв был достоверно выше у пациентов, принимающих напроксен и АСК (27 %), чем у тех, которые получали ингибитор ЦОГ-2 (целекоксиб) и АСК (19 %, $p = 0,016$) или плацебо и АСК (8 %, $p < 0,001$) [15]. Исследование с участием пациентов, принимавших АСК с кишечнорастворимой оболочкой (81 мг/сут), показало, что через 12 нед. у 7,3 % из них при эндоскопии обнаруживались язвы и эрозии [45]. Данные другого исследования показали, что у 48 % асимптомных пациентов, принимавших АСК (100 или 325 мг/сут) более 3 мес., развивались эндоскопически выявляемые язвы и эрозии [31]. Таким образом, покрытый кишечнорастворимой оболочкой или буферизованный АСК не показал никаких преимуществ относительно снижения частоты возникновения гастроинтестинальных осложнений [9].

Понимание механизмов повреждения ЖКТ при применении НПВП в последние годы улучшилось, что привело к разработке различных схем профилактики и лечения НПВП-гастропатий. Наиболее рациональным подходом считается целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика НПВП-гастропатий с учетом рассмотренных выше риск-факторов. Результат такого подхода — снижение частоты тяжелых гастроинтестинальных эффектов на 40 % [37]. Рутинная профилактика НПВП-гастропатий включает парентеральное введение НПВП, применение наименее токсичных НПВП (ибупрофена, диклофенака, ингибиторов ЦОГ-2, ЦОГ-3), кишечнорастворимых форм, проведение локальной НПВП-терапии в сочетании с физиотера-

пией, комбинирование НПВП с антисекреторными, антацидными, гастропротекторными средствами, эрадикацию *H.pylori* [18, 30, 47].

Согласно рекомендациям American Rheumatology Association (2002) при высоком риске возникновения НПВП (два риск-фактора и более, наличие осложнений в анамнезе) следует вместо классических НПВП назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП), при умеренном риске (1 риск-фактор) можно ограничиться только назначением селективного ингибитора ЦОГ-2, а при низком риске (риск-факторов нет) — применять классические НПВП.

Поскольку пептические язвы, кровотечения, перфорация могут возникнуть в любой период НПВП-терапии и часто без предвестников, то при возникновении любой НПВП-ассоциированной диспепсии обязательно проводят эндоскопию, хотя возможно и эмпирическое применение ИПП или проведение эрадикации *H.pylori* у инфицированных больных [29].

В тех случаях, когда НПВП-гастропатия все же возникла и подтверждена эндоскопически, используют 4 основные стратегии лечения и профилактики. Первая стратегия, наиболее простая и понятная, — это полное прекращение приема НПВП или ингибитора ЦОГ-2, отказ от курения, алкоголя, сопутствующего приема стероидов, антикоагулянтов, дезагрегантов и других гастроотоксических средств, а также лечение язв или эрозий ИПП, которое оказывается эффективным в 90 % случаев и более. Вторая стратегия — это продолжение приема НПВП, если их отмена невозможна из-за тяжести основного заболевания, замена его селективным ингибитором ЦОГ-2 и одновременное лечение язв и/или эрозий ИПП или синтетическим аналогом простагландинов (мизопростол). Третья стратегия — это проведение профилактического лечения для предупреждения язвообразования во время приема НПВП или селективного ингибитора ЦОГ-2, что рекомендуется при высоком риске НПВП-гастропатий. В этих случаях препаратами выбора также являются ИПП или мизопростол. К сожалению, мизопростол имеет высокий уровень побочных эффектов, таких как поносы, запоры и тошнота. В Украине препарат не зарегистрирован, а его антисекреторная и противоязвенная активность достоверно ниже, чем ИПП [20]. Четвертая стратегия, рекомендуемая тремя последними Маастрихтскими консенсусами по диагностике и лечению *H.pylori*-инфекции, включая Маастрихт IV (2010), — проведение эрадикации *H.pylori* у всех инфицированных больных, у которых планируется длительная терапия НПВП, АСК или коксибами [8, 28].

