

ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ: КАК ПОВЫСИТЬ БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

А.Л.Комаров*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса. 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Гастроэнтеропатии, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты: как повысить безопасность лечения

А.Л.Комаров*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса. 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта является основным фактором, ограничивающим использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) у больных атеротромбозом. На сегодняшний день самым доступным способом, позволяющим снизить риск желудочно-кишечных осложнений, остается прием АСК в минимально эффективной дозе, не превышающей 75-81 мг/сут. По возможности следует избегать сочетанного применения АСК с другими антиагрегантами, антикоагулянтами, нестероидными противовоспалительными препаратами и кортикостероидами. Рутинное назначение противоязвенной терапии у больных, получающих АСК, не показано в связи с недостатком клинических исследований, подтверждающих эффективность такой тактики. При наличии высокого риска серьезных осложнений рекомендуется эрадикация *H. pylori* в сочетании с длительной профилактической терапией ингибиторами желудочной секреции, среди которых отдавать предпочтение следует ингибиторам протонной помпы.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, безопасность терапии, желудочно-кишечные осложнения, профилактика.

РФК 2009;4:65-72

Gastroenteropathies associated with acetylsalicylic acid: how to improve safety of therapy

A.L. Komarov*

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Lesion of gastrointestinal mucous coat is the main factor limited acetylsalicylic acid (ASA) use in patients with atherothrombosis. Up to date the mostly comprehensible way to decrease gastrointestinal complications is taking ASA in the lowest effective dose, which is not higher than 75-81 mg daily. It is necessary if possible to avoid ASA usage in combination with other antiaggregants, anticoagulants, non-steroid and steroid anti-inflammatory drugs. Routine antiulcer therapy is not indicated for patients treated with ASA because there is a lack of clinical research data about efficacy of this approach. In high risk of dangerous gastrointestinal complications *H. pylori* eradication is recommended in combination with long term preventive therapy with gastric secretion inhibitors. Proton pump inhibitors are more preferred.

Key words: acetylsalicylic acid, non-steroid anti-inflammatory drugs, therapy safety, gastrointestinal complications, prevention.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:65-72

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): andrkomarov@mail.ru

Введение

На протяжении последних ста лет ацетилсалициловая кислота (АСК) остается одним из наиболее широко применяемых лекарственных средств у различных категорий больных. По данным медицинских регистров развитых стран Европы и Северной Америки, частота ее использования у лиц старше 18 лет составляет от 2,0 до 5,0%, достигая 10–30% в старшей возрастной группе, где препарат назначается, прежде всего, в связи с ишемическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1-3]. За последние 25 лет эффективность АСК в первичной и вторичной профилактике этих заболеваний была установлена в 65 исследованиях, в которые вошло, в общей сложности, почти шестьдесят тысяч больных с различной патологией, включая острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ, хроническую стабильную стенокардию, ишемический инсульт, периферический атеросклероз, а также артериальную гипертензию, сахарный диабет и другие серьезные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализ этих исследований, проведенный группой экспертов Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002 г, показал,

что прием АСК снижает суммарную частоту инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 23% [4].

Несмотря на доказанную эффективность, простоту применения и относительно невысокую стоимость АСК, почти 20% больных с атеротромбозом не принимают этот препарат [5-6], что во многом обусловлено потенциальным риском развития желудочно-кишечных осложнений.

НПВП-гастропатия: механизм, клинические проявления, факторы риска

Специфическое негативное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе АСК, на слизистую желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) хорошо известно [7-9]. Основными факторами в патогенезе НПВП-индуцированных гастро- и энтеропатий являются непосредственное повреждение клеток эпителия за счет накопления в них ионизированных форм НПВП, а также блокада циклооксигеназы (ЦОГ) – 1 с подавлением синтеза простагландинов, что приводит к существенному снижению кровотока и ишемии слизистой оболочки, а также утрате ее барьер-

