

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ГАСТРОПАТИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

И.Ф. Костюк, д-р мед. наук, профессор;

О.Д. Кучеренко, д-р мед. наук, профессор

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

В статье приведены современные данные, посвященные проблеме лечения и профилактики поражений желудочно-кишечного тракта, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Показано, что использование ингибиторов протонного насоса, таких, как омепразол, эзомепразол и синтетического аналога простагландина E₁ мизопростол, является наиболее эффективным при проведении лечебных и профилактических мероприятий у больных с гастропатиями, развившимися на фоне приема НПВП.

Ключевые слова: гастропатии, нестероидные противовоспалительные препараты, омепразол, эзомепразол, мизопростол.

У статті наведені сучасні дані, присвячені проблемі лікування й профілактики уражень шлунково-кишкового тракту, обумовлених прийманням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Показано, що використання інгібіторів протонного насоса, таких, як омепразол, езомепразол і синтетичного аналога простагландина E₁ мізопрополу, є найбільш ефективним при проведенні лікувальних і профілактичних заходів у хворих з гастропатіями, що розвинулися на фоні приймання НПЗП.

Ключові слова: гастропатії, нестероїдні протизапальні препарати, омепразол, езомепразол, мізопропол.

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты широко используются в клинической практике для лечения различных болевых синдромов, болезней суставов, соединительной ткани [1, 2]. Их потребление возрастает с каждым годом [2, 9]. Предполагается, что в развитых странах мира ежегодно каждый седьмой житель принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [10]. Представители данного класса лекарственных средств, хотя и отличаются по своему химическому строению, действуют однотипно, блокируя образование простагландинов путем ингибирования превращения арахидоновой кислоты в предшественник циклических эндопероксидов под влиянием фермента циклооксигеназы [2]. Неудивительно, что это приводит к развитию клинико-фармакологических эффектов, как положительных, так и негативных, общих для всех представителей этого класса препаратов [9]. Во всем мире ежегодно производится более 40000 т ацетилсалициловой кислоты, одного из основных представителей данной группы препаратов, а потребление парацетамола, препарата с аналогичным, но слабовыраженным противовоспалительным действием, ежедневно превышает 25000 т [9]. Неудивительно, что на этом фоне возрастает и частота побочных эффектов, вызванных НПВП [3]. Повреждение слизистой оболочки желудка или кишечника относится к самым частым побочным эффектам, вызванным НПВП [3, 5]. Наиболее тяжелое осложнение – это кровотечение и перфорация, которые в основном и определяют смертность, связанную с приемом НПВП [1, 10].

Язвенно-эрозивные повреждения желудочно-кишечного тракта чаще всего локализуются в желудке и 12-перстной кишке и значительно реже – в других отделах желудочно-кишечного тракта [7]. Считается, что

повреждения желудка и 12-перстной кишки могут наблюдаться у каждого пятого больного, принимающего НПВП [8]. В настоящее время выделены факторы риска их возникновения и развития, что позволяет проводить необходимые профилактические мероприятия (табл. 1) [1, 3, 10].

Таблица 1 - Факторы риска развития медикаментозных гастропатий

Факторы риска установленные	Факторы риска вероятные
Язва или кровотечение в анамнезе.	Длительность приема НПВП.
Возраст > 60 лет.	Инфекция <i>H. pylori</i> .
Лечение стероидными гормонами.	Диспепсия на фоне применения
Лечение антикоагулянтами.	НПВП в анамнезе.
Высокие дозы НПВП.	Тяжелое течение ревматоидного
Одновременное применение	артрита с ограничением
нескольких НПВП.	подвижности.
Сопутствующие заболевания (ИБС, сахарный диабет и др.)	Курение

Согласно современным данным механизмы повреждающего действия НПВП слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта могут быть обусловлены ингибированием циклооксиназы (ЦОГ) или непосредственным воздействием препарата на слизистую оболочку [2, 9]. Известно, что при подавлении активности циклооксиназы (в первую очередь ЦОГ-2) наблюдается уменьшение воспаления [5]. Ингибирование ЦОГ-1 приводит к существенному снижению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, в результате чего снижается секреция защитной слизи и бикарбонатов, ухудшается местный кровоток [6]. Можно сделать важный вывод, что одной из важнейших функций ЦОГ-1 является защита слизистой оболочки от повреждения желудочным содержимым [1, 3].