Наиболее распространенной превентивной и лечебной стратегией в настоящее время является дополнительное применение ИПП, которые способны устранить или резко уменьшить вторичный повреждающий компонент воздействия НПВП — следу-

ющую за ингибированием синтеза простагландинов кислотную атаку, которая является непосредственной причиной образования и углубления эрозий и язв слизистой оболочки. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что для того, чтобы устранить повреждающее действие кислотно-пептического фактора и ulcerogenesis, интрагастральный pH необходимо повысить более 4. Этого можно добиться, только используя такие мощные кислотоснижающие препараты, как ИПП. Для того чтобы стойко и длительно удерживать pH в желудке выше 4, зачастую требуется прием двойных доз ИПП. В последние годы проведено много рандомизированных клинических испытаний (РКИ), касающихся изучения эффективности ИПП и различных стратегий их применения в профилактике и лечении НПВП-гастропатий. Большая часть этих исследований проведена с применением стандартных доз омепразола. В Украине наиболее применяемым ИПП в течение последних 15 лет является Омез 20 мг (компания Dr. Reddy's Laboratories).

Роль ИПП в первичном предотвращении НПВП/АСК-индуцированных гастродуоденальных изъязвлений

Различные ИПП (омепразол, пантопризол, лансопризол, эзомепразол, рабепразол) признаны эффективными и хорошо переносимыми агентами, защищающими желудок и двенадцатиперстную кишку во время приема НПВП. Эти препараты угнетают H^+/K^+ -АТФазу желудка путем ковалентного связывания с цистеиновыми остатками протонной помпы и таким образом резко снижают желудочную секрецию. ИПП как фармакологическая группа у пациентов с кислотозависимыми расстройствами имеет безупречную историю безопасности [24].

Результаты метаанализа, который объединил 5 РКИ, показали, что использование ИПП у больных с НПВП-гастропатиями ассоциировалось с более низким риском эндоскопического выявления язв желудка (ОР — 0,40; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,32–0,51) и двенадцатиперстной кишки (ОР — 0,19; 95% ДИ — 0,09–0,37) по сравнению с плацебо. Общая частота эндоскопически выявляемых язв составляла 14,5 % при применении ИПП против 35,6 % в группе плацебо [34].

В одном из ранних РКИ по профилактике НПВП-индуцированных язв Ekstrom и соавт. сравнили 20 мг омепразола и плацебо у пациентов с диспепсией или несложненной пептической язвой в анамнезе, которые нуждались в длительном применении НПВП [10]. Через 3 мес. развитие язв было зафиксировано только у 4,7 % пациентов, принимавших омепразол, по сравнению с 16,7 % в группе плацебо. Уровень диспепсии составил 15,3 % в группе омепразола по сравнению с 35,6 % в группе плацебо. Уровень ремиссии по окончании 3-месячного периода исследо-

вания составил 74 и 48 % соответственно. В подобном исследовании OPPULENT изучали только пациентов с легкой диспепсией, которые продолжали прием НПВП. Через 6 мес. вероятность отсутствия эндоскопически выявляемых пептических язв или эрозий, а также умеренных и тяжелых диспептических симптомов составляла 0,78 для омепразола по сравнению с 0,53 для плацебо (уменьшение относительного риска — 32 %; $p = 0,004$). У пациентов, получавших плацебо, язвы развивались в 4 раза чаще, чем у пациентов, получавших омепразол (у 16,5 % по сравнению с 3,6 %) [7]. Еще в одном коротком исследовании сравнивали применение омепразола и плацебо для первичной профилактики возникновения язв у пациентов с артритом, которые нуждались в приеме индометацина, диклофенака или кетопрофена. В конце исследования ни у одного из пациентов, принимавших омепразол, не было выявлено язв желудка, в то время как в группе плацебо их выявили у 12 % пациентов ($p < 0,01$) [33].

