

## НЕСТЕРОИДНАЯ ГАСТРОПАТИЯ

Проф. Ю. В. ВАСИЛЬЕВ

### NON-STEROID GASTROPATHY

Yu.V. VASILIEV

*Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва, Российская Федерация*

**Представлены современные сведения о патогенетических аспектах нестероидной гастропатии, а также о диагностике и лечении больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциируемыми с нестероидными противовоспалительными препаратами.**

*Ключевые слова: язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, нестероидные препараты.*

**Up-to-date information about the pathological aspects of non-steroid gastropathy as well as diagnosis and treatment of the patients with gastric and duodenal ulcer associated with non-steroid anti-inflammatory drugs are presented.**

*Key words: gastric and duodenal ulcer, non-steroid drugs.*

В настоящее время в практике лечения больных, страдающих различными заболеваниями (костно-мышечной системы и соединительной ткани, преимущественно при так называемых «ревматических» заболеваниях, остеохондрозе, остеоартрите, анкилозирующем спондилите, подагре и др.) широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Один из этих препаратов — аспирин (ацетилсалициловая кислота) широко используется для снижения температуры тела и улучшения общего состояния больных при многих заболеваниях; с профилактическими целями аспирин применяют при ишемической болезни сердца. Известны другие положительные качества аспирина, оправдывающие его применение в лечении больных. В частности, известно, что даже нерегулярный прием аспирина [1] снижает на 90% частоту рака пищевода, ассоциируемого с воздействием различных химических веществ. Систематический прием аспирина в дозах, обычно рекомендуемых больным для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, уменьшает риск развития рака толстой и прямой кишки [2], но этот положительный эффект аспирина в лечении больных проявляется лишь спустя 10 и более лет после начала приема этого препарата. Известны наблюдения некоторых исследователей [3], свидетельствующие о том, что применение НПВП в течение более 5 лет уменьшает риск развития колоректальных аденом [4], что подтверждает гипотезу об определенном протективном действии НПВП.

Большая распространенность многих заболеваний — неврита, невралгий различного генеза, болезни Бехтерева, артроза, ревматоидного артрита, остеохондроза и др., и высокая эффективность применения НПВП в их терапии (в качестве симптоматических средств, без которых часто просто

невозможно успешно лечить больных) служат существенными причинами широкого применения НПВП. Довольно часто большое количество людей [5] принимают НПВП без какого-либо медицинского контроля. Некоторые исследователи [6] полагают, что применение больными НПВП без рецепта, выписанного врачом, приблизительно в 7 раз превышает прием НПВП, назначенных врачом; особенно часто (более 40–45%) приобретают аспирин больные пожилого и старческого возраста.

В последние годы все больше привлекает внимание исследователей специфический синдром, обычно ассоциируемый с лечением больных НПВП — НПВП-гастропатия, проявляющаяся преимущественным поражением желудка (чаще его антрального отдела), несколько реже — двенадцатиперстной кишки с появлением эритемы, эрозий и/или язв [7].

Основные факторы риска появления НПВП-гастропатии — пожилой возраст, язвенная болезнь в анамнезе, мужской пол. Определенное значение в возникновении НПВП-гастропатии отводится и таким факторам, как продолжительность приема больными НПВП, одновременное лечение несколькими НПВП, увеличение их доз. Утверждается наличие значительной зависимости [2] между приемом НПВП и последующей экстренной госпитализацией больных по поводу заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (чаще всего в стационары поступают женщины; при этом доля женщин по сравнению с мужчинами возрастает по мере увеличения возраста больных).

**Патогенетические аспекты НПВП-гастропатии.** В настоящее время известно, что НПВП ингибируют фермент циклооксигеназу (ЦОГ), следствием чего является блокада синтеза про-

стагландинов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Этот фермент имеет два изомера — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Считается, что ЦОГ-1 — фермент, регулирующий синтез простагландинов, участвующих в цитопротекции, регуляции сосудистого тонуса и в других процессах; он способствует также образованию простагландина, который и обеспечивает цитопротективные свойства слизистой оболочки желудка. ЦОГ-2 — фермент, более связанный с синтезом простагландинов в зоне воспаления, влияет на активацию воспалительного процесса. Противовоспалительное действие НПВП зависит от ингибирования ЦОГ-2, появление побочных эффектов — от ингибирования ЦОГ-1.

