

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Гастроудоденальная патология, не связанная с инфекцией *Helicobacter pylori*: современные подходы к диагностике и лечению

Как известно, на сегодняшний день двумя основными этиологическими факторами возникновения заболеваний гастроудоденальной зоны являются инфекция *H. pylori* (Нр) и прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). На долю этих независимых друг от друга факторов приходится не менее 90% всех случаев эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастроудоденальной зоны.



С.М. Ткач

Нр-инфекция остается основной причиной гастроудоденальной патологии в странах с низким уровнем социально-экономического развития и плохими санитарно-гигиеническими условиями, поскольку уровень Нр-инфицирования населения там достигает 60-70% всей взрослой популяции. В частности, в настоящее время в странах Восточной Европы Нр-инфекция является основной причиной язвенной болезни не менее чем в 70-80% случаев. В странах Западной Европы, Северной Америки и Канады, где инфицированность населения Нр-инфекцией существенно (более чем в 2 раза) ниже, до 30-40% дуоденальных язв и 40-50% желудочных язв являются Нр-негативными, чаще всего индуцированными регулярным или эпизодическим приемом НПВП или других язвенногенных лекарств. Многоцентровые исследования в США, странах Западной Европы и Японии показывают, что распространенность Нр-инфекции за последнее десятилетие снизилась там примерно на 25%, причем резкое снижение распространенности Нр-инфекции более выражено среди детей, чем среди взрослых. Может показаться анекдотичным, но многие детские гастроэнтерологи на Западе уже сейчас настаивают на том, что Нр – это редкая инфекция среди детей.

Уменьшение распространенности Нр-инфекции в развитых странах означает, что, скорее всего, и во многих других странах в недалеком будущем будет возрастать число Нр-негативных язв и другой Нр-негативной гастроудоденальной патологии. С этим фактом мы уже столкнулись в Украине, поскольку все чаще диагностируем Нр-негативные пептические язвы и другую гастроудоденальную патологию, этиология которой не всегда ясна.

К сожалению, многим практикующим врачам, для которых антихеликобактерная терапия стала стандартом лечения заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, не всегда ясна тактика поведения в такой ситуации. Особенно это касается Нр-негативных дуоденальных язв и доброкачественных Нр-негативных язв желудка.

Принципы диагностики Нр-негативной гастроудоденальной патологии

При ведении больных с Нр-негативной гастроудоденальной патологией следует помнить о некоторых общепринятых правилах. Во-первых, отсутствие/наличие Нр-инфекции всегда желательно подтверждать двумя различными диагностическими методами (например, ¹³С-мочевинный дыхательный тест + быстрый уреазный тест, морфология или серология). Во-вторых, для исключения ложноположительных результатов во всех случаях нужно тщательно соблюдать протоколы исследований, например, не проводить ¹³С-мочевинный дыхательный тест или быстрый уреазный тест ранее чем через 2 недели после окончания приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), через

4 недели после окончания приема антибиотиков или препаратов висмута. В-третьих, у таких пациентов при сборе анамнеза всегда следует активно выявлять любые возможные причины гастроудоденальной патологии, в первую очередь прием АСК и других НПВП. Напомним, что в качестве регулярного приема, резко увеличивающего риск возникновения НПВП-гастропатий, рассматривается прием трех и более доз НПВП в неделю в течение месяца и более. НПВП-гастропатии могут возникать не только при употреблении классических язвенногенных препаратов, таких как АСК, индометацин или диклофенак, но и при приеме селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) или длительном применении простых анальгетиков (принимаемых, например, при частых головных болях). И, наконец, следует помнить, что во всех случаях в диагностике, дифференциальной диагностике и последующем ведении больных с Нр-негативной гастроудоденальной патологией решающую роль играет морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка.

Основные причины Нр-негативной гастроудоденальной патологии

Как уже было сказано, наиболее частой причиной образования Нр-негативной гастроудоденальной патологии являются НПВП и другие препараты с язвенногенным эффектом. Реже в качестве причинных факторов Нр-негативной или смешанной гастроудоденальной патологии, в частности хронического гастрита, выступают иммунные расстройства (аутоиммунный гастрит типа А), пищевая аллергия и пищевая непереносимость (эозинофильные гастриты), лучевые поражения, химические вещества, заброс желчи в желудок (реактивный гастрит типа С), инородные тела, другие инфекционные (кроме Нр) факторы (*Helicobacter heilmannii* и другие виды хеликобактерий, цитомегаловирус, грибы рода *Candida*, микобактерии туберкулеза, разные паразиты), а также некоторые заболевания (лимфоцитарные гастриты при болезни Крона, целиакии, саркоидозе и др.).