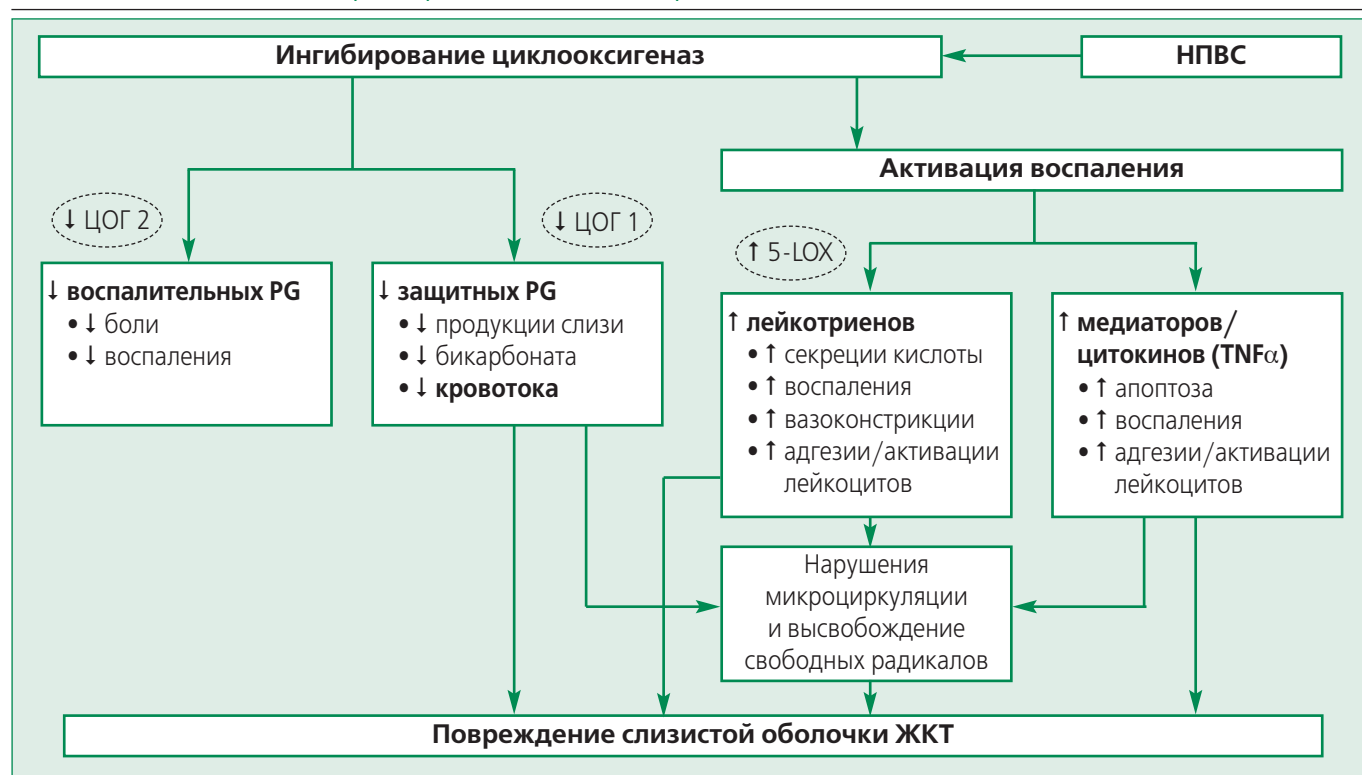


Рисунок 1. Патогенез НПВП-гастропатии (цит. по [8], с изменениями)

ерных свойств за счет уменьшения продукции бикарбоната и слизи. Ингибирование ЦОГ помимо вышеуказанных изменений приводит к усилению синтеза лейкотриенов, активизирующих реакции воспаления, иммунного ответа и апоптоза в слизистой ЖКТ (рис. 1).

Считается, что поражение ЖКТ при приеме НПВП в первую очередь обусловлено системным эффектом препаратов, связанным с блокадой ЦОГ-1, а не их локальным раздражающим действием на слизистую оболочку. Таким образом, в наибольшей степени оно выражено у неселективных НПВП, таких как пироксикам, назначаемых с противовоспалительной целью. Значительно меньше гастротоксический эффект при приеме низких доз АСК (назначаемых для профилактики атеротромбоза), анальгетиков со слабыми противовоспалительными свойствами (ибупрофена и парацетамола) и селективных блокаторов ЦОГ-2 (коксибов) [9, 10].

Типичным для НПВП-индуцированного поражения ЖКТ является появление небольших единичных язв или множественных поверхностных геморрагических эрозий слизистой оболочки, частота обнаружения которых при эндоскопическом исследовании может достигать 11% при приеме низких доз АСК и 30% при приеме лечебных доз других неселективных НПВС [9, 11]. Особенности НПВП-гастропатии являются частое отсутствие субъективной клинической симптоматики (т.н. «немые» язвы), локализация поражения в антральном отделе или даже теле желудка, а не в луковице двенадцатиперстной кишки, как при обычной

язвенной болезни, а также наивысший риск возникновения в первые недели приема препарата [2, 9, 12, 13]. Принято считать, что прогноз гастропатии в большинстве случаев благоприятен: обычно наблюдаемые при ЭГДС поверхностные эрозии слизистой оболочки редко приводят к развитию таких серьезных осложнений, как желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, как правило, они проходят самостоятельно (т.н. феномен «адаптации слизистой») и не требуют рутинной отмены НПВС [13-15]. Тем не менее, учитывая широкое использование АСК и других НПВП, а также высокую смертность при развитии серьезных осложнений, проблема НПВП-гастропатий привлекает в последние десятилетия большое внимание. Так, только в США в 90-е годы прошлого века (расчетные данные крупного регистра ARAMIS [16]: Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System) ежегодно госпитализировалось до 107000 больных с язвенными кровотечениями или перфорациями, вызванными приемом НПВС. Смертность среди этой категории пациентов достигала 10% - 15% [16-18].

