

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАМОТИДИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАСЛОН-I (ЗАЩИТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ОТ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ)

Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Ким В. А.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Научное общество гастроэнтерологов России

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты первого Российского рандомизированного исследования по профилактике НПВП-гастропатий у больных принимающих НПВП. Представлены результаты клинического и эндоскопического мониторинга за двумя группами больных: 1-ая 108 больных ОА или РА принимавших диклофенак и фамотидин и 2-ая 116 больных ОА или РА получавших терапию только диклофенаком. Доказано, что сочетанное применение диклофенака и фамотидина уменьшает в 2,6 раза частоту, и достоверно снижает выраженность как болевых симптомов диспепсии, так и неболевых ее проявлений, достоверно уменьшает более чем в два раза частоту эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка и 12-перстной кишки.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, диклофенак, фамотидин

SUMMARY

This article presents results of the first Russian randomized study of NSAID-gastropathy prevention at patients receiving NSAIDs. Results of clinical and endoscopic monitoring of two groups of patients: 1st – 108 patients with AA or RA treated with diclofenac and famotidin and 2nd – 116 patients with AA or RA receiving diclofenac treatment only. It was shown that combined use of diclofenac and famotidin reduces to 2.6 times frequency and significantly reduces severity of painful dyspepsia symptoms and antipain manifestations reduces more than twice frequency of erosive-ulcerous lesions of gastric mucosa and duodenum.

Key words: NSAID-gastropathy, diclofenac, famotidin

В 2007–2008 гг. было проведено первое Российское открытое рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование по изучению эффективности фамотидина в профилактике НПВП-гастропатий, исследование получило наименование ЗАСЛОН (Защита Слизистой Оболочки желудка от Нестероидных Противовоспалительных препаратов, IV фаза), инициаторами исследования были Научное общество гастроэнтерологов России и Ассоциация ревматологов России при спонсорской поддержке фирмы *Нетомфарм*, Сербия. Главными исследователями были определены директор ЦНИИ гастроэнтерологии профессор

Л. Б. Лазебник и директор Института ревматологии РАМН академик Е. Л. Насонов. По результатам исследования от имени всех участников сотрудниками ЦНИИ гастроэнтерологии подготовлена следующая статья.

Целью исследования явилось изучение воздействия комбинаций диклофенака (Д) и фамотидина (Ф) в сравнении с диклофенаком на слизистую оболочку желудка у больных с ревматоидным артритом (РА) и остеоартрозом (ОА) при 4-недельном лечении.

Исследование проводилось следующими медицинскими центрами: ЦНИИ гастроэнтерологии, Институт ревматологии РАМН (д. м. н. Л. Н. Дени-



сов), Воронежская областная клиническая больница (к. м. н. О. Н. Иванова), Ростовский государственный медицинский университет (к. м. н. Н. А. Артемьенко), Саратовский государственный медицинский университет (профессор А. П. Ребров), СПб. ГУЗ ГБ № 25, городской ревоцентр (к. м. н. Т. Г. Шемеровская)

ЛОГИСТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Современную врачебную практику невозможно представить без использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эти препараты получают от 20 до 40 % людей пожилого возраста, 6 % из которых — более 9 месяцев в году или постоянно. При этом с возрастом частота применения НПВП только увеличивается. Практически в 100 % случаев длительный прием НПВП приводит к развитию гастропатии.

НПВП используются при чрезвычайно широком спектре заболеваний: ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, подагре, различного генеза болях, ишемической болезни сердца. Эти препараты улучшают качество жизни больных, что обусловило значительный рост их потребления, но, в свою очередь, привело к увеличению частоты развития побочных эффектов. Одной из важнейших проблем, связанных с применением НПВП, является их негативное воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), нередко приводящее к тяжелым последствиям.

Результаты исследования, проведенного McDonald и соавт. в 1997 г., позволили прийти к заключению, что НПВП увеличивают риск серьезного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в 3,9 раза, а отдельно взятых кровотечения и перфорации — в 8 раз.