Симптоматические пептические язвы могут возникать при приеме язвенногенных препаратов, патологической гиперсекреции вследствие гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона), гиперпаратиреоза, гиперкальциемии, идиопатических гиперсекреторных состояний, нередко наблюдаются при других инфекциях (сифилис, туберкулез, ВИЧ-инфекция, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, *H. heilmannii*) и заболеваниях (циррозы печени, почечная недостаточность, болезнь Крона, сахарный диабет, целиакия, лимфома, системный мастоцитоз, полицитемия, амилоидоз 4 типа). Острые стрессовые язвы нередко осложняют такую патологию, как распространенные ожоги кожи (язвы Кулинга), опухоли и тяжелые травмы мозга (язвы Кушинга), возникающие после тяжелых обширных операций, при остром инфаркте миокарда,

шоке, сепсисе, легочно-сердечной недостаточности. Немаловажную роль в возникновении и прогрессировании гастроудоденальной патологии играют алкоголь и курение.

Поскольку НПВП являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в клинике внутренней медицины (ежедневно во всем мире НПВП употребляют около 30 млн людей, причем более 40% из них находятся в возрасте старше 60 лет), и в настоящее время они как ведущий этиологический фактор гастроудоденальной патологии начинают конкурировать с Нр-инфекцией, проблему НПВП-гастропатий целесообразно рассмотреть более подробно.

Диагностика, лечение и профилактика НПВП-гастропатий

Широкое применение НПВП объясняется их значительным противовоспалительным эффектом, используемым для облегчения боли при артритах и других острых и хронических костно-мышечных нарушениях. Преимущества НПВП, тем не менее, оплачиваются повышенным риском гастроудоденальных побочных эффектов, начиная с диспепсии и образования пептических язв и заканчивая более серьезными и потенциально опасными для жизни осложнениями, такими как кровотечения, непроходимость или перфорация. Гастроудоденальная токсичность НПВП объясняется блокадой продукции цитопротекторных простаноидов, опосредованных циклооксигеназой 1 типа (ЦОГ-1), таких как простагландин E₂ и простаглицлин. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают менее выраженные гастроудоденальные повреждения, чем неселективные НПВП, которые угнетают и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, однако полностью проблему гастротоксичности не решают.

НПВП-гастропатии – это международное название эрозивно-язвенных поражений гастроудоденальной зоны, возникающих при применении НПВП и имеющих характерную клинико-эндоскопическую картину. Основными критериями НПВП-гастропатий являются: хронологическая связь с приемом НПВП; бессимптомность или стертая клиническая картина; высокий риск манифестации язвенным кровотечением; наличие острых, часто – множественных повреждений, локализованных в основном в антральном отделе желудка; отсутствие воспалительного вала вокруг язвы; фолеолярная гиперплазия слизистой оболочки и достаточно быстрое заживление при отмене НПВП (НИИ ревматологии РАМН, 1994).

Данная проблема чрезвычайно актуальна, поскольку число госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также затраты на лечение НПВП-гастропатий с каждым годом неуклонно растут. Состояния, связанные с применением НПВП, вносят существенные изменения в общие цифры заболеваемости и смертности во многих странах мира. Показано, что среди пациентов, принимающих НПВП, риск возникновения

пептических язв повышается в 3-4 раза. Риск развития таких язвенных осложнений, как перфорация и кровотечения, составляет 25-35%. Относительный риск развития кровотечения, перфорации и смерти вследствие образующихся гастроудоденальных язв, по обобщенным данным нескольких исследований, составляет соответственно 3,6 и 7,6. Риск может быть наиболее высоким сразу после начала приема НПВП, но, что важно, продолжает постоянно расти на протяжении всей терапии НПВП. Угрожающие жизни осложнения, такие как кровотечения, перфорация или обструкция, возникают с частотой около 1,5% в год, и им обычно не предшествуют какие-либо гастроинтестинальные симптомы. Бессимптомные язвы, выявляемые только при эндоскопии, определяются у 40% пациентов, длительно употребляющих НПВП.

Факторы риска НПВП-гастропатий

Существует целый ряд факторов, которые могут влиять на уровень риска возникновения НПВП-гастропатий. В настоящее время доказано, что пожилой возраст, язвенная болезнь в анамнезе, сопутствующие заболевания (сердечная, печеночная или почечная недостаточность), высокие дозы НПВП, прием двух и более НПВП, одновременное применение антикоагулянтов или кортикостероидов, Нр-инфицирование повышают риск развития язв и их осложнений.

