

## НПВП-ГАСТРОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*БУРКОВ С. Г., АРУТЮНОВ А. Т., ГУРОВА Н. Ю., ЛОБАНОВА Е. Г., НИКИФОРОВ П. А., ОКОЕЛОВ М. Н., ЧЕРЕЗОВА И. Н., ЧУГУННИКОВА Л. И.*

ФГУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ. Москва

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ. Москва

ГОУ ВПО «МГМСУ» Росздрава. Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) входят в число наиболее распространенных лекарств, применяемых для лечения разнообразных заболеваний. Это одни из наиболее широко употребляемых «симптоматических» средств, показанием к назначению которых являются воспалительные процессы различной природы, боль, лихорадка, склонность к развитию тромбозов (аспирин).

Противовоспалительное и болеутоляющее действие ацетилсалициловой кислоты известно с древнейших времен. Богатая этим соединением кора ивы применялась еще Гиппократом, упоминание о настое коры ивы исследователи находят в медицинских манускриптах Египта и Китая. В середине XVIII века преподобный Эдмунд Стоун представил президенту Лондонского королевского общества отчет «об исцелении горячки ивовой корой». Поскольку ива растет в болотистых местах, «жители которых особенно подвержены горячке», Стоун предположил, что ива обладает лечебным действием в отношении этой болезни.

Действующим веществом ивовой коры оказался горький на вкус гликозид, названный салицином («salix» — ива) и в чистом виде выделенный Леру в 1829 году. Он обладал жаропонижающим действием и при гидролизе давал глюкозу и салициловый спирт. В 1875 году впервые для лечения ревматизма в качестве жаропонижающего был применен салицилат натрия. Огромная популярность салицилата натрия побудила Гофмана, работавшего в компании «Байер», синтезировать в 1898 году ацетилсалициловую кислоту на основе малоизвестных работ Герхардта от 1853 года. Дрезер ввел ее в употребление под названием аспирин (от кустарников рода спирея, из которых некогда получали препарат), в дальнейшем природные салицилаты были вытеснены более дешевыми синтетическими. В конце XIX века были получены и другие соединения, в той или иной мере обладавшие свойствами аспирина, но сегодня из них используют лишь парацетамол.

С 1963 года, когда для лечения ревматоидного артрита начал применяться индометацин, наступила эра нестероидных противовоспалительных средств, в клиническую практику вводились новые НПВП, и, наконец, сравнительно недавно появились препараты второго поколения — селективные ингибиторы циклооксигеназы-2.

Являясь препаратами первой линии в лечении разнообразных заболеваний и патологических состояний внутренних органов, НПВП обладают специфическим негативным действием на слизистую оболочку всех отделов желудочно-кишечного тракта, приводя к существенному снижению ее защитного потенциала, провоцируют повреждение различными экзогенными и эндогенными факторами. Наиболее значимой патологией, ассоциированной с НПВП, является НПВП-гастропатия — определяемое при эндоскопическом исследовании повреждение слизистой оболочки (СО) желудка и/или двенадцатиперстной кишки с развитием эрозий и язв, а также угрожающих жизни осложнений, таких как желудочно-кишечное кровотечение и перфорация [1, 3, 4, 12]. Впервые в клиническую практику термин НПВП-гастропатия («NSAID-gastropathy») введен чуть более 20 лет назад, которым S. Roth было предложено обозначать весь спектр эрозивно-язвенных гастроинтестинальных поражений, возникающих на фоне приема НПВП [1]. Следует отметить, что к гастроинтестинальным нежелательным явлениям вследствие приема НПВП относят не только эрозивно-язвенные поражения, но и различной степени выраженности проявления желудочной диспепсии.