Факторы риска серьезных желудочно-кишечных осложнений при приеме НПВП хорошо известны (табл.) [8, 10]. Важнейшими среди них считаются анамнез язвенных кровотечений или перфорации, одновременный прием НПВП с кортикостероидами, антикоагулянтами, низкими дозами АСК и другими антитромбоцитарными препаратами (факторы высокого риска). Известно, что частота серьезных гастроэнтерологических осложнений у больных с наличием не

Таблица. Факторы риска желудочно-кишечного кровотечения и перфорации при приеме НПВП

Фактор риска
Факторы высокого риска • Анамнез осложнений язвенной болезни • Сопутствующий прием непрямых антикоагулянтов • Сопутствующий прием кортикостероидов • Сопутствующий прием антиагрегационных препаратов, включая низкие дозы АСК
Факторы среднего риска • Пожилой возраст (старше 60-65 лет)* • Анамнез язвенной болезни • Подтвержденная инфекция <i>Helicobacter pylori</i> до начала терапии НПВП • Ранние сроки от начала приема НПВП • Высокие дозы НПВП • Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (особенно – сердечно-сосудистых)
* фактор высокого риска при приеме НПВП в противовоспалительной дозировке

более одного фактора среднего риска составляет от 0,8% до 2% в год. Наличие у больного 3-4 факторов среднего риска либо хотя бы одного фактора высокого риска приводит к увеличению ежегодной частоты перфораций и кровотечений до 7,6% - 18% [8, 13, 19].

Рассмотрение широкого круга проблем, связанных с гастротоксичностью различных групп НПВП, не входит в задачи настоящего обзора, и ниже будут обсуждаться вопросы гастроэнтерологической безопасности низких доз АСК (≤ 325 мг), применяемых для лечения и профилактики атеротромботических осложнений.

Гастроэнтерологическая безопасность низких доз АСК

В 2006 г был опубликован мета-анализ 14 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований эффективности АСК при первичной и вторичной профилактике атеротромбоза, объединивший в общей сложности 57000 больных, которые наблюдались на протяжении 12–76 месяцев [20]. Доза АСК в этих исследованиях составляла от 75 до 325 мг в сутки. Относительный риск (ОР) развития серьезного ЖКК при приеме АСК в сравнении с плацебо составил 2,07 (95% ДИ 1,61–2,66). Было показано, что назначение АСК в течение года приводило к возникновению эпизода ЖКК в среднем у 1 из 833 пролеченных больных (95% ДИ 526–1429).

При всем понимании значимости результатов вышеуказанных исследований следует признать, что они обладают рядом существенных ограничений, прежде всего связанных с жесткими рамками противопоказаний к включению наиболее сложных больных. Гораздо ближе к истинной ситуации находятся результаты популяционных наблюдательных исследований и медицинских регистров, которые позволяют выявить ре-

альный риск развития осложнений, связанных с приемом АСК. Одним из наиболее крупных было пятилетнее наблюдательное когортное исследование, проведенное в Дании в конце 90-х годов прошлого века [21]. В исследовании сравнивалась частота госпитализаций по поводу желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих АСК 100–150 мг/сут ($n=27694$), и у лиц без язвенного анамнеза, не получающих АСК, другие НПВП, кортикостероиды и антикоагулянты ($n=490000$). Частота развития кровотечений на фоне терапии АСК была в 10 раз выше, чем в здоровой популяции (0,6% против 0,06% в год). После проведения стандартизации по возрасту, полу и сопутствующему использованию препаратов с потенциальным ulcerогенным действием оказалось, что относительный риск кровотечений, ассоциированных с приемом низких доз АСК, составил 2,6 (95% ДИ 2,2–2,9).

Следует помнить, что терапия АСК увеличивает риск кровотечений не только из верхних отделов ЖКТ, но и из толстого кишечника, особенно при наличии сопутствующего дивертикулеза, который обнаруживается почти у трети больных среднего и пожилого возраста и является косвенным признаком атрофии слизистой оболочки. Так, в 2002 г Cryer et al. [22] опубликовали результаты трехлетнего проспективного наблюдения за 710 больными с бессимптомными дивертикулами толстого кишечника, обнаруженными при сигмо- и колоноскопии. Частота эндоскопически подтвержденного кровотечения из дивертикулов кишечника у больных, принимавших по каким-либо причинам АСК (≤ 325 мг/сут), была в два с половиной раза выше, чем у больных, не получавших АСК и другие противовоспалительные препараты, соответственно, 1,27% против 0,45% в год. Самой высокой в этом исследовании была частота кишечных кровотечений у больных, которые принимали АСК в комбинации с другими НПВП, – 3,47% в год.

Профилактика АСК-гастропатии

Общие положения

При решении вопроса о назначении АСК следует учитывать как ожидаемую пользу от ее применения, так и риск геморрагических осложнений, в первую очередь – желудочно-кишечных кровотечений. У лиц с умеренным и высоким риском развития атеротромботических событий назначение АСК существенно улучшает течение заболевания, и потенциальная выгода от лечения значительно превышает угрозу кровотечений. Наоборот, у больных с низкой вероятностью сердечно-сосудистых осложнений, например при проведении первичной профилактики, соотношение эффективности и безопасности может оказаться не в пользу АСК, и решение о ее назначении должно приниматься после тщательной оценки риска ЖКК и других геморрагических осложнений [7, 23, 24].