Имеет значение как вид НПВП, так и его доза. Известно, что у больных с ревматоидным артритом НПВП-гастропатии фиксируются чаще, чем у больных с остеоартрозом. Не исключено, что это как раз можно объяснить применением разных препаратов и доз. В литературе существует немало данных, свидетельствующих о линейной связи между дозой НПВП, конкретным применяемым препаратом и частотой развития осложнений со стороны ЖКТ. Хотя существует определенное преимущество некоторых НПВП (ибупрофен) по сравнению с другими (пироксикам, индометацин, азапропазон), эта закономерность с увеличением дозы не сохраняется. Возможно, на риск возникновения осложнений влияют и фармакокинетические особенности применяемых препаратов, прием НПВП с длительным периодом полувыведения (ретардных форм). В настоящее время пересматриваются существовавшие ранее взгляды относительно безопасности низких доз АСК (НД-АСК) (≤ 325 мг), которые все чаще используются с целью профилактики кардиоваскулярных заболеваний. Так, по данным исследований, проведенных в США, применение НД-АСК повышает риск развития желудочных кровотечений в 2-6 раз в зависимости от дозы (75-1200 мг/сут). Даже в низких, так называемых кардиопротекторных дозах АСК повышает риск развития пептических язв (в дозе 75 мг – в 2,3 раза, в дозе 150 мг – в 3,2 раза, в дозе 300 мг – в 3,9 раза). Важно, что при одновременном применении НД-АСК и других НПВП наблюдается

эффект суммации, который вдвое повышает риск развития перфорации и кровотечения. Риск язвенного кровотечения у пациентов, принимающих совместно неселективный НПВП и НД-АСК, всегда вдвое больше, чем у лиц, принимающих один препарат. Так, по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, риск образования гастродуоденальных язв был достоверно выше у пациентов, принимающих напроксен и АСК (27%), чем у тех, которые получали ингибитор ЦОГ-2 (целекоксиб) и АСК (19%, $p=0,016$) или плацебо и АСК (8%, $p<0,001$). Исследование с участием пациентов, принимавших АСК с кишечнорастворимой оболочкой (81 мг/сут), показало, что за 12 недель у 7,3% из них при эндоскопии обнаруживались язвы и эрозии. Данные другого исследования показали, что у 48% бессимптомных пациентов, принимавших АСК (100 или 325 мг/сут) более чем 3 мес, развивались эндоскопически выявляемые язвы и эрозии. Таким образом, покрытая кишечнорастворимой оболочкой или буферизованная АСК не показала никаких преимуществ в снижении частоты возникновения гастроинтестинальных осложнений.

Установлено, что пожилой возраст создает предпосылки для развития Нр-негативных пептических язв – риск у пациентов в возрасте старше 60 лет, принимающих НПВП, в 3,5 раза выше аналогичного показателя в контрольной группе. Считается, что влияние НПВП на этот риск является скорее аддитивным, а не синергическим, поскольку специфичных механизмов не существует. Подсчитано, что сочетанный относительный риск развития язвенной болезни у лиц пожилого возраста, которым назначаются НПВП, составляет 13. Наличие язвенной болезни в анамнезе при употреблении НПВП повышает общий относительный риск развития пептических язв до 17. Этот эффект является специфичным, поскольку не зависит от Нр-статуса.

Суммарный относительный риск развития пептических язв возрастает также и при одновременном применении НПВП и антикоагулянтов. Хотя степень участия в этом процессе разных НПВП различна, можно предположить, что наиболее опасным препаратом является АСК, поскольку она влияет на агрегацию тромбоцитов. Роль кортикостероидов на сегодняшний день до конца не установлена – продолжают споры о том, являются ли сами гормоны язвостроителями или они только усиливают влияние других неблагоприятных факторов. Существуют доказательства того, что регуляторное применение хотя бы 10 мг кортикостероида ежедневно вместе с НПВП повышает риск развития язвенного кровотечения в 3 раза по сравнению с лицами, которые принимают только НПВП.

К возможным факторам риска относят также ревматоидный артрит, женский

пол, табакокурение и употребление алкоголя, предшествующий НПВП-терапии прием антацидов или блокаторов H_2 -рецепторов.