Эффективность ИПП для вторичной профилактики НПВП/АСК-индуцированного язвобразования

Вторичная профилактика — это профилактика повторного развития гастроинтестинальных повреждений у лиц, уже имевших подобное повреждение. Она является крайне важной для пациентов с зажившими НПВП-индуцированными язвами, поскольку эта группа имеет наибольший риск дальнейших гастродуоденальных повреждений, включая перфорацию и кровотечение, при продолжении приема НПВП.

Более 10 лет назад исследование OMNIUM продемонстрировало, что поддерживающая терапия омепразолом в дозе 20 мг/сут (ремиссия у 61 %) уменьшала вероятность рецидива язвы по сравнению с мизопростолом в дозе 400 мг/сут (ремиссия у 48 %, $p = 0,001$) и плацебо (ремиссия у 27 %; $p < 0,001$). У пациентов, получавших омепразол, возникало меньшее количество побочных эффектов, чем у тех, которые получали мизопростол [19]. В то же время исследование ASTRONAUT выявило преимущество омепразола в дозе 20 мг/сут перед ранитидином в дозе 300 мг/сут в поддержании ремиссии (у 72 против 59 %; $p = 0,004$) [47].

Еще в одном исследовании у пациентов с предшествующим тяжелым гастроинтестинальным кровотечением на фоне приема НПВП, продолжающих терапию НПВП, отмечено значительно меньшее количество неблагоприятных последствий лечения (кровотечение из верхних отделов ЖКТ, рецидив язвенной симптоматики и гастроинтестинальные симптомы, не поддающиеся коррекции) при приеме омепразола в дозе 20 мг/сут по сравнению с мизопростолом в дозе 800 мг/сут (4,4 и 30,4 % соответственно; $p = 0,02$) [23].

Одновременное применение ИПП с НПВП или прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 как стратегии по снижению риска НПВП-гастропатий

По сравнению с неселективными НПВП ЦОГ-2-селективные агенты ассоциируются со снижением частоты возникновения серьезных событий со стороны верхних отделов ЖКТ. Поэтому еще одна стратегия по уменьшению риска рецидива НПВП-ассоциированных язв основывается на замещении неселективных НПВП ингибиторами ЦОГ-2.

Несколько исследований оценивали, насколько упомянутые стратегии сопоставимы, особенно в популяции высокого риска. F.K. Chan и соавт. рандомизировали 287 пациентов, использующих НПВП, у которых недавно возникло язвенное кровотечение, для терапии только целекоксибом (400 мг/сут) или диклофенаком (75 мг/сут) в сочетании с омепразолом (20 мг/сут) в течение 6 мес. [4]. Авторы не выявили различия в частоте повторных эпизодов возникновения гастродуоденальных язв между двумя группами (18,7 и 25,6 % соответственно; $p = 0,21$). Небольшая часть пациентов обеих групп дополнительно получали АСК, фитотерапию или были курильщиками. Независимыми предикторами рецидива язвы были признаны спровоцированная лечением выраженная диспепсия, возраст более 75 лет и сопутствующие заболевания. Сделан вывод, что развитие выраженной диспепсии на фоне лечения может оправдывать назначение эндоскопического исследования пациентам с высоким риском.

В другом испытании F.K. Chan и соавт. исследовали пациентов с артритами, принимающих неселективные НПВП, которые находились в госпитале по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ ($n = 272$). Было установлено, что стратегия комбинирования целекоксиба с ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в сутки) давала лучшие результаты по сравнению с применением только целекоксиба (рецидив кровотечения через 12 мес.: 0 и 8,9 % соответственно; $p < 0,001$) [5].

Большое продолжающееся РКИ CONDOR, в котором сравнивают побочные эффекты при приеме целекоксиба или диклофенака в комбинации с омепразолом у пациентов с артритами и высоким риском развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, возможно, даст новые данные [6].