Мировой опыт свидетельствует, что язвы желудка или двенадцатиперстной кишки диагностируются у 10–15% пациентов, регулярно принимающих НПВП, а кровотечения и перфорации в течение года могут развиваться в 1–1,5% случаев. Популяционные данные по Великобритании показывают, что 1–2% регулярно принимающих НПВП поступа-

ют ежегодно в стационары с желудочно-кишечными кровотечениями и перфорациями и 10% из них умирают (ежегодно регистрируется до 3.000 смертей). В целом же 50% случаев желудочно-кишечных кровотечений в стране связывают с использованием НПВП. Американская статистика подтверждает: в США побочные эффекты от приема НПВП являются причиной 107.000 ежегодных госпитализаций и 16.500 смертей, что делает их сопоставимыми со смертностью от таких заболеваний, как СПИД и лейкемия/1/.

Отечественные исследования также свидетельствуют в пользу драматического числа осложнений, возникающих на фоне приема НПВП. Так, в Москве 34,6% случаев госпитализаций с диагнозом «острое желудочно-кишечное кровотечение», непосредственно связаны с приемом НПВП /3, 5/. За 5-летний период наблюдения в ЦКБ УД Президента РФ из 497 случаев эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, подтвержденных эндоскопически, — 238 (47,8%) были обусловлены приемом НПВП.

В отличие от язвенной болезни, когда преобладающей локализацией язв является луковица двенадцатиперстной кишки, при НПВП-гастропатии язвы желудка выявляются чаще (в соотношении 1:1,5). Типична локализация эрозивно-язвенных поражений в антральном отделе желудка, при этом язвы чаще единичные, относительно небольшие, неглубокие, а эрозии чаще множественные. Принято считать, что при НПВП-гастропатии нередко отсутствует симптоматика (так называемые «немые» язвы), так например, по данным одного из исследований /6/ в 52,9% случаев НПВП-гастропатия протекает бессимптомно. Однако данный феномен подчас определяется не истинным отсутствием характерных жалоб, а их умеренной выраженностью или тем, что жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят пациента существенно больше, чем таковые со стороны пищеварительного тракта. Таким образом, у любого пациента, принимающего НПВП, могут развиваться гастродуоденальные осложнения, поскольку сам по себе прием НПВП, вне зависимости от наличия или отсутствия «язвен-

ного» анамнеза, увеличивает относительный риск «язвенных» кровотечений в 4–5 раз. Наличие жалоб со стороны пищеварительного тракта не всегда позволяет говорить о появлении эрозивно-язвенных изменений СО, единственный достоверный метод диагностики — ЭГДС.

НПВП-гастропатии, как правило, возникают в первые 1–3 месяца от начала лечения, именно поэтому пациенты, впервые начавшие прием НПВП, требуют повышенного внимания со стороны врача. Продолжительность терапии также имеет определенную закономерность. Так, у больных, получающих НПВП в течение 3 месяцев, абсолютный риск развития желудочно-кишечного кровотечения и перфорации язв составляет 1–2%, в то время как у леченных в течение года и более — 2–5% /9, 12–14/.

Прогнозировать возможное развитие НПВП-гастропатии позволяет учет факторов риска, важнейшими из которых считаются «язвенный» анамнез и возраст старше 65 лет, а дополнительными прием антикоагулянтов и глюкокортикостероидов, использование высоких доз препаратов, одновременное назначение нескольких препаратов этой группы и тяжелые сопутствующие заболевания (табл. 1). В литературе обсуждается и возможная роль сочетания НПВП с другими группами препаратов, в первую очередь, нарушающими моторику ЖКТ — холинолитиками, спазмолитиками, блокаторами кальциевых каналов. Женский пол является одним из факторов риска, так как была обнаружена повышенная чувствительность женщин к НПВП. Высокий риск развития осложнений у женщин /2/ может также быть связан с более частым, но не всегда оправданным употреблением НПВП.

Помимо гастро- и дуоденопатий возможно развитие побочного действия и со стороны других органов пищеварения — НПВП-эзофагопатии, энтеропатии, колопатии, гепатопатии.

По данным ряда исследований /9, 11, 13/, обнаружение геликобактер пилори повышает вероятность возникновения НПВП-гастропатии в 1,5–3,5 раза, служит фактором риска развития желудочно-кишечных кровотечений.