Проведенные в недалеком прошлом исследования показали, что при лечении селективными ингибиторами ЦОГ-2, такими, как целекоксиб, частота повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта существенно снижается в сравнении с тем, что наблюдалось при лечении неселективными НПВП [2]. В последующем было установлено, что это касается только пациентов, у которых имеется менее 2 факторов риска (см. табл. 1) [3, 6]. Вторым, не менее важным компонентом в возникновении эрозивно-язвенных повреждений является «кислотно-пептическая атака» слизистой оболочки желудка, защита которой снижена на фоне лечения НПВП [5]. Экспериментальные исследования показали, что поддержание рН в желудке выше 4, когда активность пепсина резко снижается, позволяет предупредить повреждение слизистой оболочки [7]. Так, при введении индометацина интрадуоденально и одновременном назначении омепразола как ингибитора секреции эрозивно-язвенные повреждения слизистой желудка не развиваются, в то же время наблюдалось развитие обширных эрозий слизистой оболочки желудка, если рН был ниже 4 [7, 11, 12].

С учетом ведущих патогенетических звеньев повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта под влиянием НПВП целесообразно использовать два класса препаратов: антисекреторные

средства и синтетические аналоги простагландинов (заместительная терапия мизопростолом) [5, 10].

В последнее время в контролируемых исследованиях изучались преимущественно антисекреторные препараты двух групп: ингибиторы протонного насоса (ИПН) и блокаторы H_2 – гистаминовых рецепторов [8, 11, 12].

Следует отметить, что ранитидин, как и другие блокаторы H_2 – гистаминовых рецепторов, как правило, не предупреждают возникновение эрозий, хотя и уменьшают тяжесть кровотечений [7]. Среди других особенностей препаратов этой группы можно отметить развитие привыкания, которое связано с феноменом усталости рецепторов [7, 10]. Кроме того, отмечается недостаточная терапевтическая эффективность блокаторов H_2 – гистаминовых рецепторов у больных, которые курят [10]. Ингибиторы протонного насоса (ИПН), еще один класс антисекреторных препаратов, обладают более высокой эффективностью, чем блокаторы H_2 – гистаминовых рецепторов, при лечении больных с высоким риском развития гастропатий, обусловленных приемом НПВП [8]. Их высокая терапевтическая эффективность была неоднократно продемонстрирована как в плацебоконтролируемых, так и в многоцентровых сравнительных исследованиях как с блокаторами H_2 – гистаминовых рецепторов, так и с мизопростолом [8, 11, 12]. Международная группа исследователей сделала важное заключение, что основой эффективности ингибиторов протонного насоса при повреждениях гастродуоденальной слизистой оболочки, обусловленных НПВП, является подавление желудочной секреции [8].

В контролируемых клинических исследованиях ASTRONAUT и OMNIUM [8, 11, 12] было показано, что у больных с множественными эрозиями (более 10) или острыми язвами, которым необходимо было продолжить прием НПВП, назначение омепразола в течение 4 недель по эффективности было сопоставимо с применением мизопростолом, но значительно превосходило блокатор H_2 – гистаминовых рецепторов ранитидин. Согласно полученным данным эффективность 4 недельной терапии омепразолом в дозах 20 мг/сут, 40 мг/сут и мизопростолом в дозе 200 мкг 4 раза в сутки составила соответственно 76%, 75% и 71% [8, 11, 12]. В качестве критериев эффективности в данном исследовании было принято отсутствие язв и менее пяти эрозий в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишке на фоне проводимого лечения [11, 12]. При оценке эффективности омепразола в сравнении с ранитидином первый оказался существенно эффективнее ранитидина, назначаемого по 150 мг 2-а раза в сутки [7]. Через 8 недель омепразол по эффективности превосходил и мизопростол (результаты приведены в табл. 2) [11, 12].