На сегодня известно более 35 различных НПВП. Некоторые различия в химической структуре препаратов не изменяют основной механизм их действия. Для всех НПВП характерна способность ингибировать синтез простагландинов, основными физиологическими эффектами которых являются следующие: стимуляция секреции защитных гидрокарбонатов и слизи, активация пролиферации клеток в процессах нормальной регенерации и усиление местного кровотока в слизистой оболочке. Разные НПВП оказывают патологическое действие (различные по глубине поражения) на состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В частности, по данным некоторых исследователей [8], среди НПВП, по результатам систематического обзора эпидемиологических исследований, ибупрофен (бруфен) обуславливает более низкий риск, следующий за применением диклофенака (ортафена, вольтарена); азапропазон, толметин, кетопрофен и пироксам имеют более высокий риск появления желудочно-кишечных осложнений, в то время как индометацин (метиндол), напроксен занимают промежуточное положение. Однако повышение дозировки одного из этих препаратов (в частности, ибупрофена) приводит к усилению частоты появления осложнений, аналогичному риску при приеме других НПВП.

Способность различных НПВП влиять на образование язв и эрозий в желудке и двенадцатиперстной кишке обусловлена разным соотношением их ингибирующего действия на тот или другой изомер. В появлении язв и эрозий играют роль и другие факторы, которые вообще способствуют образованию эрозий и язв (нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты, включая и уменьшение выработки слизи и бикарбонатов, снижение интенсивности кровотока и т. д.). К основным факторам агрессии чаще всего относят соляную кислоту, пепсин, фосфолипиды, часть лекарственных веществ (в том числе и НПВП), алкоголь, табак и др.; к факторам защиты — выделение слизистой оболочкой желудка слизи и бикарбонатов, кровоснабжение и т. п.

Частое применение НПВП в лечении больных, страдающих различными заболеваниями, нередко необходимость их продолжительного, в том числе

постоянного или периодического использования наряду с возможным патологическим воздействием на различные органы человека — основные факторы, способствующие возникновению различных побочных эффектов и осложнений, включая поражения печени, почек и кожи с появлением соответствующей клинической симптоматики [6].

Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, связанные с приемом НПВП, часто не проявляются какой-либо клинической симптоматикой, или у больных отмечаются лишь незначительные выраженные, временами возникающие боли в эпигастральной области и/или диспепсические расстройства, на которые больные нередко не обращают внимания и не обращаются к врачу за медицинской помощью. В ряде случаев больные настолько привыкают к своим незначительным по интенсивности болям в животе и дискомфорту, что при обращении в поликлинику по поводу своего основного заболевания даже не сообщают об этом своему врачу (основное заболевание беспокоит больных значительно больше). Очевидно поэтому у больных, обращающихся в амбулаторно-поликлинические учреждения для обследования и лечения по поводу основного заболевания, часто не удается выявить клинические симптомы, считающиеся характерными для заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. По-видимому, это объясняется и тем, что НПВП уменьшают интенсивность симптомов желудочно-кишечных поражений благодаря их местному и общему обезболивающему действию.

Между наличием и выраженностью очаговых патологических поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (эрозии и язвы), ассоциированных с лечением больных НПВП, и их симптомами не установлено точной корреляции. У 45–45% больных с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки отсутствуют какие-либо симптомы, свидетельствующие о поражении этих органов. У значительной части больных, принимающих НПВП, возможно наличие болей в эпигастральной и/или пилородуоденальной области и/или диспептических расстройств при отсутствии каких-либо очаговых патологических изменений в желудке и в двенадцатиперстной кишке.