Эффективность ИПП для уменьшения симптомов диспепсии, вызванных применением НПВП

Хорошо известно, что НПВП-ассоциированные, выявляемые эндоскопически гастродуоденальные повреждения вызывают незначительные симптомы или не вызывают их вообще. Наоборот, многие НПВП, аспирин и даже ацетаминофен могут приводить к развитию диспептических симптомов (дискомфорт

и чувство переполнения в эпигастрии, боль в верхних отделах живота, тошнота, вздутие), не вызывая при этом выраженных эндоскопических изменений. Диспепсия является обычным побочным эффектом терапии НПВП и наиболее частой причиной прекращения приема препарата. Однако корреляция между диспептическими симптомами, которые проявляются периодически при приеме данных препаратов, и лежащими в их основе гастродуоденальными эрозиями или язвами или риском осложнений незначительна.

С. Hawkey и соавт. провели два мультицентровых РКИ для оценки эффективности ИПП, назначаемых для облегчения связанных с приемом НПВП симптомов (NASA 1 и SPACE 1) [17]. Изучаемые пациенты имели хронические состояния, требующие приема неселективных НПВП, ингибиторов ЦОГ-2, высоких доз АСК (> 325 мг/сут) или комбинации этих препаратов в течение более чем 7 мес., не имели в прошлом язв или эрозивных эзофагитов, а также были *H.pylori*-отрицательными. Эзомепразол в дозе 20 или 40 мг/сут, назначенный на 4 нед., сравнивали с плацебо, оценивали динамику имеющихся у пациентов гастроинтестинальных симптомов. Оба этих исследования продемонстрировали значительное улучшение при применении обеих доз эзомепразола по сравнению с плацебо. Это преимущество выявлялось и тогда, когда были суммированы данные пациентов, принимавших только ингибиторы ЦОГ-2. Другое исследование, проведенное в Нидерландах (n = 615), выявило резкое снижение у пожилых пациентов частоты диспепсии, вызванной приемом неселективных НПВП, при их комбинации с омепразолом в дозе 20 мг/сут по сравнению с теми, кто омепразол не принимал [43]. Таким образом, комбинация неселективного НПВП и ИПП демонстрирует более выраженное снижение риска развития диспепсии, чем изолированный прием ингибитора ЦОГ-2 [41].

Экономическая эффективность ИПП по сравнению с другими гастропротекторными агентами

В недавно опубликованном анализе экономической эффективности терапии ИПП у пациентов, длительно принимающих НДА, выявлено, что сопутствующая терапия безрецептурными ИПП у пациентов со средним уровнем риска и рецептурными ИПП у пациентов высокого риска является экономически выгодной [35]. Данные экономического моделирующего анализа, проведенного в Великобритании и опубликованного в 2006 г., свидетельствуют, что неселективные НПВП в сочетании с ИПП являются наиболее экономически выгодной стратегией по предотвращению эндоскопически выявляемых язв у пациентов, которым необходима длительная терапия НПВП [2]. В.М. Spiegel и соавт. показали, что терапия неселективными НПВП в комбинации с ИПП является более экономически выгодной и эффективной, чем изолированное использование ингибитора ЦОГ-2 у пациентов средней степени риска [40].

Эрадикация инфекции *H.pylori* как стратегия по снижению риска НПВП-гастропатий

Вопрос о влиянии сопутствующей *H.pylori*-инфекции на риск развития язв, индуцированных НПВП, некоторое время трактовался неоднозначно, поскольку имелись доказательства как аддитивного эффекта *H.pylori* и НПВП, так и защитной роли *H.pylori*-инфекции при НПВП-гастропатиях. Как подчеркивалось в Маастрихтских консенсусах II (2000) и III (2005), *H.pylori*-инфекция и АСК/НПВП являются самостоятельными факторами риска развития пептических язв, а длительный прием НПВП, включая коксибы, рассматривался как одно из показаний для эрадикации *H.pylori*-инфекции. В комментариях к этим консенсусам указывалось, что хотя сама по себе эрадикация *H.pylori*-инфекции недостаточна для профилактики язвенных кровотечений у больных с высоким риском НПВП-гастропатий и не ускоряет заживления пептических язв у больных, которые получают антисекреторную терапию и продолжают принимать НПВП, она снижает частоту НПВП-ассоциированных язв при ее проведении до начала НПВП-терапии и потому ее проведение желательно [3, 8, 28]. В последнем Маастрихтском консенсусе IV (2010), который еще не опубликован, но был доложен на отдельном симпозиуме в рамках XIX Европейской объединенной гастроэнтерологической недели, в отношении НПВП-гастропатий сделан вывод, что *H.pylori* является практически единственным модифицируемым фактором риска, который снижает вероятность их возникновения. Поэтому всем больным, у которых планируется длительный прием обычных НПВП, коксибов или аспирина, обязательно рекомендуется стратегия test&treat (диагностировать *H.pylori* и проводить эрадикацию) (степень доказательности А, уровень доказанности Ib). Поскольку эффективность эрадикации *H.pylori*-инфекции во всем мире снижается, кроме разработки новых схем эрадикации рассматривают и новые методы повышения ее эффективности, в частности удлинение сроков лечения с 7 до 10–14 дней (повышает эффективность эрадикации на 5 %) и применение повышенных доз ИПП. Так, установлено, что назначение в составе эрадикационных схем двойных доз ИПП дважды в сутки может повысить частоту эрадикации *H.pylori*-инфекции на 8 %.