Несмотря на то, что омепразол, по данным большинства исследований, превосходил другие препараты по способности предупреждать рецидивы язвенных поражений в желудке и 12-перстной кишке, эрозии рецидивировали реже у больных, которые получали мизопростол [8]. Несмотря на столь обнадеживающие результаты, первичная профилактика язв, обусловленных приемом НПВП, продолжает оставаться актуальной проблемой, и для этого имеются основания [3, 10]. Например, у здоровых добровольцев, которые получали плацебо и диклофенак или омепразол и диклофенак через 14 дней не обнаружили существенных различий в частоте возникновения эрозий [1, 3]. Рядом специалистов делается вывод, что профилактическое лечение противоязвенными препаратами эффективно только у больных, которые предрасположены к развитию язв при приеме НПВП [10]. Это особенно касается больных, инфицированных *H. pylori*. Интересные результаты получены в последнее время при назначении эзомепразола для

предупреждения развития повреждений слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки у больных, получающих НПВП [11, 12]. Этот препарат является одним из наиболее мощных ингибиторов протонного насоса, который оказывает длительное антисекреторное действие [11, 12]. Эффективность эзомепразола была изучена у 1378 пациентов, которые принимали неселективные и селективные НПВП [11, 12]. Было показано, что частота язв у пациентов с высоким риском в течение полугодия составила 17% и не зависела от того, какие НПВП (селективные или неселективные) получал больной. При одновременном приеме эзомепразола в дозе 20 мг частота язвообразований уменьшалась более чем в 3 раза [11, 12]. В другом исследовании при наблюдении за 846 пациентами с язвами желудка, развившимися при приеме селективных НПВП, было показано, что при назначении эзомепразола в дозах 20 или 40 мг/сут в сравнении с ранитидином, назначаемым в дозе 150 мг два раза в сутки противоязвенный эффект был более выраженным. Важно подчеркнуть, что больные продолжали прием НПВП [7].

Таблица 2 - Эффективность омепразола, мизопростол и ранитидина при лечении больных, получавших НПВП (по данным двойных слепых контролируемых исследований)

Исследования и частота заживления язв	Препараты			P
	омепразол	мизопростол	ранитидин	
1 Частота заживления язв желудка через 8 недель OMNIUM (n= 606) ASTRONAUT (n = 348)	87% 84%	73%	64%	<0,01 <0,01
2 Частота заживления язв 12-перстной кишки через 8 недель OMNIUM (n= 606) ASTRONAUT (n = 348)	93% 92%	77%	81%	<0,01 <0,01

Среди других препаратов, используемых для предупреждения развития язвенных поражений на фоне лечения НПВП, больший интерес вызывает мизопростол [9]. Этот препарат – синтетический аналог простагландина E₁ [9, 10]. Как известно, слизистая оболочка желудка синтезирует свои собственные простагландины, которые способствуют секреции слизи, бикарбонатов, репликации клеток слизистой оболочки, уменьшают секрецию кислоты (как базальную, так и стимулированную) и существенно улучшают кровоток в сосудах слизистой оболочки желудка. Для мизопростол характерна способность, в первую очередь, предупреждать развитие медикаментозных язв, возникающих после приема препаратов, которые нарушают синтез простагландинов [10]. Препарат назначают внутрь во время еды. Следует отметить, что низкий терапевтический диапазон и, как результат, легко возникающие осложнения при небольшом увеличении дозы затрудняют широкое использование препаратов этой группы [9].