Обследование больных, принимающих НПВП и поступающих в стационар для дальнейшего лечения [9], показывает, что среди больных, принимающих НПВП и предъявляющих жалобы на боли в животе и/или диспепсические расстройства, боли в эпигастральной области отмечаются в 75% случаев; наиболее частые диспепсические симптомы — изжога (44,2%), тошнота (37,2%) и отрыжка (35,7%), реже — рвота (5,7%).

Наиболее частые и опасные проявления НПВП-гастропатии — образование язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки (реже в 2 раза), появление которых наряду с прогрессирующим болезнью может привести к появлению кровотечений, пенетрации и перфорации язв, стенозированию

двенадцатиперстной кишки и желудка, которые возможны [10] в 1–2% случаев. Сравнительно часто первым клиническим симптомом наличия у больного эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки служит появление незначительных или обильных кровотечений, проявляющихся слабостью, потливостью, бледностью кожных покровов, рвотой и меленой. В значительной степени, по-видимому, это обусловлено обезболивающим эффектом самих НПВП. Реже у больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с НПВП, отмечаются интенсивные боли в эпигастральной области и диспептические расстройства. Чаще всего это отмечается лишь у больных с глубокими язвами.

Имеются сведения о появлении желудочно-кишечных кровотечений более чем у половины больных, принимающих НПВП [11]. По мнению других исследователей [12], применение НПВП строго коррелирует с частотой возникновения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

По данным некоторых авторов [13], длительная терапия аспирином приводит к существенному увеличению частоты желудочно-кишечных кровотечений. Нет доказательств, что сокращение дозы аспирина или применение модифицированных лекарственных форм может уменьшить частоту появления желудочно-кишечных кровотечений. Неоднократно предпринимались попытки создать НПВП, применение которых в лечении больных позволило бы уменьшить эффект их повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В частности, значительные надежды связывались с созданием НПВП, в частности, аспирина с энтеросолюбильным покрытием и в буферной форме. Однако оказалось [14], что даже прием малых доз этих форм аспирина повышает риск возникновения массивных желудочно-кишечных кровотечений. Предположение о том, что эти формы следует считать менее опасными по сравнению с обычным аспирином, является, по-видимому, ошибочным.

Прием НПВП и пожилой возраст, по наблюдениям других исследователей [15], служат факторами риска возникновения кровотечений из язв желудка, однако «изолированная» инфекция *Helicobacter pylori* (НР) таким фактором не является. При использовании НПВП в пожилом возрасте существует повышенный риск кровотечений из язв желудка, ассоциированных с инфекцией НР, что свидетельствует о возможности взаимодействия между этими факторами. Однако в пожилом и старческом возрасте больных вероятность появления кровотечений и перфораций возрастает. Кровотечению у таких больных может способствовать наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и печени, одновременное лечение кортикостероидными препаратами и антикоагулянтами.

По нашим наблюдениям, появление кровотечений у больных, в лечении которых используются НПВП, возможно в различные сроки от начала систематического приема этих препаратов даже и в небольших дозах — по поводу основного заболевания независимо от состояния кислотообразующей функции желудка и обсемененности НР слизистой оболочки желудка. Наибольший риск возникновения кровотечений отмечается в первый месяц лечения больных НПВП, несколько меньший — позднее (в течение первого года). Затем организм больных как-то приспосабливается, и вероятность появления кровотечений уменьшается (причина такого состояния больных в этот период остается неясной).

По-видимому, слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки у части больных может приобретать некоторую устойчивость к повреждающему действию НПВП. Об этом свидетельствует следующее: 1) наибольшая частота эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки в первый год систематического приема больными НПВП (73,3%), реже в более поздние сроки (26,7%) — от года до 10 лет; 2) отсутствие тенденции к увеличению частоты обсемененности НР слизистой оболочки желудка по мере увеличения сроков приема больными НПВП; 3) уменьшение частоты и интенсивности болей в эпигастральной области и диспептических расстройств; 4) менее выраженное усиление процессов перекисного усиления липидов по сравнению с больными язвенной болезнью; 5) менее значительное угнетение синтеза простагландинов по сравнению с больными язвенной болезнью, что свидетельствует о меньшем повреждении слизистой барьера [9].