Назначая АСК, следует иметь в виду, что вероятность развития язвенных осложнений в первый месяц лечения почти в три раза выше, чем при длительном хроническом приеме. Поэтому у больных с имеющимися факторами риска некоторые авторы предлагают проведение эндоскопического контроля через несколько недель после начала терапии АСК, хотя такая тактика и не нашла отражение в официальных рекомендациях кардиологических и гастроэнтерологических обществ.

По возможности следует избегать применения НПВП, антикоагулянтов и кортикостероидных препаратов вместе с низкими дозами АСК из-за существенного увеличения риска язвенных осложнений [7, 23, 24].

При одновременном приеме АСК и не прямых антикоагулянтов уровень МНО следует стремиться поддерживать в диапазоне от 2,0 до 2,5.

При необходимости сопутствующего кратковременного применения НПВП с анальгетической или жаропонижающей целью предпочтение следует отдавать препаратам с наименьшими ulcerогенными свойствами — парацетамолу и ибупрофену.

Назначение селективных блокаторов ЦОГ-2 вместе с АСК несколько безопаснее в отношении гастротоксичности, чем назначение традиционных НПВП, однако такая комбинация вряд ли может быть рекомендована кардиологическим больным из-за потенциального повышения риска инфаркта миокарда, являющегося эффектом класса этих препаратов.

Для больных, регулярно принимающих противовоспалительные средства совместно с АСК, следует предусмотреть назначение профилактической терапии гастропротекторами (см. ниже).

Снижение дозы АСК

Предполагается, что ulcerогенный эффект АСК является дозозависимым. Эта гипотеза получила подтверждение в результатах работы Weil et al. [25], которые в исследовании случай-контроль изучали риск желудочно-кишечных кровотечений при применении различных доз АСК (75-325 мг) и других НПВП. Авторы показали, что риск кровотечений снижается по мере уменьшения дозировки АСК. Так, относительный риск кровотечений составил 3,9 (95% ДИ 2,5-6,3) для дозы АСК 300 мг, 3,2 (95% ДИ 1,7-6,5) для дозы 150 мг и 2,3 (95% ДИ 1,2-4,4) для дозы 75 мг в сутки. Аналогичные данные были получены Henry et al. [26], показавшими двукратное уменьшение частоты кровотечений, перфораций и других серьезных осложнений при снижении суточной дозы АСК ≤ 150 мг. Таким образом, при проведении длительной антитромботической терапии минимально эффективные дозы АСК (75-81 мг/сут) являются наиболее предпочтительными из-за меньшего ulcerогенного эффекта.

Очень важно четко представлять, что абсолютно без-опасной дозировки АСК не существует. Так, в крупном плацебо-контролируемом исследовании Women's Health Study изучалась возможность использования очень низких доз АСК (100 мг через день) у 39000 женщин, наблюдавшихся свыше 10 лет [27]. В исследование включались пациентки среднего возраста (большинство моложе 65 лет) при отсутствии серьезной орган-ной патологии, не принимавшие препараты с ulcerогенными свойствами. Оказалось, что даже в такой тщательно отобранной группе больных частота развития желудочно-кишечных кровотечений, требовавших переливания крови, была почти в полтора раза выше на фоне АСК по сравнению с плацебо: 0,62% против 0,45%, ОР = 1,4 (95% ДИ 1,1 – 1,8, $p=0,02$).

Применение покрытых и буферных форм АСК

Широко распространено мнение, согласно которому повреждение слизистой оболочки ЖКТ можно предотвратить, используя покрытые или буферные формы АСК.

В эндоскопических исследованиях с участием здоровых добровольцев [28-30] была продемонстрирована возможность уменьшения числа поверхностных эрозий и геморагий в слизистой верхних отделов ЖКТ при применении форм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, в сравнении с обычной АСК. В случае использования буферных форм, содержащих дополнительно антацидные добавки (карбонат кальция и магния), существенной разницы в эндоскопической картине по сравнению с обычной АСК обнаружено не было. Следует все же отметить, что буферные формы могут субъективно лучше переноситься некоторыми пациентами за счет ускорения всасывания АСК и меньшего времени ее контакта со слизистой оболочкой [31].

К сожалению, меньшая выраженность поверхностных изменений слизистой ЖКТ при приеме покрытых и буферных форм и, возможно, их лучшая переносимость не имеют серьезного клинического значения и не могут являться критериями их большей безопасности по сравнению с обычной АСК в отношении развития угрожающих жизни осложнений, таких как желудочно-кишечное кровотечение и перфорация.

Рандомизированных исследований по сравнению безопасности кишечнорастворимых, буферных препаратов и обычной АСК не проводилось, однако результаты популяционных исследований типа случай-контроль показали, что вероятность возникновения серьезных ЖКТ осложнений при их использовании практически одинакова.