Термин «НПВП-гастропатия» впервые был предложен в 1986 г. для дифференциации специфического поражения слизистой оболочки желудка, возникающего при длительном применении НПВП, от классической язвенной болезни. На сегодняшний день достаточно хорошо изучены основные звенья патогенеза НПВП-гастропатии, а возможности ее терапии и профилактики уточнены в серьезных клинических исследованиях, отвечающих требованиям доказательной медицины.

У любого пациента, принимающего НПВП, могут развиваться гастродуodenальные осложнения. Наличие жалоб со стороны ЖКТ не всегда позволяет говорить о развитии эрозивно-язвенных изменений слизистой. Примерно у 30–40 % больных, получающих длительную (более 6 недель) терапию НПВП, отмечаются симптомы диспепсии, которые не коррелируют с данными, полученными при эндоскопическом обследовании: до 40 % больных с эрозивно-язвенными изменениями слизистой верхних отделов ЖКТ не предъявляют жалоб и, наоборот, до 50 % пациентов с диспепсией имеют неповрежденную слизистую оболочку.

Существует несколько факторов, которые увеличивают риск развития желудочных язв и их осложнений при назначении НПВП. К ним относятся: возраст старше 65 лет; язвенная болезнь в анамнезе; большие дозы и/или одновременный прием нескольких НПВП; сопутствующая терапия глюкокортикоидными (ГКС); продолжительность терапии; наличие заболевания, требующего длительного приема НПВП; женский пол; курение; прием алкоголя; наличие *H. pylori*.

Доза и продолжительность приема НПВП являются одними из определяющих факторов риска развития гастродуodenальных язв и их осложнений. Высокий риск возникновения язвы отмечается при продолжительной терапии, но максимален в первый месяц приема препарата. Снижение риска в дальнейшем объясняется, по-видимому, адаптационными механизмами, благодаря которым гастродуodenальная слизистая приобретает способность противостоять повреждающему действию НПВП. К сожалению, механизмы адаптации до конца не изучены, возможно, они связаны с увеличением скорости выработки слизи и появлением популяции молодых эпителиальных клеток [1–3].

Любой НПВП может вызвать повреждение слизистой, однако относительный риск развития осложнений в разных группах препаратов варьирует. При сочетанном применении различных групп НПВП их побочные эффекты суммируются.

Важной проблемой, связанной с предотвращением нежелательных эффектов лекарственных препаратов на популяционном уровне, является вопрос адекватной профилактики серьезных ЖКТ-осложнений, ассоциированных с приемом НПВП, поэтому в последние годы особое внимание уделяется поиску путей, направленных на повышение безопасности лечения препаратами данной группы. Спектр лекарственных средств, используемых для лечения и профилактики НПВП-гастропатии, широк и включает в себя антациды, препараты висмута, аналоги простагландина, антисекреторные препараты (H_2 -блокаторы, ингибиторы протонной помпы). Однако эффективность каждого из них различна и зависит от многих факторов.

В настоящее время антисекреторные препараты занимают центральное место в лечении и профилактике НПВП-индуцированных гастропатий. Обоснованием для назначения препаратов, блокирующих продукцию соляной кислоты, является, во-первых, снижение обратной диффузии ионов водорода H^+ и их повреждающего действия на слизистую оболочку, во-вторых, снижение активности пепсина или его инактивация при повышении интрагастрального pH до 4,0 и выше, что приводит к снижению агрессивного действия желудочного сока. В-третьих, при высоком внутрижелудочном pH резко уменьшается диффузия НПВП в слизистую оболочку, а следовательно, и их повреждающее действие.

Таблица 1

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ИССЛЕДОВАНИИ ЗАСЛОН	
Критерии включения	Критерии исключения
Возраст 30–65 лет	Возраст старше 65 лет
Диагноз РА и ОА по критериям ACR	Наличие в анамнезе документированной язвы желудка или ДПК, а также желудочно-кишечные кровотечения в течение последних 3 лет
Выраженность боли по ВАШ ≥ 40 мм	Наличие при ЭГДС язвы, или более 5 эрозий слизистой желудка и/или ДПК, и/или эрозивного эзофагита
Показания приема НПВП в течение 4 недель	Прием H_2 -блокаторов, ИПП, мизопростол в течение последней недели до 1-го визита
Пациенты, подписавшие информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом	Прием аспирина в антиагрегантных дозах, ГКС
	Прием других НПВП в течение последней недели до 1-го визита
	Высокий риск кардиологических осложнений — ИБС > П ФК, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность > II ст., инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе в течение предыдущих 3 лет
	Хроническая почечная, печеночная недостаточность
	Бронхиальная астма
	Сахарный диабет, субкомпенсированный или декомпенсированный
	Существующая или планируемая беременность