Таблица 1.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НПВП-ГАСТРОПАТИИ	
Фактор риска	Риск
Язвенная болезнь в анамнезе (ГЭРБ, системная склеродермия, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы)	4 раза (пожилой возраст = 17 раз)
Пожилой возраст	13,2 раза
Одновременный прием антикоагулянтов	3 раза
Одновременный прием глюкокортикостероидов	10 раз
Высокая доза НПВП (несколько НПВП) Низкая доза аспирина + НПВП	2–4 раза

Лечение НПВП-гастропатии представляет трудную задачу, поскольку, полный отказ от приема НПВП не приводит к заживлению эрозивно-язвенных поражений СО у большинства больных. При этом единственным классом лекарственных средств, доказавших свою эффективность в лечении и профилактике НПВП-гастропатий, явились ингибиторы протонной помпы (ИПП) и, конечно, наиболее широко используемый в клинической практике омепразол, эффективность которого доказана не только многолетним опытом применения, но и большими (по числу включенных больных) рандомизированными клиническими исследованиями /10, 16/.

Рассматривая проблему лечения и профилактики НПВП-гастропатий, следует отметить, что нет доказательств преимущества какого-либо конкретного препарата этой группы перед другими при данной патологии. Например, при сравнении скорости заживления эрозий омепразол, лансопразол и рабепразол демонстрируют сопоставимо высокие, без достоверных различий результаты/6/. В одном из последних зарубежных исследований было показано, что для более чем 90% пациентов пантопразол (40 мг/день) и омепразол (20 мг/день) имеют эквивалентные уровни эффективности для профилактики НПВП-гастропатии и хорошую переносимость /15/. Поэтому в реальной жизни важнейшим критерием выбора ИПП для проведения длительного профилактического лечения становится его доступность для пациентов.

В этой связи, необходимо обратиться к отечественным исследованиям, доказавшим эффективность омепразола при лечении и профилактике НПВП-гастропатий. Проведенное в Санкт-Петербурге клиническое сравнительное исследование /7/, показало, что частота заживления эрозивно-язвенных изменений желудка и двенадцатиперстной кишки через 4 и 8 недель на фоне применения  $H_2$ -гистаминового блокатора фамотидина была достоверно ниже, чем при использовании Ультопа (омепразол, производимый компанией КРКА), составив 81% и 87%, 86% и 93,5%, соответственно.

Продолжая работу в этом направлении, нами проведено открытое клиническое исследование по изучению эффективности различных дозировок Ультопа (10 мг, 20 мг, 40 мг) в лечении НПВП-гастропатии в амбулаторных условиях.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 48 пациентов, 29 мужчин и 18 женщин в возрасте от 42 до 79 лет (средний  $61,2 \pm 2,3$  года) с диагнозом НПВП-гастропатии, верифицированным на основании комплексного клинико-эндоскопического обследования.

Критериями включения в исследование явились: прием НПВП; наличие болей, симптомов

желудочной диспепсии, эрозий (в количестве не менее 3) или язвенных дефектов СО желудка и/или двенадцатиперстной кишки, подтвержденных данными ЭГДС.

Критериями исключения из исследования явились: возраст младше 18 и старше 80 лет; наличие в анамнезе хирургических вмешательств на пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке; гиперчувствительность или аллергия к омепразолу; потребность в сопутствующей терапии препаратами, влияющими на уровень внутрижелудочного pH; беременность и лактация; алкогольная зависимость.

Из 48 пациентов 26 принимали НПВП (19 — первого поколения, 9 — второго) в средних терапевтических дозах, 14 — аспирин и 6 аспирин в сочетании с НПВП.

Полное клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза; физикальное обследование; лабораторные (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови/общий билирубин, глюкоза, общий белок, липаза, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, протромбин/, анализ кала на скрытую кровь) и инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС с биопсией СО, рентгенологическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки).