Наиболее известна работа Kelley et al. [32], которые изучили риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ, ассоциированный с приемом различных форм АСК в течение предшествующих семи дней. В исследование

было включено 550 больных, госпитализированных с эндоскопически подтвержденным желудочно-кишечным кровотечением, и 1202 практически здоровых лиц, подобранных из неорганизованного населения с учетом пола, возраста и места жительства. Относительный риск кровотечений при применении АСК в дозах ≤ 325 мг в сутки составил 2,6 (95% ДИ 1,7–4,0) для непокрытых форм и 2,7 (95% ДИ 1,4–5,3) для форм с кишечнорастворимой оболочкой. Сходные данные были получены в систематизированном обзоре [33], объединившем 17 эпидемиологических исследований, посвященных безопасности АСК и включивших 2150 больных с кровотечениями, перфорациями или другими серьезными ЖКТ осложнениями, требовавшими госпитализации, и 11500 лиц из группы контроля. Относительный риск осложнений при использовании обычных и покрытых форм АСК был практически одинаковым, соответственно, 2,6 (95% ДИ 2,3–2,9) и 2,4 (95% ДИ 1,9–2,9).

Вопрос о безопасности буферных форм АСК остается открытым. В англоязычной литературе к таким формам принято относить не только препараты с добавками, призванными уменьшить гастротоксичность, но и т.н. «шипучие», быстрорастворимые средства, содержащие достаточно высокие дозы АСК в комбинации с бикарбонатом натрия и лимонной кислотой, обладающие выраженным ульцерогенным действием и никогда не применявшиеся для длительной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Неудивительно поэтому, что их использование ассоциируется с более чем двукратным увеличением риска развития ЖКТ осложнений по сравнению с низкими дозами обычной АСК [32, 33]. Исследований безопасности препаратов, содержащих низкие дозы АСК в комбинации с различными буферными добавками, пока не проводилось.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что кишечные покрытые или буферные (в широком смысле этого слова) формы не являются более безопасными, чем простая АСК, в отношении развития серьезных желудочно-кишечных осложнений. Как уже было отмечено, это связано с тем, что развитие АСК-гастроэнтеропатий в первую очередь обусловлено не местным повреждающим действием, а системным эффектом препарата (блокада ЦОГ). Исходя из вышеизложенного, не следует считать более безопасными и формы АСК в свечах. Перспективным может оказаться применение АСК в минимально эффективной дозировке в комбинации с неабсорбируемыми антацидными добавками (напр., гидроксидом магния), призванными улучшить ее субъективную переносимость при длительном применении.

Эрадикация *H. pylori*

Обсуждение вопросов патогенеза язвенной бо-

лезни, связанных с инфекцией *H. pylori*, выходит за рамки настоящего обзора. Отметим лишь, что в отличие от развития обычных пептических язв наличие инфекции *H. pylori* не играет важной роли в возникновении АСК-гастропатии. Поэтому рутинное проведение антихеликобактерной терапии перед началом приема АСК у больных без язвенного анамнеза нельзя считать целесообразным [7,8]. Напротив, у больных с указаниями на наличие язвенной болезни и особенно ее осложнений профилактическая эрадикация *H. pylori* перед назначением АСК считается необходимой, поскольку может снижать риск развития язвенных кровотечений.

Мизопростол

Препарат, представляющий собой синтетический аналог ПГЕ₁, был создан специально для профилактики и лечения НПВП-гастропатии. Теоретически его применение представляется наиболее перспективным при гипоацидных состояниях, когда низка эффективность антисекреторных средств - H₂ блокаторов и ингибиторов протонной помпы (ИПП) [34]. Возможность использования мизопростала в профилактике НПВП-индуцированных язв желудка и двенадцатиперстной кишки была подтверждена в мета-анализе 33 рандомизированных исследований, опубликованном Cochrane Library в 2000 году [35]. Мизопростол оказался столь же эффективен, как H₂ блокаторы и ИПП: снижение риска возникновения НПВП-индуцированных язв при профилактическом применении этих групп препаратов составило, соответственно, 62%, 56% и 63%.

На сегодняшний день мизопростол остается единственным средством, одобренным FDA для лечения и профилактики НПВП-гастропатии, однако в реальной клинической практике назначается он достаточно редко. Основными ограничениями к использованию мизопростала являются его относительно высокая стоимость, необходимость частого приема (четыре раза в день), а также большое число побочных эффектов, в первую очередь диареи, приводящих к отмене препарата [7,8,36,37]. В настоящее время мизопростол уступает место современным высокоэффективным ингибиторам желудочной секреции, которые хорошо переносятся больными при длительном приеме.

H₂-блокаторы

Не так давно эти средства являлись неотъемлемым компонентом терапии НПВП-гастропатий. H₂-блокаторы, назначаемые в стандартной дозировке, достаточно быстро устраняют явления пептического эзофита и обеспечивают заживление язв двенадцатиперстной кишки, однако в лечении НПВП-индуцированных язв желудка их эффективность невысока [7, 8]. Более того, уменьшая клиническую симптоматику, препараты могут маскировать прогрессирование яз-

венного процесса и таким образом увеличивают риск возникновения кровотечений [17, 38]. Учитывая вышеизложенное, применение H_2 -блокаторов для профилактики и лечения НПВП-гастропатий в настоящее время не рекомендуется.