Одними из первых антисекреторных препаратов, применяемых для профилактики НПВП-гастропатий, стали блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов. В 1991 г. М. Robinson провел метаанализ четырех рандомизированных клинических исследований, в которых профилактическое действие ранитидина сравнивалось с плацебо: его эффект в отношении патологии ДПК был подтвержден во всех работах, частота язв на фоне приема препарата составляла 0–1 % (6–8 % при приеме плацебо). В то же время действие ранитидина в отношении язв желудка, превышающее эффект плацебо, было отмечено лишь в одном коротком исследовании [4]. Интересные данные были получены S. Ten Wolde и соавт. (1996). Их работа представляла небольшое ($n = 20$) двойное слепое исследование профилактического эффекта сверхвысоких доз ранитидина (300 мг 2 раза в день) в сравнении с плацебо у больных РА, имевших язвенный анамнез. Исследование планировалось на 12 месяцев, но было остановлено через 6, так как у всех больных контрольной группы возникли рецидивы язв. Рецидивы язв ДПК возникли у четырех больных, принимавших плацебо, и ни у одного пациента среди принимавших ранитидин, а язвы желудка — у шестерых и троих больных соответственно ($p = 0,18$) [5]. Данные исследований G. Tildesley и соавт., М. Lancaster-Smith показали, что ранитидин в дозе 300 мг/сут является эффективным средством лечения НПВП-индуцированных язв двенадцатиперстной кишки, но не желудка [6, 7]. В исследованиях с использованием фамотидина показано, что пре-

парат в дозе 40 мг 2 раза в день предупреждает возникновение язв в желудке и двенадцатиперстной кишке на фоне приема НПВП, а в дозе 20 мг 2 раза в день предупреждает только возникновение дуоденальных, но не желудочных язв [8, 9].

Основным критерием включения больных в исследование было наличие у больного остеоартритом (ОА) или ревматоидным артритом (РА) болевого синдрома, требующего применения НПВП. Включались лица обоего пола в возрасте от 30 до 65 лет, не имевшие факторов риска НПВП-гастропатий. Критерии включения и исключения из исследования приведены в табл. 1.

Для оценки эффективности лечения ОА и РА применялась визуально-аналоговая шкала, по которой оценивалась степень выраженности болевого синдрома и «состояния здоровья» по мнению больного и лечащего врача, исследования проводились на 0, 1, 2 и 3-м визитах.

Выраженность симптомов диспепсии — болевых и неболевых симптомов и удовлетворенность состояния по диспепсическому синдрому — оценивалась по опроснику SODA (Severity of Dyspepsia Assessment) на 0, 1, 2 и 3-м визитах.

Состояние слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ оценивалось при эзофагогастродуоденоскопии, проводимой по стандартному протоколу на 0 и 3-м визите и при внеочередном визите. Наличие *H. pylori* определялось при помощи тест-наборов быстрого уреазного теста (*Ure-HPtest (MikkrolaTest)*, PLIVA-Lachema Diagnostika s. r. o., Чехия).