**Терапия язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с НПВП.** Наблюдения показывают, что в последние годы для проведения лечения больных с НПВП-гастропатией в гастроэнтерологические стационары поступают в основном больные с язвами желудка и реже — с язвами двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых с НПВП.

Перед назначением НПВП (особенно первичным) по поводу основного заболевания необходимо выяснить наличие или отсутствие в анамнезе больного язвенной болезни. Наличие этого заболевания является относительным противопоказанием к назначению НПВП по поводу основного заболевания. В сомнительных случаях показано эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ЭГДС). Выявление язвы или рубцово-язвенной деформации желудка и двенадцатиперстной кишки (с учетом данных анамнеза заболевания) по результатам проведения ЭГДС и/или рентгенологического исследования (до лечения НПВП) свидетельствует о наличии у больных язвенной болезнью.

НПВП целесообразно назначать после приема пищи, по возможности исключая их применение

с другими препаратами, оказывающими патогенное воздействие на слизистую оболочку пищеварительного тракта. Показания к эндоскопическому исследованию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая и пищевод: 1) появление болей в животе и диспептических расстройств на фоне лечения больных НПВП; 2) отсутствие жалоб у больных, особенно пожилого и старческого возраста, систематически, длительное время принимающих НПВП; 3) контрольное эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки при выявлении у больных очаговых поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, обнаруженных до лечения больных, включая и рефлюкс-эзофагит.

Контрольные эндоскопические исследования у больных, которых начали систематически лечить НПВП, целесообразно проводить через месяц от начала приема НПВП и в последующем 1 раз в год. Выявление при эндоскопическом исследовании эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне лечения НПВП требует уточнения тактики лечения больного (с учетом наличия основного заболевания).

Опыт проведенных исследований показывает, что в лечении больных с НПВП-гастропатией положительные результаты лечения основного заболевания, а также частота появления возможных побочных эффектов и осложнений в значительной степени зависят от дозировки этих препаратов, сроков их применения и индивидуальной переносимости больными. Использование в лечении больных НПВП в меньших дозировках уменьшает вероятность появления побочных эффектов и осложнений.

Обычно при лечении больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с НПВП, когда больные вынуждены продолжать принимать НПВП, исходят из двух принципов: 1) отмена этого препарата или замена его другим НПВП, менее «ульцерогенным»; 2) назначение медикаментозных препаратов, применение которых способствует устранению болей и диспептических расстройств и, если выявлены эрозии и язвы, — их заживлению.

Назначение больным НПВП по поводу различных заболеваний при наличии язвы в желудке или в двенадцатиперстной кишке либо язвенной болезни в анамнезе, а также больным пожилого и старческого возраста показано лишь в тех случаях, когда другие варианты терапии не могут оказать больному эффективную терапевтическую помощь. При возникновении у больных, получающих НПВП, эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, если это возможно, целесообразно отменить эти препараты и назначить «противоязвенное» лечение. В тех случаях, когда нельзя отменить НПВП, целесообразно, если это возможно по состоянию больных, уменьшить их дозировку или перевести больных на менее

«ульцерогенные» препараты (в последнее время с этой целью нередко предлагается использовать парацетамол).

Для устранения клинических проявлений, считающихся характерными для поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, и заживления эрозий, как и для предотвращения их появления, в настоящее время предлагаются различные препараты, наиболее часто — мизопростол (сайтотек), антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (ранитидин, квамател) и ингибиторы протонного насоса (омез, ромисек, ультоп и др.).

О целесообразности применения мизоprostола, антагонистов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонного насоса в терапии эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки свидетельствует следующее. Мизопростол подавляет выделение кислоты и пепсина желудком, увеличивает количество слизи и плотность слизистого геля, повышает выделение бикарбонатов и улучшает кровоснабжение в слизистой оболочке желудка, способствует восстановлению клеточной слизистой оболочки желудка и снижает обратную диффузию ионов водорода, что является одним из цитозащитных свойств мизоprostола. Ингибиторы протонного насоса и антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов ингибируют кислотообразование в желудке и обладают некоторым цитопротективным действием.