Препараты последней группы можно использовать для лечения только в том случае, если больной прекратил прием НПВП [7]. Если же больной вынужден принимать НПВП или имеет несколько факторов риска, то препаратами выбора могут быть только ингибиторы протонного насоса [10]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что переносимость ингибиторов протонного насоса несколько лучше, они реже вызывают побочные эффекты. Перспективным представляется использование

эзомепразола относительно нового представителя ИПН [9, 11, 12]. В настоящее время имеется комбинированный препарат, состоящий из мизопростола и диклофенака [9]. Каждая таблетка пролонгированного действия содержит 50 мг или 75 мг НПВП диклофенака и 200 мкг мизопростола. Назначается препарат по 1 таблетке 2-3 раза в день во время еды. Среди побочных эффектов можно отметить боли в животе, тошноту, диарею. Иногда может возникать дисменорея. Препарат удобен для использования. Он может иметь определенные перспективы при лечении больных, у которых риск развития гастропатий, обусловленных приемом НПВП, особенно высок.

Таким образом, можно сделать вывод, что с учетом имеющихся на сегодняшний день данных наиболее эффективными препаратами, позволяющими снизить риск развития гастропатии, обусловленной приемом НПВП, до минимума, являются только ингибиторы протонного насоса и мизопростол [11, 12]. Блокаторы H₂ – гистаминовых рецепторов имеют значительно меньшее значение [7]. Работа в данном направлении активно продолжается.

SUMMARY

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GASTROPATHY, CAUSED BY RECEPTION OF NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY PREPARATIONS

I.F. Kostyuk, O.D. Kucherenko
Kharkiv National Medical University

Modern approaches to diagnostics and treatment of gastropathy caused by acceptance nonsteroid antiinflammation drugs In this article are brought modern data, denoted problem of the treatment and preventive maintenances of the defeats of the gastrointestinal tract, conditioned by acceptance nonsteroid antiinflammation drugs. It is shown that use of omeprazol, esomeprazole or mysoprosol is the most effective in the patient with drugs gastropathy caused by acceptance nonsteroid antiinflammation medicine.

Key words: gastropathies, nonsteroid antiinflammation drugs, omeprazol, esomeprazole, mysoprosol.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исаков А. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: патогенез, лечение и профилактика / А. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, №2. – С. 34-38.
2. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман // Клиническая медицина. – 2008. – Т.86, №2. – С. 8-14.
3. Желудочно-кишечные кровотечения как осложнения гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Шосток Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова Л.П. // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, №5. – С. 70-73.
4. Chan F. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding / F. Chan, J. Ching, L. Hung // New England J. Med. – 2005. – V. 352, № 3. – P. 238-244.
5. Dajani E. Prevention of nonsteroidal anti-inflammation drug-induced gastroduodenal ulcers: role of mucosal protective and gastric antisecretory drugs/ E. Dajani, N. Angrawal // Dig. Dis. – 1995. – Vol. 13. – P. 48-61.
6. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drugs therapy / Ekstrom P., Carling L., Wetterhus S. et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31, №3. – P. 753-758.
7. The comparative healing of gastric ulcers with omeprazole versus ranitidine in patients taking either continuous COX-2 selective NSAIDs or nonselective NSAIDs / Goldstein J., Johanson J., Hawkey C. et al. // Gastroenterology. – 2004. – V. 126. – W 1310 (abstract).
8. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. OMNIUM Study Group/ Hawkey C., Karrash J., Szerepanski L. et al. // New England Journal of Medicine. – 1998. – V. 338, №11. – P.727-734.
9. Laurence D.R. Clinical Pharmacology/ D.R. Laurence, P.N. Bennet. Churchill Livingstone. – 1987. – 640 p.
10. Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease. 6 edit. Saunders. – 1999. – №4. – 658 p.

11. An evidence-based analysis of esomeprazole therapy versus placebo for the prevention of gastric or duodenal ulcers in at risk continuous NSAID users / Yeomans N., Scheiman J., Hawkey C. et al. // Gastroenterology. – 2004. – V.126. – W1278 (abstract).
12. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial, Ranitidine versus Omeprazole for NSAID – associated Ulcer Treatment (ASRONAUT) Study Group / Yeomans N., Tulassay Z., Juhasz L. et al. // N. Engl. J. Med. – 1998. – V. 338. – P. 719-726.

Поступила в редакцию 2 июня 2009 г.