Современные стратегии профилактики и лечения НПВП-гастропатий

Понимание механизмов повреждения ЖКТ при применении НПВП в последние годы существенно углубилось, что привело к разработке различных схем профилактики и лечения НПВП-гастропатий. Наиболее рациональным подходом считается целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика НПВП-гастропатий с учетом рассмотренных выше факторов риска. Результат такого подхода – 40% редукция частоты тяжелых гастроинтестинальных эффектов. Рутинная профилактика НПВП-гастропатий включает парентеральное введение НПВП, применение наименее токсичных НПВП (ибупрофена, ингибиторов ЦОГ-2, ЦОГ-3), применение кишечнорастворимых форм, проведение локальной НПВП-терапии в сочетании с физиотерапией, комбинирование НПВП с антисекреторными, антацидными, гастропротекторными средствами, эрадикацию Нр при ее наличии.

Согласно рекомендациям Американской ревматологической ассоциации (2002 г.) при низком риске НПВП-гастропатий (факторов риска нет) можно применять классические неселективные НПВП, при умеренном риске (один фактор риска) можно ограничиваться только назначением селективного ингибитора ЦОГ-2, а при высоком риске возникновения НПВП-гастропатии (два и более фактора риска, наличие осложнений в анамнезе) необходимо вместо классических НПВП назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП. К сожалению, селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают таким неблагоприятным побочным эффектом, как повышение риска тромбозов и смертности вследствие инфарктов и инсультов. Поэтому для того, чтобы снизить риск кардиоваскулярных осложнений при длительном применении селективных ингибиторов ЦОГ-2, при наличии факторов риска сосудистых поражений терапия ингибитором ЦОГ-2 должна дополняться АСК в низких дозах. В графическом виде общий план ведения больных, которым требуется длительный прием НПВП, в зависимости от степени риска, представлен на рисунке.

Поскольку пептические язвы, кровотечение и перфорация могут возникнуть в любой период НПВП-терапии и часто без предвестников, при возникновении любой НПВП-ассоциированной диспепсии обязательна эндоскопия, хотя возможно и эмпирическое применение ингибиторов ИПП. В тех случаях, когда НПВП-гастропатия все же возникла и подтверждена эндоскопически, используются четыре основные стратегии лечения и профилактики.

Первая стратегия, наиболее простая и понятная, – это полное прекращение приема НПВП или ингибитора ЦОГ-2, отказ от курения, алкоголя, сопутствующего приема стероидов, антикоагулянтов, дезагрегантов и других гастротоксических средств, а также лечение язв или эрозий путем применения ИПП, которое оказывается эффективным в 90% случаев и более.

Вторая стратегия – это продолжение приема НПВП, если их отмена невозможна из-за тяжести основного заболевания, замена его селективным ингибитором ЦОГ-2 и одновременное лечение язв и/или эрозий ИПП или синтетическим аналогом простагландинов (мизопроустол).

Третья стратегия – это проведение профилактического лечения для предупреждения язвообразования во время приема НПВП или селективного ингибитора ЦОГ-2, что рекомендуется при высоком риске НПВП-гастропатий. В этих случаях препаратами выбора также являются ИПП или мизопроустол. К сожалению, мизопроустол имеет высокий уровень побочных эффектов, таких как поносы, запоры и тошнота. К тому же мизопроустол в Украине не зарегистрирован, а его антисекреторная и противоязвенная активность достоверно ниже, чем при применении ИПП.

И, наконец, четвертая стратегия применяется для Нр-инфицированных пациентов. Она рекомендуется тремя последними Маастрихтскими консенсусами по диагностике и лечению Нр-инфекции, включая Маастрихт-4 (2010), и заключается в проведении эрадикации Нр среди инфицированных больных, для которых планируется длительная терапия НПВП, АСК или коксибами.

Наиболее распространенной превентивной и лечебной стратегией в настоящее время является дополнительное применение ИПП, которые способны устранить или резко уменьшить вторичный повреждающий компонент воздействия НПВП – следующую за ингибированием простагландинового синтеза кислотную атаку, которая является непосредственной причиной образования и углубления эрозий и язв слизистой оболочки. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что для того, чтобы устранить повреждающее действие кислотно-пептического фактора и ульцерогенез, интрагастральный рН необходимо повысить выше 4. Этого можно добиться, используя такие мощные кислотоснижающие препараты, какими являются ИПП. В последние годы проведено много рандомизированных клинических испытаний (РКИ), касающихся изучения эффективности ИПП и различных стратегий их применения в профилактике и лечении НПВП-гастропатий.