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ					
Показатель	n	%	Среднее значение	Стандартное отклонение	p
Вся группа	224				0,010
Возраст			51,1 года	8,9	
Мужчины	41	18,3			0,697
Женщины	183	81,7			
Hr ⁺	114	50,7			0,465
Hr ⁻	110	49,3			
Остеоартроз	109	48,7			0,678
Ревматоидный артрит	115	51,3			
Гипертрофия ЛЖ	34	15,5			0,328
Без гипертрофии ЛЖ	186	85,4			
Сопутствующая терапия:					
Иммунодепрессанты	65	29			
Глюкокортикоиды	35	15,6			
Хондропротекторы	16	7,1			
Витамин D	9	4			
Гипотензивная терапия	24	10,7			
Группа Д	116				
Возраст			49,6 года	9,1	0,010
Мужчины	20	17,4			0,697
Женщины	96	82,6			
Hr ⁺	56	48,2			0,465
Hr ⁻	60	51,8			
Остеоартроз	58	50			0,678
Ревматоидный артрит	58	50			
Гипертрофия ЛЖ	16	13,8			0,328
Без гипертрофии ЛЖ	100	86,2			
Сопутствующая терапия:					
Иммунодепрессанты	31	26,7			
Глюкокортикоиды	16	13,8			
Хондропротекторы	11	9,5			
Витамин Д	6	5,2			
Гипотензивная терапия	13	11,2			
Группа Д + Ф	108				
Возраст			52,7 года	8,4	0,010
Мужчины	20	19,3			0,697
Женщины	88	80,7			
Hr ⁺	58	53,2			0,465
Hr ⁻	50	46,8			
Остеоартроз	51	47,2			0,678
Ревматоидный артрит	57	52,8			
Гипертрофия ЛЖ	20	18,5			0,328
Без гипертрофии ЛЖ	88	81,5			
Сопутствующая терапия:					
Иммунодепрессанты	34	31,5			
Глюкокортикоиды	19	17,6			
Хондропротекторы	5	4,6			
Витамин D	3	2,8			
Гипотензивная терапия	11	10,1			

Контроль за безопасностью лечения помимо клинического наблюдения и физикального обследования больного с измерением АД, ЧСС осуществлялся при помощи ЭГДС, ЭКГ (0 и 3-й визит), а также общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, включающего определение общего белка, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП на 0 и 3-м визите.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программ *Statistiska 6,0* и *Biostat*. Разницу значений по сравнению с исходными данными оценивали по критериям *t*, критерию Уилкоксона, и критерию Фишера для малых групп, разницу значений между группами оценивали по критерию Манна — Уитни, достоверными считали изменения с уровнем значимости ошибки I рода а менее 0,05, при чувствительности не менее 80 %.

Всего в исследование было включено 224 больных с ОА и РА в соответствии с критериями включения, которые были рандомизированы на две группы: 116 (52 %) больных были включены в 1-ю группу и получали 100 мг диклофенака утром и по 40 мг утром и вечером фамотидина в течение 4 недель и 108 (48 %) больных — во 2-ю группу и получали 100 мг диклофенака утром в течение 4 недель. Клиническая характеристика групп больных, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 2.

ПОКАЗАТЕЛИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ

На протяжении всего периода наблюдения у больных в обеих группах не отмечалось достоверного повышения ЧСС, систолического и диастолического АД на фоне терапии препаратами. По результатам ЭКГ не отмечалось каких-либо изменений по окончании исследования. Прием лекарственных средств также не оказал отрицательного влияния на показатели общего и биохимического анализа крови. Колебания уровня гемоглобина, билирубина, общего белка, активности АЛТ, АСТ, ЩФ и других лабораторных показателей отмечались в пределах нормальных значений. Достоверной разницы лабораторных показателей между больными, получавшими диклофенак + фамотидин и диклофенак, не отмечалось.

ДИНАМИКА СУСТАВНОГО СИНДРОМА

Выраженность болевого синдрома до начала лечения среди больных, включенных в исследование, составляла 65,2 мм ВАШ. Достоверной разницы в выраженности болевого синдрома в группах Д и Д + Ф не отмечалось, он составил 65,4 и 65,0 мм ВАШ соответственно.

Болевой синдром в суставах достоверно снижался на фоне терапии в обеих группах: в группе Д — с 63,9 до 38 мм ВАШ, в группе Д + Ф — с 65,9 до 39 мм ВАШ ($p < 0,001$).

