



С.М. Ткач

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Современные подходы к профилактике и лечению 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, который используют для облегчения боли при артритах и других острых и хронических костно-мышечных нарушениях. Однако прием НПВП сопровождается повышенным риском гастродуоденальных 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]. Гастродуоденальная токсичность НПВП объясняется блокадой продукции цитопротективных простаноидов, опосредованных циклооксигеназой 1-го типа (ЦОГ-1), таких как простагландин E_2 и простагландин. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают менее выраженные гастродуоденальные повреждения, чем неселективные НПВП, которые угнетают и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, однако полностью проблему гастротоксичности не решают [1, 30].

Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной 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, асимп-

томность 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 перфорации 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 выявля-

ются гастроинтестинальные повреждения, и далеко не всегда их легко определить по наличию симптомов. За исключением диспепсии, обычные проявления у лиц, употребляющих НПВП, недостаточно коррелируют с язвообразованием [14, 16, 21, 26]. Асимптомные, выявляемые только при эндоскопии язвы определяют 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 — продолжают споры о том, являются ли гормоны ulcerогенами или они только усиливают влияние других неблагоприятных факторов. Имеются доказательства того, что регулярное 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 плацебоконтролируемого 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 эн-

доскопически 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 физиотерапией, 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, кровотечение, 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 ЦОГ-2-ингибитора, отказ от курения, алкоголя, сопутствующего приема стероидов, антикоагулянтов, дезагрегантов и других гастротоксических средств, а также лечение язв или эрозий ИПП, которое оказывается эффективным в 90 % случаев и более. Вторая стра-

тегия — 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 — следующую 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 ульцерогенез, интрагастральный pH необходимо повысить выше 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, пантопразол, лансопразол, 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 результаты 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 профилактики НПВП-индуцированных язв, Ekstrom и соавт. сравнили 20 мг омепразола и плацебо у пациентов с диспепсией или неосложненной 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 исследования 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 диспепсических 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 пациента, принимавшего 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 язвообразования

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 цекоксибом (400 мг/сут) или диклофенаком (75 мг/сут) в сочетании с омепразолом (20 мг/сут) в течение 6 мес [4]. Авторы не выявили разницы 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 получала 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 исследовании 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 цекоксиба с ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в сутки) давала лучшие результаты по сравнению с применением только цекоксиба (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 цекоксиба 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 диспепсических 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 диспепсическими симптомами, которые проявляются периодически при приеме данных препаратов, и лежащими в их основе

гастродуоденальными эрозиями или язвами или риском осложнений незначительна.

C. 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 эти 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 A, 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 назначенному лечению, стойко поддерживать интрагастральный pH 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

Гастродуоденальные 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 гастродуоденальных осложнений у лиц, принимающих НПВП, являются наличие в анамнезе гастродуоденальных 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 гастродуоденальных 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 ран-

доміцизованих контролюваних дослідженнях, являється омепразол. В нашій країні найбільш використовуваним омепразолом є «Омез 20» (компанія Dr. Reddy's Laboratories), який був першим ІПП, зареєстрованим в Україні. За всі 15 років його застосування препарат зарекомендував себе як надійний, ефективний і безпечний для профілактики і лікування класичних кислотозависимих захворювань і НПВП-гастропатій. Згідно рекомендацій останніх Маастрихтських консенсусів, у хворих, ін-

фікованих *H. pylori*, перед тривалим застосуванням НПВП, АСК або коксибів в поточний час обов'язково показана ерадикація цієї інфекції, що дозволяє знизити ризик розвитку НПВП-гастропатій і їх ускладнень. Застосування лікарських форм, що містять подвійні дози ІПП (наприклад, «Омез 40»), дозволяє покращити результати профілактики і лікування НПВП-гастропатій, включаючи прискорення заживлення язв шлунка і підвищення ефективності ерадикації інфекції *H. pylori*.