В этом плане перспективно применение лекарственных препаратов, содержащих двойные дозы ИПП в одной таблетке. К таким препаратам относится недавно появившийся на украинском фармацевтическом рынке препарат Омез 40, содержащий двойную дозу омепразола. Такая лекарственная форма позволяет существенно улучшить приверженность больных к назначенному лечению, стойко поддерживать интрагастральный рН выше 4, необходимый для эффективного лечения и профилактики НПВП-гастропатий, особенно при развитии язв желудка, а также повысить эффективность эрадикации *H.pylori*-инфекции (при применении 2 раза в сутки в составе эрадикационных схем).

Выводы

Гастроудоденальные повреждения, связанные с приемом НПВП или АСК, являются актуальной проблемой, особенно принимая во внимание объемы использования этих препаратов. Поскольку популяция старшего возраста находится в группе высокого риска и именно эта популяция преимущественно использует НПВП и АСК, клиницисты все чаще будут сталкиваться с такими пациентами и повышенным сопутствующим риском язвенных кровотечений и других осложнений. Факторами риска серьезных гастроудоденальных осложнений у лиц, принимающих НПВП, являются наличие в анамнезе гастроудоденальных язв или кровотечений, возраст 65 лет и старше, длительное использование высоких доз НПВП, применение более чем одного НПВП, сопутствующее использование кортикостероидов или низких доз АСК, антикоагулянтов, наличие серьезных сопутствующих заболеваний и инфицирование *H.pylori*.

Из фармакологических стратегий, использующихся для первичной и вторичной профилактики НПВП-индуцированных гастроудоденальных повреждений у пациентов, которым показана постоянная терапия НПВП, сопутствующая терапия ИПП является наиболее клинически эффективной и хорошо переносимой. Многочисленные доказательные исследования показали, что ИПП являются эффективными для заживления и предотвращения рецидивов язв у пациентов, которым назначена длительная терапия НПВП, и должны быть препаратами выбора в таких случаях, особенно у пациентов с высоким риском. Сопутствующая терапия ИПП у пациентов с высоким риском, принимающих неселективные НПВП, эквивалентна использованию ингибиторов ЦОГ-2 в отношении предотвращения НПВП-индуцированных повреждений, но экономически более выгодна и более предпочтительна в плане минимизации частоты возникновения диспепсии у пациентов, длительно принимающих НПВП.

Наиболее изученным ИПП, эффективность которого при НПВП-гастропатиях доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях, является омепразол. В нашей стране наиболее применяемым омепразолом является Омез 20 (компания Dr. Reddy's Laboratories), который был первым ИПП, зарегистрированным в Украине. За все 15 лет его применения препарат зарекомендовал себя как надежный, эффективный и безопасный для профилактики и лечения классических кислотозависимых заболеваний и НПВП-гастропатий. Согласно рекомендациям последних Маастрихтских консенсусов, больным, инфицированным *H.pylori*, перед длительным применением НПВП, АСК или коксибов в настоящее время обязательно показана эрадикация этой инфекции, что позволяет снизить риск развития НПВП-гастропатий и их осложнений. Применение лекарственных форм, содержащих двойные дозы ИПП (например, Омез 40), позволяет улучшить результаты профилактики и лечения НПВП-гастропатий, включая ускорение заживления язв желудка и повышение эффективности эрадикации инфекции *H.pylori*.