По результатам комплексного обследования больные были разделены на 3 группы. В первую вошли 12 пациентов с диспепсической формой НПВП-гастропатии, во вторую — 24 с выявленным эрозивным поражением желудка и/или двенадцатиперстной кишки, в третью — 12 больных с язвой желудка. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Пациентам I группы проводилось лечение Ультопом в дозе 10 мг, один раз в день, утром до первого приема пищи. Во второй группе больных Ультоп назначался однократно в дозе 20 мг. Пациенты, включенные в III группу, Ультоп принимали в дозе 40 мг.

На 4, 7, 10, 14, 21 и 28 день лечения осуществлялась клиническая оценка состояния пациента, анализировались его жалобы. Контрольное эндоскопическое обследование пациентам II и III групп проводилось на 28 день терапии. Для статистической обработки полученных данных использовалась программа STATISTICA 6,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При наличии жалоб ведущим клиническим признаком заболевания явился болевой абдоминальный синдром различной интенсивности, который имел место у 42 пациентов (87,5%), преобладали боли слабой интенсивности (у 8, 17 и 7 пациентов

по группам, соответственно). При этом следует заметить, что шестерых боли не беспокоили.

Другими важными симптомами явились тошнота и ощущение дискомфорта в эпигастрии, зарегистрированные у 33 пациентов.

До момента включения в исследование, 8 пациентов НПВП принимали менее 7 дней, 11 — до 14 и 29 более 21 дня. Самое раннее развитие диспепсии зарегистрировано на третьи сутки лечения, а самое позднее — через 7 недель от начала терапии.

Размеры эрозивных дефектов в среднем составили  $1,48 \pm 0,64$  мм (от 1 до 3 мм), а язвенных —  $8,24 \pm 0,39$  мм (от 4 до 8 мм).

Визуальная оценка состояния СО гастродуоденальной зоны при ЭГДС и исследование гастробоптатов гистологическим методом выявило во всех случаях признаки воспаления слизистой желудка различной степени активности, характеризовавшиеся инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарными клетками.

При рентгенологическом исследовании (у 17 больных) помимо выявления язвенных дефектов (в 7 случаях), были диагностированы различной степени выраженности моторно-эвакуаторные нарушения. При этом у пациентов I группы дуодено-гастральный рефлюкс был диагностирован во всех случаях.

После установления диагноза гастропатии 32 пациента временно прекратили прием НПВП, а 16 вынуждены были продолжить терапию препаратом в половинной дозе в связи с невозможностью его отмены.

Полученные клинические результаты в I группе больных подтвердили высокую эффективность Ультопа (10 мг), выразившуюся в адекватном купировании клинических симптомов: болевой синдром прекратился к 4 дню терапии у 6 больных (со слабыми и умеренно выраженными болями) и к 7–10 дню у оставшихся 4 человек с выраженными (двое пациентов жалоб на боль не предъявляли). Ощущение тяжести, дискомфорта в подложечной области, тошнота были купированы у 5 больных к 7 дню терапии, у 4 — к десятому и одного — четырнадцатому. В двух случаях жалобы на ощущение дискомфорта сохранялись до 21 дня наблюдения.

Полученные во II группе пациентов результаты также демонстрируют высокую клиническую эффективность Ультопа в дозе 20 мг, выразившуюся в купировании клинических симптомов (прежде всего болей) к 7–10 дню терапии, симптомов диспепсии (к 14 дню).

При анализе частоты заживления эрозивных дефектов у пациентов II группы через 4 недели

от начала лечения при повторном эндоскопическом исследовании выяснилось, что полное заживление эрозий имело место у 22 больных (91,7%), лишь у двоих эрозии сохранялись. Следует сказать, что данные пациенты вынужденно продолжали прием НПВП, хотя и в половинной дозе. При морфологическом исследовании обращало внимание достоверное уменьшение активности воспалительного процесса в СО желудка по сравнению с данными до начала лечения: доля лиц с признаками умеренного воспаления увеличилась за счет достоверного уменьшения числа пациентов с признаками выраженного воспаления ( $p < 0,001$ ) при сравнении показателей степени активности гастрита до и после лечения.