Список литературы

- Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: VIGOR Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 343.— P. 1520—1528.
- Brown T.J., Hooper L., Elliott R.A. et al. 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 modelling // *Health Technol. Assess.*— 2006.— Vol. 10.— P. 1—183.
- Chan F.K. NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infection: implications for patient management // *Drug Saf.*— 2005.— Vol. 28.— P. 287—300.
- Chan F.K., Hung L.C., Suen B.Y. et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial // *Gastroenterology*.— 2004.— Vol. 127.— P. 1038—1043.
- Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y. et al. 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, randomized trial // *Lancet*.— 2007.— Vol. 369.— P. 1621—1626.
- CONDOR: Celecoxib vs. Omeprazole and Diclofenac for at-risk Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis patients ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00141102 <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00141102> Accessed January 7, 2008.
- Cullen D., Bardhan K.D., Eisner M. et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1998.— Vol. 12.— P. 135—140.
- Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2—2000 Consensus Report, September, Rome, 2000.
- Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis // *BMJ*.— 2000.— Vol. 321.— P. 1183—1187.
- Ekstrom P., Carling L., Wetterhus S. et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: a Nordic multicentre study // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 31.— P. 753—758.
- Fries J., Williams C., Bloch D. NSAID-associated gastropathy: incidence and risk factor model // *Am. J. Med.*— 1991.— Vol. 91.— P. 213—222.
- Fries J.F., Miller S.R., Spitz P.W. et al. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use // *J. Rheumatol.*— 1990.— Vol. 20.— P. 12—19.
- Gabriel S.E., Jaakkimainen L., Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.*— 1991.— Vol. 115.— P. 787—796.
- Garcia Rodriguez L.A., Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Lancet*.— 1994.— Vol. 343.— P. 769—772.
- 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 non-specific 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.
- 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.
- Hawkey C., Talley N.J., Yeomans N.D. et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100.— P. 1028—1036.
- Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Gastroenterology*.— 2000.— Vol. 119.— P. 521—535.
- Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management, OMNIUM Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 338.— P. 727—734.
- 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.
- Henry D., Lim L.L., Garcia Rodriguez L.A. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis // *BMJ*.— 1996.— Vol. 312.— P. 1563—1566.
- 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 // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 160.— P. 2093—2099.
- 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.
- Labenz J., Petersen K.U., Rosch W. et al. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17.— P. 1015—1019.
- Laine L., Bombardier C., Hawkey C.J. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis // *Gastroenterology*.— 2002.— Vol. 123.— P. 1006—1012.
- Langman M.J., Weil J., Wainwright P. et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Lancet*.— 1994.— Vol. 343.— P. 1075—1078.
- Lee M., Feldman M. The aging stomach: implications for NSAID gastropathy // *Gut*.— 1997.— Vol. 41.— P. 425—426.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Moran C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht III Consensus Report // *Gut*.— 2007.— Vol. 56.— P. 772—781.

29. McNamara D. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe.— P. NSAID-related gastroduodenal pathology // *The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe*.— 2004.— P. 31—36.
30. Mickelwigh R, Lane S, Linley W. et al. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17.— P. 321—332.
31. Niv Y, Battler A, Abuksis G. et al. Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers // *Dig. Dis. Sci.*— 2005.— Vol. 50.— P. 78—80.
32. Piper J, Ray W, Daugherty J. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of NSAID // *Ann. Intern. Med.*— 1991.— Vol. 114.— P. 735—740.
33. Porro B.G., Lazzaroni M., Petrillo M. et al. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment: a double blind placebo controlled study // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1998.— Vol. 30.— P. 43—47.
34. Rostom A., Dube C., Wells G. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers // *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, Ray W, Daugherty J. Concurrent use of NSAID and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease // *Arch. Intern. Med.*— 1993.— Vol. 153.— P. 1665—1670.
37. Silverstein FE., Graham D.Y., Senior J.R. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 123.— P. 241—249.
38. Slattery J., Warlow C., Shoecock C. Risk of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin: UK-TIA Trial // *Gut.*— 1995.— Vol. 37.— P. 509—511.
39. Smalley W.E., Griffin M.R., Fought R.L. et al. Excess costs from gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *J. Gen. Intern. Med.*— 1996.— Vol. 11.— P. 461—469.
40. Spiegel B.M., Chiou C.F., Ofman J.J. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups // *Arthritis Rheum.*— 2005.— Vol. 53.— P. 185—197.
41. Spiegel B.M., Farid M., Dulai G.S. et al. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis // *Am. J. Med.*— 2006.— Vol. 119.— P. 427—436.
42. Stalnikowicz R., Rachmilewitz D. NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed? A review and metaanalysis // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1993.— Vol. 17.— P. 238—243.
43. van Leen M.W., van der Eijk I., Schols J.M. Prevention of NSAID gastropathy in elderly patients: an observational study in general practice and nursing homes // *Age Ageing.*— 2007.— Vol. 36.— P. 414—418.
44. Weil J., Colin-Jones D., Langman N. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // *Br. Med. J.*— 1995.— Vol. 310.— P. 827—830.
45. Wilcox C.M., Shalek K.A., Cotsonis G. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage // *Arch. Intern. Med.*— 1994.— Vol. 154.— P. 42—46.
46. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 1888—1899.
47. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs, Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment, ASTRONAUT Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 338.— P. 719—726.

С.М. Ткач

Сучасні підходи до профілактики і лікування НПЗП-гастропатій

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.

S.M. Tkach

The modern approaches to the prophylaxis and treatment of NSAID-induced gastropathy

The article presents recent data on the different tactics for prevention and treatment 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 PPI and eradication of *Helicobacter pylori* infection. The use of PPI double dose allows improving the results of treatment and prophylaxis of NSAID-induced gastropathy. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 11 листопада 2011 р.