Показатель «состояние здоровья» по мнению больного достоверно повышался на фоне терапии в обеих группах, достоверной разницы между двумя группами не получено: в группе Д — с 47,2 до 57 мм ВАШ ($p < 0,001$), в группе Д + Ф — с 48,9 до 59,7 мм ВАШ ($p < 0,001$). Показатель «состояние здоровья» по мнению врача также достоверно повышался в обеих группах: в группе Д — с 49,2 до 55,4 мм ($p < 0,001$), а в Д + Ф повышение было более выражено — с 51,8 до 60,7 мм ВАШ ($p < 0,001$).

Также в сравниваемых группах больных отмечалось снижение проявлений воспалительной реакции, что выразилось в снижении СОЭ: в группе Д — с 24,6 до 20,7 мм/ч ($p < 0,001$), в Д + Ф — с 23,1 до 19,2 мм/ч ($p < 0,001$), достоверной разницы между группами на 0 и 3-м визите по СОЭ не отмечалось.

ДИСПЕПСИЯ У БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАВШИХ ДИКЛОФЕНАК + ФАМОТИДИН И ДИКЛОФЕНАК

Проявления диспепсии оценивали прямым методом при помощи опросника SODA и косвенным методом по потребности антацидного препарата гелусил. Чаще всего эпизоды диспепсии отмечались у больных, принимавших диклофенак. В группе Д к 3-му визиту препарат гелусил употреблялся достоверно чаще, чем в группе Д + Ф: в 36,1 % случаев против 15,4 % ($p < 0,001$).

Интенсивность болевых симптомов диспепсии была достоверно выше в группе Д: средний балл болевых симптомов диспепсии увеличился с 14,6 до 16,7 к концу наблюдения ($p < 0,004$). Среди больных, получавших диклофенак + фамотидин, интенсивность болевых симптомов диспепсии снижалась с 16,9 до 15,1 ($p < 0,016$).

Выраженность неболевых симптомов диспепсии достоверно снижалась в группе Д + Ф с 14,3 до 12,5 ($p < 0,001$), в то время как в группе Д достоверного снижения не получено (с 13,1 до 12,8, $p = 0,7$).

Показатель «удовлетворенность своим состоянием по диспепсии» достоверно повышался в группе Д + Ф с 12,9 до 14,6 ($p < 0,001$), в то время как в группе Д средний балл данной характеристики диспепсического синдрома не изменился.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ НА ФОНЕ ПРИЕМА ДИКЛОФЕНАКА И КОМБИНАЦИИ ДИКЛОФЕНАКА С ФАМОТИДИНОМ

При детальном анализе результатов эндоскопического исследования выявлено, что к концу терапии в пищеводе в обеих группах уменьшалась степень

гиперемии слизистой, а выраженность отека нарастала, в группе Д + Ф наступала эпителизация единичных эрозий слизистой пищевода, наблюдаемых при скрининговом визите и не являющихся критерием исключения. В желудке и ДПК у пациентов группы Д к концу лечения гиперемия и отек встречались чаще, чем до приема диклофенака, в то время как в группе Д + Ф частота гиперемии слизистой, обнаруживаемая при контрольной ЭГДС, уменьшалась.

По данным эндоскопического исследования, язвы развились у 4 пациентов, принимавших диклофенак, что составило 3,7 % числа пациентов группы Д. У 2 больных язвы были локализованы в желудке и у 2 больных — в 12-перстной кишке. У 20 пациентов развились множественные (более 5) эрозии по данным ЭГДС: у 13 (12,0 %) — на фоне приема диклофенака, у 7 (6,5 %) — диклофенака с фамотидином. Распределение по полу среди больных с эрозивно-язвенными поражениями было следующим: женщины — 19, что составило 10,4 % числа женщин, принимавших участие в исследовании, а среди мужчин эрозивно-язвенные повреждения развились у 5 пациентов, что составляло 12,2 % числа мужчин, включенных в исследование. Достоверной разницы распространенности эрозивно-язвенных повреждений в зависимости от пола не было.

Наличие *H. pylori* не влияло на динамику эндоскопической картины и частоту эрозивно-язвенных повреждений. Всего *Нр*-инфекция была диагностирована у 58 (53,2 %) больных, принимавших диклофенак, и у 56 (48,2 %) получавших диклофенак + фамотидин. Множественные эрозии и язвы развились у 12 (10,6 %) *Нр*-позитивных больных и у 12 (10,9 %) *Нр*-негативных. Однако среди 4 больных с язвами желудка и 12-перстной кишки у 3 больных уреазный тест на *Нр*

был положительный, $p = 0,71$. Эрадикация *Нр* не проводилась.