При анализе частоты заживления язвенных дефектов желудка у больных III группы на фоне лечения Ультопом (40 мг) на 28 день имела место 100% их эпителизация. Однако следует заметить, что у двоих больных сохранялись хронические эрозии. Интересно заметить, что в данной группе пациентов трое страдали безболевым формой гастропатии.

Частота нежелательных побочных эффектов в целом (из 48 больных) была невысокой, так в одном случае возникло ощущение горечи во рту, у двоих больных — сухости во рту, также по одному случаю — запор и послабление стула. Однако однозначно связать появление этих симптомов с приемом Ультопа не представляется возможным. Возникшие нежелательные побочные явления не потребовали изменения режима приема препарата или отмены терапии ни у одного пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность препарата Ультоп в лечении НПВП-гастропатии в амбулаторных условиях. При этом, можно говорить о возможности индивидуализируемого подхода к терапии данной патологии: для лечения диспепсической формы достаточен прием Ультопа в дозе 10 мг в сутки, в случае эрозивного поражения СО желудка и/или двенадцатиперстной кишки — в дозе 20 мг. При наличии «язвенного» поражения желудка больному необходимо назначение Ультопа в дозе 40 мг. Проведенная работа убедила нас в том, что благодаря своей высокой эффективности, доступности и безопасности на сегодня наиболее выигрышным терапевтическим агентом для лечения НПВП-гастропатии можно признать препарат Ультоп.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурков С. Г., Арутюнов А. Т., Никифоров П. А. Новый взгляд на лечение и профилактику НПВП-гастропатий в амбулаторно-поликлинической практике//Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология — 2007. — № 5. — С...
2. Гринько А. В., Муравьев Ю. В. Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечный тракт//РМЖ. — 1999. — № 12. — С. 458–464.
3. Исаков В. А. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: патогенез, лечение и профилактика//Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 2. — С. 1–5.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей/Под общ. ред. В. Т. Ивашкина. — М.: Литера, 2003. — 1046 с.
5. Рябкова А. В., Шостак Н. А., Малярова Л. А. Желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные приемом НПВП//Врач. — 2004. № 4. — С. 26–27.
6. Стасева И. В. Сравнительная эффективность ингибиторов протонной помпы в лечении гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов//Автореф. дисс. ... канд. мед. наук 2005.— 20 с.
7. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Пахомова И. Г. НПВП-индуцированные гастропатии: проблемы и пути их решения//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2006. — № 6. — С. 41–49.
8. Шептулин А. А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии//РЖГГК. — 2006. — № 1. — С. 15–19.
9. Fries J.F. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal//J Rheumatol 2000. — Suppl 28. — P. 6–10.
10. Hawkey C.I., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (OMNIUM)//N Engl J Med 1998. — N 6. — P. 719–726.
11. Hawkey C.I., Tulassay Z., Szczepanski L. et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAID Study//Lancet. — 1998. — N 10. — P. 1016–1021.
12. Hawkey C.I., Wight N.J. NSAIDs and gastrointestinal complications//Life Science Communications. — London. 2001. — P. 1–56.
13. Lanas A., Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment//Curr Med Res Opin 2007. — N 1. — P. 163–173.
14. Laporte J.R., Ibanes L., Vidal X., et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs//Drug Saf. — 2004. — N 27. — P. 411–420.
15. Regula J., Butruk E., Dekkers C.P.M., et al. Prevention of NSAID-Associated Gastrointestinal Lesions: A Comparison Study Pantoprazole versus Omeprazole//Am J Gastroent 2006. — N 8. — P. 1747–1755.
16. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L., et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ASTRONAUT)//N Engl J Med 1998. — N 6. — P. 719–726.