Ингибиторы протонной помпы

На сегодняшний день ИПП занимают лидирующую позицию в лечении и профилактике НПВП-гастропатии. Наиболее широко используемым в клинической практике ИПП является омепразол. Преимущество омепразола перед H_2 блокатором ранитидином было обнаружено в рандомизированном исследовании ASRONAUT [39], в которое было включено 535 больных с язвами или множественными эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки, находящихся на постоянной терапии НПВП. Через 8 недель заживление язв желудка наблюдалось достоверно чаще на фоне приема омепразола в дозах 20 и 40 мг в сравнении с ранитидином в дозе 300 мг в сутки: в 84% и 87% против 64% случаев, соответственно. Несколько лучше обстояла ситуация в отношении язв двенадцатиперстной кишки, частота заживления которых в сравниваемых группах составила 92% и 88% против 81%, соответственно. По прошествии 8 недель больные были включены в фазу шестимесячного профилактического лечения, на протяжении которой к продолжающейся терапии НПВС добавлялся омепразол 20 мг в сутки либо ранитидин 150 мг в сутки. И язвы желудка, и язвы двенадцатиперстной кишки рецидивировали значительно реже в группе омепразола в сравнении с группой ранитидина: 5,2% против 16,3% и 0,5% против 4,2%, соответственно.

Как было отмечено, среди больных, получающих НПВП, группу высокого риска желудочно-кишечных осложнений составляют лица пожилого и старческого возраста. Эффективность профилактической терапии ИПП у такой категории больных была оценена в исследовании случай-контроль, проводившемся на базе гериатрических центров в нескольких городах Италии [40]. Эндоскопическое исследование было проведено 676 больным в возрасте старше 65 лет, принимавшим АСК и другие НПВП, и 2435 лицам из группы контроля. Частота выявления язв желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне терапии НПВП была достоверно выше, чем в контроле: 20,4% против 7,6% и 29,6% против 12,3%, соответственно. Относительный риск развития пептических язв составил 2,26 в случае хронического приема и 5,13 в случае недавнего (<1 месяца) лечения препаратами этой группы.

Среди больных, получавших НПВП, частота назначения H_2 блокаторов и ИПП была достаточно небольшой: 44,5% и 17,3%, соответственно. Результаты многофакторного анализа показали, что сопут-

ствующее применение ИПП в течение как минимум одной недели перед ЭГДС полностью устраняло риск язвообразования как при остром ($OR = 0,7$), так и при хроническом ($OR = 0,3$) приеме НПВП. Достаточно неожиданным было полное отсутствие гастропротекторного эффекта у H_2 блокаторов. Оказалось, что риск развития язв при дополнительном назначении H_2 блокаторов даже увеличивался ($OR = 6,3 - 10,9$), что еще раз говорит о нецелесообразности применения препаратов этой группы для лечения и профилактики НПВП-гастропатии.

В последние годы появилось несколько новых ИПП, из которых наиболее активным считается эзомепразол. Этот препарат представляет собой S-изомер омепразола и в отличие от последнего характеризуется более высокой биодоступностью и лучшим контролем уровня желудочной кислотности [41]. Эффективность препарата в дозах 20 и 40 мг/сут была подтверждена в плацебо-контролируемых исследованиях с участием больных, получавших неселективные НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2 [42-43]

Применение АСК у больных, перенесших язвенное кровотечение

В случае недавнего эпизода серьезного язвенного кровотечения идеальным вариантом с точки зрения безопасности является полная отмена антитромбоцитарной терапии на неопределенно долгий срок [10]. К сожалению, такая тактика не может быть применена в отношении большинства больных высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе перенесших острый коронарный синдром или чрескожное вмешательство на коронарных артериях. Очевидно, что такие больные нуждаются в скорейшем возобновлении терапии антиагрегантами, однако современные рекомендации не дают четких указаний, когда это может быть сделано.

На сегодняшний день известно лишь одно небольшое рандомизированное исследование [44] с участием больных высокого сердечно-сосудистого риска, у которых терапию АСК 80 мг/сут либо плацебо возобновляли сразу после эндоскопического прекращения язвенного кровотечения на фоне введения ИПП (в/в инфузия в течение первых 72 часов с последующим переходом на пероральный прием).

Как и ожидалось, частота повторных язвенных кровотечений за первые 30 дней была почти в два раза выше на фоне АСК в сравнении с плацебо, 18,9% против 10,9%, однако только у одного больного кровотечение закончилось фатально. Напротив, смертельные исходы, имевшие в большинстве случаев ишемическую природу, при приеме АСК развивались реже, у 1,7% больных в сравнении с 14,5% в группе плацебо.