Не рекомендуется прием мизоprostола, как и других медикаментозных препаратов, одновременно с антацидными препаратами (последние значительно снижают концентрацию мизоprostола в плазме).

В основном эти препараты назначают в виде монотерапии и в обычных терапевтических дозах: мизопростол по 200 мкг 4 раза в день, ранитидин (зантак) по 150 мг 2 раза в день или фамотидин (квамател, ульфамид, гастросидин) по 20 мг 2 раза в день (или соответственно один раз в сутки по 300 мг или 40 мг), омепразол (лосек), рабепразол (париет) или эзомепразол (нексиум) также соответственно по 20 мг 2 раза в день. В этих дозах эффективность ингибиторов протонного насоса в сроках заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки несколько выше.

Достоинство антагонистов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонного насоса перед мизопростолом (сайтотеком), по нашим наблюдениям, в более быстром устранении болей в эпигастальной и/или в пилорoduodenальной области и изжоги, а также в лучшей переносимости этих медикаментозных препаратов больными. При приеме мизоprostола часть больных отмечает чувство кратковременного жжения за грудиной (по ходу пищевода) и в подложечной области.

Как показали наши наблюдения, в лечении больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с НПВП, с положительным эффектом можно использовать и дженерики омепразола (гастрозол, омез, ромисек, ультоп).

Приводимые в литературе сведения об эффективности того или иного препарата в лечении больных с эрозиями и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с НПВП, обычно основаны на результатах лечения больных указанными выше «стандартными» дозами этих препаратов. Увеличение дозы фамотидина (квamatела, гастросидина) до 40 мг 2 раза в сутки, по нашим наблюдениям, позволяет повысить эффективность лечения больных. Такая дозировка фамотидина оказывается эффективной у большей части больных не только в заживлении, но и в предотвращении возникновения язв и эрозий, ассоциированных с НПВП.

Наличие интенсивных болей в эпигастральной области, диспептических расстройств и/или больших по размерам язв желудка и двенадцатиперстной кишки, по нашим наблюдениям, является показанием к комплексному медикаментозному лечению — сочетанному применению мизопростола с антагонистами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или с ингибиторами протонного насоса (в терапевтических дозах). Собственные наблюдения [7] позволили установить большую эффективность сочетанного применения мизопростола (сайтотека) по 400 мкг 4 раза в сутки в сочетании с ранитидином по 300 мг или фамотидином (квamatелом) по 40 мг раз в сутки в терапии язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с НПВП, по сравнению с использованием мизопростола в той же дозе в сочетании с ранитидином лишь по 150 мг один раз в сутки. При отсутствии выраженных болей в эпигастральной области (и при небольших по размерам язвах желудка и двенадцатиперстной кишки) можно ограничиться лечением больных лишь антагонистами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ингибиторами протонного насоса или мизопростолом в терапевтических дозах.

**НПВП и Helicobacter pylori.** Периодически обсуждается вопрос о целесообразности/нецелесообразности проведения эрадикационной терапии НР. Известны противоречивые мнения о целесообразности проведения антихеликобактерной терапии при лечении больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с НПВП. Возможно, наличие нейтрофилов в слизистой оболочке желудка [16] повышает частоту возникновения язв у больных, длительно принимающих НПВП (наличие корреляции между нейтрофилами и НР). С учетом этого факта можно полагать, что у части больных эрадикация НР может способствовать предупреждению возникновения язв, вызванных приемом НПВП.