Эрозивно-язвенные поражения у пациентов старше 55 лет достоверно чаще отмечались в группе Д в 29 % случаев против 5,1 % случаев среди больных старше 55 лет в группе Д + Ф ($p < 0,04$).

Проводимая сопутствующая терапия достоверно не влияла на число эрозивно-язвенных поражений. Сопутствующую терапию глюкокортикоидами и цитостатиками получали 51 % больных группы Д и 62 % из группы Д + Ф.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 224 больных ревматоидным артритом и остеоартритом. Исследование завершили 222 (99 %) больных: 1 больной, получавший диклофенак, в связи с развитием тяжелого нежелательного явления — язвы 12-перстной кишки и 1 больной, получавший диклофенак + фамотидин, по причине немотивированного отказа от лечения, были из исследования. 4 больных, получавших диклофенак, в связи с развитием нежелательного явления средней тяжести (множественных эрозий слизистой желудка) переведены на лечение диклофенаком в сочетании с фамотидином. Нежелательные явления легкой степени отмечались в группе больных, получавших диклофенак, в 29,6 % случаев, средней степени — 12 %, тяжелых — 3,7 %. В группе больных, получавших диклофенак + фамотидин, нежелательные явления легкой степени отмечались в 10,3 % случаев, среднетяжелые — 6 %, нежелательных явлений тяжелой степени в данной группе не отмечалось (Табл. 3).

По данным проведенного исследования, распространенность диспепсии у больных, получавших

Таблица 3

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ВОЗНИКШИЕ В ХОДЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАСЛОН						
Типы нежелательных явлений по степени тяжести	Больные, получавшие диклофенак (n = 108)			Больные, получавшие диклофенак + фамотидин (n = 116)		
	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI
Легкие						
Диспепсия	32	29,6	28,7–30,7	12*	10,3	10,1–10,5
Среднетяжелые						
Диспепсия	7	6,5	6–7	4	3,4	3,2–3,6
Множественные эрозии (более 5)	13	12	10–14	7	6	5,5–6,5
Тяжелые						
Язвы желудка и 12-перстной кишки	4	3,7	3,5–3,9	0	—	—

* Достоверность разницы между группами Д и Д + Ф $p < 0,05$.

диклофенак, составляла 36,1 %, эрозивный гастрит встречался у 12 %, язвы желудка и 12-перстной кишки — у 3,7 % больных.

У больных, получавших диклофенак + фамотидин, распространенность диспепсии составляла 13,7 %, эрозивный гастрит встречался у 6 % больных, язвы желудка и 12-перстной кишки не встречались.

Таким образом, эрозивно-язвенные повреждения слизистой верхних отделов ЖКТ у больных, получавших диклофенак, возникли у 17 (15,7 %) больных, а при приеме диклофенака + фамотицина эрозивные повреждения отмечались у 7 (6 %) больных ($p = 0,033$).

По своим основным результатам исследование ЗАСЛОН оказалось сопоставимым в отношении профилактики возникновения НПВП-гастропатии с данными других исследований по эффективности профилактики НПВП-гастропатий блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов.