Таким образом, вопрос о возобновлении анти-

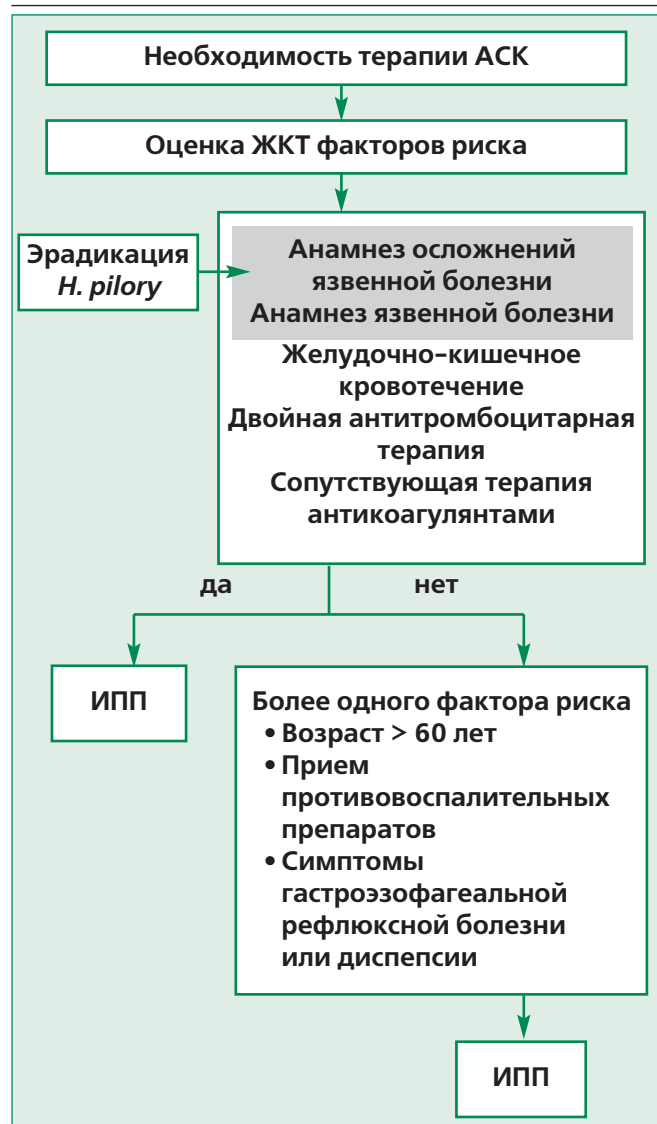


Рисунок 2. Профилактика желудочно-кишечных осложнений при приеме АСК

агрегантной терапии должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае, после тщательной оценки риска развития ишемических событий и рецидивов кровотечения. Считается, что у больных с язвенным кровотечением из верхних отделов ЖКТ, имеющих жизненные показания к приему антиагрегантов, терапия может быть возобновлена под прикрытием внутривенного введения ИПП через 3-7 дней после успешно выполненного эндоскопического гемостаза [7]. У больных, перенесших кровотечение из нижних отделов ЖКТ, возможности медикаментозной профилактики рецидивов ограничены, поэтому назначение антиагрегантов должно быть отсрочено как минимум на 7–10 дней [7].

Широко распространено мнение, согласно которому при серьезных желудочно-кишечных осложнениях, особенно возникших в ответ на прием АСК, следует применять клопидогрель или тиклопидин, как препараты с менее выраженными ulcerогенными свойствами

[45]. Недавно были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований [46-47], изучавших возможность назначения клопидогреля у больных, перенесших на фоне АСК эпизод язвенного кровотечения и, соответственно, имевших формальные противопоказания к продолжению терапии этим препаратом.

В исследование Chan et al. [46] вошло 320 больных с перенесенным кровотечением из верхних отделов ЖКТ, которым после заживления язв и эрадикации *H. pylori* был назначен клопидогрель 75 мг/сут либо возобновлена терапия АСК 80 мг/сут с добавлением эзомеразола 20 мг/сут. Вероятность повторного язвенного кровотечения на протяжении 12 месяцев наблюдения у больных, получавших клопидогрель, оказалась в двенадцать раз выше, чем у больных, получавших минимально-эффективную дозу АСК под прикрытием противоязвенной терапии, соответственно: 8,6% (95% ДИ 4,1 – 13,1) против 0,7% (95% ДИ 3,4 – 12,4), $p=0,001$.

Практически идентичным по дизайну было небольшое исследование Lai et al. [47], в котором у 170 больных с язвенным кровотечением в анамнезе сравнивалась безопасность монотерапии клопидогрелем и комбинации АСК 100 мг/сут с эзомеразолом 20 мг/сут. Серьезные желудочно-кишечные осложнения на протяжении 52 месяцев наблюдения отмечались только у больных, получавших клопидогрель: 13,6% против 0% в группе АСК / омеразол, $p=0,002$.

Очень интересными представляются также результаты крупного популяционного исследования [48], включившего 2777 больных с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ и 5532 соответствующих им лиц из группы контроля. Относительный риск развития кровотечений у больных, получавших АСК и производные тиенопиридина, оказался одинаковым, соответственно, 2,8 (95% ДИ 1,9 – 4,2) и 2,7 (95% ДИ 2,0 – 3,6).

Таким образом, вопреки распространенному убеждению, клопидогрель нельзя считать безопасной альтернативой АСК. Существовавшие до недавнего времени рекомендации по замене АСК на клопидогрель у больных, которые не могут ее принимать по причине серьезных желудочно-кишечных расстройств, основываются, главным образом, на данных единственного рандомизированного исследования (CAPRIE, 1996 [49]), посвященного прямому сравнению эффективности и безопасности этих двух лекарственных средств. Частота желудочно-кишечных кровотечений за два года наблюдения оказалась несколько выше на фоне АСК в сравнении с клопидогрелем, однако абсолютные различия по этому показателю были минимальны и оставили всего 0,22%. К тому же, в исследовании использовалась достаточно высокая доза АСК 325 мг, не являющаяся по современным представлениям оптимальной с точки зрения безопасности.