Появление на фоне лечения НПВП у больных симптомов диспепсии, считающихся характерными для поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, иногда связывают с условиями и образом жизни, с НР, полагая, что у больных с наличием НР, принимающих НПВП, имеется высокий риск появления различных осложнений. По другим данным, эрадикация НР не дает пре-

имущества в лечении больных, длительно принимающих НПВП, даже наоборот — удлиняет период заживления язв. В частности, по некоторым данным [17], эрадикация НР у больных, имеющих (или имевших прежде) пептические язвы и/или диспептические расстройства и продолжающих принимать в течение длительного времени НПВП, ухудшает заживление язв желудка и не влияет на частоту пептических язв или диспептических расстройств, возникающих к исходу 6 мес. По-видимому, это обусловлено тем, что НР и НПВП являются независимыми факторами риска возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Возможно, различие мнений разных исследователей связано с тем, что не проводится дифференцировка между больными, принимающими НПВП. По нашему мнению, язвы у этих больных можно условно рассматривать в двух аспектах: 1) возможно появление язв желудка и двенадцатиперстной кишки, непосредственно связанных с НПВП (у больных, не имевших в анамнезе язвенной болезни), т. е. скорее всего наблюдается прямая связь язв с воздействием НПВП; 2) у больных с язвенной болезнью в анамнезе, которые, лишь после этого стали лечиться НПВП, остается не ясным, имеется ли обострение язвенной болезни или появление язвы связано с воздействием НПВП). Последний вариант остается предметом дискуссий. Имеет ли место обострение язвенной болезни (рецидив)? Способствовала ли терапия НПВП возникновению рецидива язвенной болезни? Или НПВП лишь способствовали возникновению язв, а сама язвенная болезнь осталась в стадии ремиссии).

Само по себе возникновение эрозий и язв — лишь стереотипный ответ организма на различные воздействия; по существу, способность организма человека в процессе эволюции выработать минимум ответов на разные воздействия помогла ему выжить (впрочем, как и всему животному и растительному миру). Очевидно, этот факт затрудняет ответ на поставленные выше вопросы.

Наши наблюдения по лечению больных, принимавших (принимающих) НПВП, у которых выявлены язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, показали следующее. Проведение 7–10-дневной эрадикационной терапии (с последующим лечением больных базисным препаратом в течение 2,5–3 нед) при выявлении язвы желудка или двенадцатиперстной кишки оправдано в тех случаях, когда у больных, по данным анамнеза, ранее была обнаружена язвенная болезнь, а также в период последнего обследования, кроме язвы, обнаружена и обсемененность НР слизистой оболочки желудка, для выявления которой использовано не менее 2–3 методов.

В настоящее время нередко в виде гипотезы высказывается мнение, что эрадикация НР уменьшает частоту появления язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с НПВП,

если эрадикация проведена до начала лечения больных НПВП.

**Профилактика поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с нестероидными противовоспалительными препаратами.**

Вопросы надежной профилактики поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающих при лечении больных НПВП, остаются предметом дискуссий. Нет общепринятой точки зрения на то, какие лекарственные препараты, назначаемые одновременно с НПВП (антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса или мизопростол) целесообразно использовать с учетом их эффективности и экономичности, сроков назначения, дозировок НПВП, конкретных заболеваний. Поэтому предпринимаются попытки разработать наиболее оптимальные варианты профилактического лечения больных. Установлено [18], что мизопростол у большинства больных более эффективно предотвращает развитие язв желудка, вызванных приемом НПВП; мизопростол и антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов эффективны в предотвращении возникновения язв двенадцатиперстной кишки у большинства больных.

Ингибиторы протонного насоса, по нашим наблюдениям, несколько более эффективны в предотвращении возникновения ассоциированных с НПВП язв как желудка, так и двенадцатиперстной кишки. Одно из существенных достоинств антагонистов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов не только перед мизопростолом, но и перед ингибиторами протонного насоса — меньшая стоимость.