Список литературы

1. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: VIGOR Study Group / C. Bombardier, L. Laine, A. Reicin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1520-1528.
2. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modeling / T.J. Brown, L. Hooper, R.A. Elliott [et al.] // *Health Technol. Assess.* — 2006. — Vol. 10. — P. 1-183.
3. Chan F.K. NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infection: implications for patient management / F.K. Chan // *Drug Saf.* — 2005. — Vol. 28. — P. 287-300.
4. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial / F.K. Chan, L.C. Hung, B.Y. Suen [et al.] // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 1038-1043.
5. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial / F.K. Chan, V.W. Wong, B.Y. Suen [et al.] // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — P. 1621-1626.
6. CONDOR: Celecoxib vs. Omeprazole and Diclofenac for at-risk Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis patients Clinical Trials. Gov. Identifier: NCT00141102; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00141102> Accessed January 7, 2008.
7. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users / D. Cullen, K.D. Bardhan, M. Eisner [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 12. — P. 135-140.
8. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2 – 2000 Consensus Report, September, Rome, 2000.
9. Derry S. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis / S. Derry, Y.K. Loke // *BMJ.* — 2000. — Vol. 321. — P. 1183-1187.
10. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: a Nordic multicentre study / P. Ekstrom, L. Carling, S. Wetterhus [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 753-758.
11. Fries J. NSAID-associated gastropathy: incidence and risk factor model / J. Fries, C. Williams, D. Bloch // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 91. — P. 213-222.
12. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use / J.F. Fries, S.R. Miller, P.W. Spitz [et al.] // *J. Rheumatol.* — 1990. — Vol. 20. — P. 12-19.
13. Gabriel S.E. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis / S.E. Gabriel, L. Jaakkimainen, C. Bombardier // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 115. — P. 787-796.
14. Garcia Rodriguez L.A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs / L.A. Garcia Rodriguez, H. Jick // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 769-772.
15. Goldstein J.L., Fort J.G. Incidence of endoscopic gastroduodenal ulcers in subjects on 325 mg qd of aspirin for cardiovascular prophylaxis with placebo, a COX-2 specific inhibitor,

or a nonspecific NSAID: Results from a randomized, double-blind, controlled trial GA, American College of Rheumatology Annual Meeting [Poster LB14/523]. — 23–28 October, 2003, Orlando, FL.

16. Griffin M.R., Piper J.M., Daugherty J.R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 257-263.

17. Hawkey C., Talley N.J., Yeomans N.D. et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1028-1036.

18. Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 521-535.

19. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management, OMNIUM Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 727-734.

20. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with NSAID // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 727-734.

21. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis / D. Henry, L.L. Lim, Garcia L.A. Rodriguez [et al.] // *BMJ.* — 1996. — Vol. 312. — P. 1563-1566.

22. Hernandez-Diaz S., Rodriguez L.A. Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s / S. Hernandez-Diaz, L.A. Rodriguez // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 2093-2099.

23. Jensen D., Ho S., Hamamah S. et al. A randomized study of omeprazole compared to misoprostol for prevention of recurrent ulcers and ulcer hemorrhage in high risk patients ingesting aspirin or NSAIDS // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. A892.

24. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole / J. Labenz, K.U. Petersen, W. Rosch [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1015-1019.

25. Laine L. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis / L. Laine, C. Bombardier, C.J. Hawkey // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1006-1012.

26. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs / L.M. Jangman, J. Weil, P. Wainwright [et al.] // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 1075-1078.

27. Lee M., Feldman M. The aging stomach: implications for NSAID gastropathy / M. Lee, M. Feldman // *Gut.* — 1997. — Vol. 41. — P. 425-426.

28. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Moran [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 772-781.