Заключение

Повреждение слизистой оболочки ЖКТ является основным фактором, ограничивающим использование АСК у больных атеротромбозом.

На сегодняшний день самым доступным способом, позволяющим снизить риск развития желудочно-кишечных осложнений, остается прием АСК в минимально эффективной дозе, не превышающей 75–81 мг/сут.

По возможности следует избегать сочетанного применения АСК с другими антиагрегантами, антикоагу-

лянтами, НПВП и кортикостероидами.

Рутинное назначение противоязвенной терапии у больных, получающих АСК, не показано в связи с недостатком клинических исследований, подтверждающих эффективность такой тактики.

При наличии высокого риска серьезных осложнений (рис. 2) рекомендуется эрадикация *H. pylori* в сочетании с длительной профилактической терапией ингибиторами желудочной секреции, среди которых отдавать предпочтение следует ИПП.

Литература

- Weil J., Colin-Jones D., Langman M., et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310(6983):827–30.
- Lanas A., Bajador E., Serrano P., et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000;343(12):834–9.
- McDowell A., Engel A., Massey J.T., Maurer K. Plan and operation of the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–1980. *Vital Health Stat* 1. 1981;(15):1–144.
- Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002;324:71–86.
- Беленков Ю.Н., Панченко Е.П. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология* 2008;48(2):17–24.
- Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*;2006;295:180–9.
- ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(18):1502–17.
- Becker J.S., Domschke W., Pohl T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy – COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(6):587–600.
- Cryer B. Gastrointestinal safety of low-dose aspirin. *Am J Manag Care*. 2002;8(22 Suppl):S701–8.
- Chan F.K., Graham D.Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1051–61.
- Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359(9300):14–22.
- Weil J., Colin-Jones D., Langman M., et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310(6983):827–30.
- Каратеев А.Е. Лечение и медикаментозная профилактика НПВП-гастропатии: основные положения. *Фарматека* 2006, 6 (121):37–45.
- Olivero J.J., Graham D.Y. Gastric adaptation to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in man. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1992;193:53–8.
- Ofman J.J., Maclean C.H., Straus W.L., et al. Meta-analysis of dyspepsia and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2003;49(4):508–18.
- Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105(1B):315–385.
- Wolfe M., Lichtenstein D., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888–99.
- Lanas A., Perez-Aisa M., Feu F., et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1685–93.
- Silverstein F.E., 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;123:241–9.
- Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:897–908.
- Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Blot W.J., et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218–24.
- Cryer B., Chung A.D., Kelly K.C., Weideman R. Risks of diverticular bleeding with NSAIDs and low-dose aspirin [abstract]. *Gastroenterology*. 2002;122:87.
- Patrono C., Bachmann F., Baigent C., et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(2):166–81.
- Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G.; American College of Chest Physicians. Antiplatelet Drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):199S–233S.
- Weil J., Colin-Jones D., Langman M., et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310:827–30.
- Henry D., Dobson A., Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993;105:1078–88.
- Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M., et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304.
- Hofsteezer J.W., Silvano G.R., Burks M., Ivey K.J. Comparison of the effects of regular and enteric-coated aspirin on gastroduodenal mucosa of man. *Lancet* 1980;2:609–12.
- Lanza F.L., Royer G.L. Jr., Nelson R.S. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980;303:136–38.
- Hawthorne A.B., Mahida Y.R., Cole A.T., Hawkey C.J. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:77–83.
- Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990.
- Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelson J.M., et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348:1413–16.
- Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S., de Abajo F.J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: Systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563–71.
- Janssen M., Dijkman B.A., Vandenbroucke J.P., et al. Achlorhydria does not protect against benign upper gastrointestinal ulcers during NSAID use. *Dig Dis Sci* 1994;39:362–5.
- Rostom A., Dube C., Wells G., et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002296.
- Silverstein F.E., 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;123:241–9.
- Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169–75.
- Singh G., Ramey D.R., Morfeld D., Shi H., Hatoum H.T., Fries J.F. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530–6.
- Yeomans N.D., Talassay Z., Juh sz 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;338:719–26.
- Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. et al. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1091–7.
- Wilder-Smith C.H., Rohss K., Nilsson-Pieschl C., et al. Esomeprazole 40 mg provides improved intragastric acid control as compared with lansoprazole 30 mg and rabeprazole 20 mg in healthy volunteers. *Digestion* 2003;68:184–8.
- Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3 Suppl 4:S30–9.
- Yeomans N.D., Hawkey C.J., Jones R. et al. Esomeprazole provides effective control of NSAID-associated upper GI symptoms in patients continuing to take NSAIDs (abstract). *Gastroenterology* 2003;124 (Suppl. 1):A107.
- Sung J., Lau J., Ching J., et al. Can aspirin be reintroduced with PPI inhibitor INFUSION after endoscopic hemostasis: a double-blinded randomized controlled trial (abstract). *Gastroenterology*. 2008;130:A44.
- Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:e1–157.
- Chan F., Ching J., Hung L., et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238–44.
- Lai K., Chu K., Hui W., et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860–5.
- Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T., et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55:1731–8.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329–39.