К сожалению, уже через 6 мес [19] рецидивы

язв возникают в 3,5% случаев. Поэтому после заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с НПВП, больным, которые вынуждены принимать эти препараты по поводу основного заболевания, целесообразно (по возможности) назначать менее «ультраерогенные» НПВП; дополнительно рекомендовать проводить профилактические курсы лечения антагонистами H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, мизопростолом или ингибиторами протонного насоса (омепразол, рабепразол и эзомепразол) больным с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, независимо от наличия или отсутствия в анамнезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Нецелесообразно снижать терапевтические дозы этих медикаментозных препаратов. Снижение дозировки омепразола даже до 20 мг в сутки (при проведении профилактического лечения) приводит к снижению эффективности.

Не менее важно при выборе того или иного варианта лечения больных в стационарных или в амбулаторно-поликлинических условиях, а также при проведении профилактических мероприятий учитывать наличие в аптечной сети выбранных врачом препаратов, финансовые возможности стационара или конкретного больного.

Сроки повторного проведения профилактических курсов лечения больных, принимающих НПВП, определяются их общим состоянием, наличием или отсутствием симптомов, которые считаются характерными для заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, результатами динамических эндоскопических исследований желудка и двенадцатиперстной кишки.

## Литература

1. *Funkhouser E. M., Sharp G. B.* // *Cancer.*— 1995.— Vol. 76.— P. 1116–1119.
2. *Blower A. L., Brooks A., Fenn G. C. et al.* // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1997.— Vol. 11.— P. 283–287.
3. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of colorectal adenomas / B. Breuer-Katschinski, K. Nemes, B. Rump et al. // *Digestion.*— 2000.— Vol. 61.— P. 129–134.
4. Аспирин и риск развития рака толстой и прямой кишки у женщин / E. Giovannucci, K. M. Egan, D. J. Hunter et al. // *Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 333.— P. 609–614.
5. *Wallace J. I.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years // *Gastroenterol.*— 1997.— Vol. 112.— P. 1000–1016.
6. *Armstrong C., Blower A.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life-threatening complications of peptic ulceration // *Gut.*— 1987.— Vol. 28.— P. 527–537.
7. *Васильев Ю. В.* Болезни органов пищеварения. Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина.— М.: Дубль Фрейг, 2002.— 93 с.
8. *Henry D.* // *BMJ.*— 1996.— Vol. 312.— P. 1563–1566.
9. *Веселова Е. В.* Нестероидные противовоспалительные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (клинико-эндоскопическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1997.
10. Prevention of non-steroidal-anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious / M. Koch, A. Dezi, M. Targuini, I. Capurso // *Digest. Liner. Dis.*— 2000.— Vol. 32.— P. 138–151.
11. *Краймер Б., Билхарц Л. И.* Нестероидные противовоспалительные препараты и поражения желудочно-кишечного тракта // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 1999.— № 5.— С. 77–88.
12. *Wilcox M., Alexfnder L. N., Gotsonis G. A., Clark W. S.* // *Dig. Dis. Sci.*— 1997.— Vol. 42.— P. 990–997.
13. *Derry S., Loke Y. K.* Risk of gastrointestinal hemorrhage with long-term use of aspirin: Meta-analysis // *BMJ.*— 200.— Vol. 321.— P. 1183–1187.
14. *Kelly J. P., Kaufman D. W., Jurgelon J. M. et al.* // *Lancet.*— 1996.— Vol. 348.— P. 1413–1416.
15. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter pylori and bleeding gastric ulcer / T. M. Ng, K. M. Fock, J. I. Khor et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 203–209.
16. Neutrophils, Helicobacter pylori, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs ulcers / A. S. Taha, S. Dahill,

- C. Morran et al. // *Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 116.— P. 254–258.
17. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: исследование «HELP NSAIDs» / C. J. Hawkey, Z. Tulassay, L. Szczepanski et al. // *Lancet.*— 1998.— Vol. 352.— P. 1016–1021.
18. Koch M., Dezi A., Ferrario F., Capurso L. // *Arch. Intern. Med.*— 1996.— Vol. 156.— P. 2321–2332.
19. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug ulcers / D. Gullen, K. D. Bardhan, M. Eisner et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1998.— Vol. 12.— P. 135–140.

Поступила 16.03.2006