29. McNamara D. Gastroesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe. — P. NSAID-related gastroduodenal pathology / D. McNamara // *The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe.* — 2004. — P. 31-36.

30. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclooxygenase-II-selective inhibitors / R. Micklewright, S. Lane, W. Linley [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 321-332.

31. Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers / Y. Niv, A. Battler, G. Abuksis [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2005. — Vol. 50. — P. 78-80.

32. Piper J. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of NSAID / J. Piper, W. Ray, J. Daugherty // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 735-740.

33. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment: a double blind placebo controlled study / B.G. Porro, M. Lazzaroni, M. Petrillo [et al.] // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1998. — Vol. 30. — P. 43-47.

34. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers / A. Rostom, C. Dube, G. Wells [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — CD002296.

35. Saini S.D., Schoenfeld P., Fendrick A.M. et al. Cost-effectiveness of proton pump inhibitor cotherapy in patients taking long-term, low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168. — P. 1684-1690.

36. Shorr R. Concurrent use of NSAID and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease / R. Shorr, W. Ray, J. Daugherty // *Arch. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 153. — P. 1665-1670.

37. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F.E. Silverstein, D.Y. Graham, J.R. Senior [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 123. — P. 241-249.

38. Slattery J. Risk of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin: UK-TIA Trial / J. Slattery, C. Warlow, C. Shoecock // *Gut.* — 1995. — Vol. 37. — P. 509-511.

39. Excess costs from gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs / W.E. Smalley, M.R. Griffin, R.L. Fought [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 11. — P. 461-469.

40. Spiegel B.M. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups / B.M. Spiegel, C.F. Chiou, J.J. Ofman // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 53. — P. 185-197.

41. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis / B.M. Spiegel, M. Farid, G.S. Dulai [et al.] // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119. — P. 427-436.

42. Stalnikowicz R., Rachmilewitz D. NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed? A review and meta-analysis // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 17. — P. 238-243.

43. Van Leen M.W. Prevention of NSAID gastropathy in elderly patients: an observational study in general practice and nursing homes / van M.W. Leen, van der I. Eijk, J.M. Schols // *Age Ageing*. — 2007. — Vol. 36. — P. 414-418.

44. Weil J. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding / J. Weil, D. Colin-Jones, N. Langman // *Br. Med. J.* — 1995. — Vol. 310. — P. 827-830.

45. Wilcox C.M. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage / C.M. Wilcox, K.A. Shalek, G. Cotsonis // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154. — P. 42-46.

46. Wolfe M.M. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs / M.M. Wolfe, D.R. Lichtenstein, G. Singh // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1888-1899.

47. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment, ASTRONAUT Study Group / N.D. Yeomans, Z. Tulassay, L. Juhasz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 719-726.

Получено 25.10.13 □

Вперше опубліковано в журналі
«Сучасна гастроентерологія», 2011, № 6 (62)

Ткач С.М.

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ

Резюме. Наведено сучасні дані щодо різних стратегій лікування та профілактики НПЗП-гастропатій. На підставі проведеного аналізу зроблено висновок, що найкращими стратегіями є застосування інгібіторів протонної помпи та ерадикація інфекції *Helicobacter pylori*. Застосування подвійних доз інгібіторів протонної помпи дає змогу поліпшити ефективність профілактики і лікування НПЗП-гастропатій.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, НПЗП-гастропатії, інгібітори протонної помпи, ерадикація *Helicobacter pylori*.

Tkach S.M.

National Medical University
named after A.A. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

THE MODERN APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT OF NSAID-INDUCED GASTROPATHY

Summary. The article presents recent data on the different tactics for treatment and prevention of NSAID-induced gastropathy. On the basis of the carried out analysis it has been concluded that the most effective strategies are the use of proton pump inhibitors and eradication of *Helicobacter pylori* infection. The use of double doses of proton pump inhibitors allows improving the efficacy of prevention and treatment of NSAID-induced gastropathy.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID-induced gastropathy, proton pump inhibitors, *Helicobacter pylori* eradication.