Полученные результаты представляют собой определенный интерес, так как они отличаются от существующих в мировой литературе данных. Эффективность фамотицина в дозе 80 мг оказалась в данном исследовании выше, чем в исследовании А. Таха и соавт. (1996). В 6-месячном исследовании сравнивалось профилактическое действие фамотицина (40 и 20 мг дважды в день) и плацебо у 285 больных, получавших НПВП. Обе дозировки препарата были эффективны для профилактики язв ДПК — их частота составила 2 и 4 % против 13 % в группе плацебо ($p < 0,001$), однако в отношении язв желудка фамотидин оказался эффективнее плацебо лишь в дозе 80 мг/сут: язвы выявлены у 8, 13 и 20 % больных соответственно ($p = 0,03$) [8]. В исследовании ЗАСЛОН ни у одного больного, принимавшего диклофенак с фамотицином, не развилась язва в отличие от группы, принимавшей диклофенак, где возникло 4 случая язвы (2 язвы желудка и 2 язвы ДПК). Известно, что соотношение язв желудка и 12-перстной кишки у больных с НПВП-гастропатией составляет 1,5/2,0: 1, в проведенном исследовании данное соотношение составило 1: 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gracham, D. Y./D. Y. Gracham, N. M. Agrawal, S. Roth//Lancet. 1988. — Vol. 2. — P. 1318–1323.
2. Gracham, D. Y. Aspirin and the stomach/D. Y. Gracham, J. L. Smith//Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 104. — P. 390–398.
3. Eastwood, G. L. Effect of chronic aspirin ingestion on epithelial proliferation in rat fundus, antrum, and duodenum/G. L. Eastwood, G. E. Quimby//Gastroenterology. — 1982. — Vol. 82. — P. 852–856.
4. Ten Wolde, S. High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs/S. Ten Wolde, B. Dijkmans, M. Janssen et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 1996. — Vol. 10. — P. 347–351.
5. Tildesley, G. Ranitidine in the treatment of gastric and duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs/G. Tildesley, R. S. B. Ensanullah, J. R. Wood//Br. J. Rheumatol. — 1993. — Vol. 32. — P. 474–478.

Роль инфекции *H. pylori* в патогенезе НПВП-гастропатии пока не установлена. Этот микроорганизм выявляется у 40–70 % больных, в зависимости от исследуемой популяции. Полагают, что инфицирование *H. pylori* увеличивает вероятность развития НПВП-индуцированных язв, эрозий и ЖКК. В то же время НПВП-гастропатия может возникать у пациентов, не инфицированных *H. pylori*. По данным исследований, эрадикация *H. pylori* перед началом приема НПВП снижает риск развития язв и эрозий.

Однако в исследовании ЗАСЛОН наличие *H. pylori* не влияло на динамику эндоскопической картины и частоту эрозивно-язвенных повреждений. Всего *Hp*-инфекция была диагностирована у 58 (53,2 %) больных, принимавших диклофенак, и у 56 (48,2 %) получавших диклофенак + фамотидин. Множественные эрозии и язвы развились у 12 (10,6 %) *Hp*-положительных больных и у 12 (10,9 %) *Hp*-негативных.

ВЫВОДЫ

Открытым рандомизированным сравнительным многоцентровым исследованием по изучению эффективности фамотицина в профилактике НПВП-гастропатий ЗАСЛОН было доказано, что:

- сочетанное применение диклофенака и фамотицина в 2,6 раза уменьшает частоту и достоверно снижает выраженность как болевых симптомов диспепсии, так и неболевых ее проявлений;
- сочетанное применение диклофенака и фамотицина достоверно в 2,6 раза уменьшает частоту эрозивно-язвенных поражений слизистой желудочно-кишечного тракта;
- комбинация диклофенака с фамотицином не повлияла на анальгетический и противовоспалительный эффект диклофенака ни у больных остеоартритом, ни у больных ревматоидным артритом;
- установленным фактором риска развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой ЖКТ являлся возраст старше 55 лет;
- негативного влияния на уровень АД, функциональное состояние печени и почек не отмечалось.

6. Lancaster-Smith, M. J. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers/M. J. Lancaster-Smith, M. E. Jaderberg, D. A. Jackson//Gut. — 1991. — P. 252–255.
7. Hudson, N. Famotidine for healing and maintenance in NSAID-associated gastroduodenal ulceration/N. Hudson, A. S. Taha, R. I. Russel et al.//Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112, № 6. — P. 1817–1822.
8. Hudson, N. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by NSAID/N. Hudson, A. S. Taha, C. J. Hawkey et al.//N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334, № 22. — P. 1435–1439.
9. Cole, A. T. Ranitidine: differential effects on gastric bleeding and mucosal damage induced by aspirin/A. T. Cole, S. Brundell, N. Hudson et al.//Aliment. Pharmacol. Ther. — 1992. — Vol. 6, № 6. — P. 707–715.