Роль ИПП в профилактике НПВП-индуцированных гастродуоденальных язв

Различные ИПП (омепразол, пантопразол, лансопразол, эзомепразол, рабепразол) признаны эффективными и хорошо переносимыми агентами, защищающими желудок и двенадцатиперстную кишку во время приема НПВП. Эти препараты угнетают H^+/K^+ -АТФазу желудка путем ковалентного связывания с цистеиновыми остатками протонной помпы и, таким образом, резко снижают желудочную секрецию.

Результаты метаанализа, включающего данные 5 РКИ, показали, что использование ИПП у больных с НПВП-гастропатиями связано с более низким риском эндоскопического выявления язв желудка (относительный риск (ОР) – 0,40; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,32-0,51) и двенадцатиперстной кишки (ОР – 0,19; 95% ДИ 0,09-0,37) по сравнению с плацебо. Так, пептические язвы при применении

ИПП эндоскопически выявлялись в среднем в 14,5% случаев против 35,6% в группе плацебо (D. Cullen et al., 1998).

В одном из ранних РКИ по первичной профилактике НПВП-индуцированных язв Ekstrom и соавт. сравнивали 20 мг омепразола с плацебо у пациентов с диспепсией или неосложненной пептической язвой в анамнезе, которые нуждались в длительном применении НПВП. Через 3 месяца развитие язв было зафиксировано только у 4,7% пациентов, принимавших омепразол, по сравнению с 16,7% в группе плацебо. Уровень диспепсии составил 15,3% в группе омепразола по сравнению с 35,6% в группе плацебо. Уровень ремиссии по окончании 3-месячного периода исследования составлял 74 и 48% соответственно. В подобном исследовании OPPULENT изучались только пациенты с легкой диспепсией, которые продолжали прием НПВП. По окончании 6 месяцев вероятность отсутствия эндоскопически выявляемых пептических язв или эрозий, а также умеренных и тяжелых диспептических симптомов была 0,78 для омепразола по сравнению с 0,53 для плацебо (уменьшение относительного риска – 32%; $p=0,004$). У пациентов, получавших плацебо, язвы развивались в четыре раза чаще (16,5 против 3,6%), чем у пациентов, получавших омепразол.

Еще в одном коротком исследовании (G. Bianchi Porro et al., 1998) сравнивалось применение омепразола и плацебо для первичной профилактики возникновения язв у пациентов с артритом, которые нуждались в приеме индометацина, диклофенака или кетопрофена. В конце исследования ни у одного пациента, принимавшего омепразол, не было обнаружено язв желудка, в то время как в группе плацебо они выявлены у 12% пациентов ($p<0,01$).

В другом РКИ, в котором сравнивался пантопразол с плацебо, первый был признан более эффективным в предотвращении НПВП-ассоциированных язв. В этом 12-недельном исследовании у 72% пациентов с артритом, которые продолжали лечение НПВП и ежедневно принимали 40 мг пантопразола, пептические язвы не выявлялись, в то время как в группе плацебо они отсутствовали только в 59% случаев (G. Bianchi Porro et al., 2000).

В интересном рандомизированном исследовании параллельных групп (Pilotto и соавт., 2000) сравнивали эффективность пантопразола в дозе 40 мг/сут в течение 1 месяца ($n=34$) с тройной 1-недельной антихеликобактерной терапией на основе ИПП ($n=35$) у пожилых пациентов (старше 60 лет) с наличием симптомов или язвенным анамнезом, которым было показано продолжительное лечение НПВП. Через месяц по данным эндоскопии ремиссия определялась у 91% пациентов в группе пантопразола и 71% пациентов во второй группе ($p<0,05$). Результаты этого исследования имеют клиническую значимость, потому что они демонстрируют защитные эффекты ИПП, в частности пантопразола, у пожилых пациентов высокого риска, которые особенно чувствительны к гастродуоденальной НПВП-индуцированной токсичности даже при коротких курсах терапии при мышечно-скелетной боли.

Stupnicki et al. (2003 г.) сравнивали пантопразол в дозе 20 мг/сут ($n=257$) с аналогом простагландинов мизопроустолом в дозе 400 мг/сут ($n=258$), которые применялись для предотвращения НПВП-ассоциированных повреждений и симптомов у пациентов высокого риска с ревматоидным артритом. После 6 месяцев терапии частота отсутствия эндоскопически выявляемого гастроинтестинального повреждения при применении пантопразола была значительно выше, чем при применении мизопростола (95 против 86%,

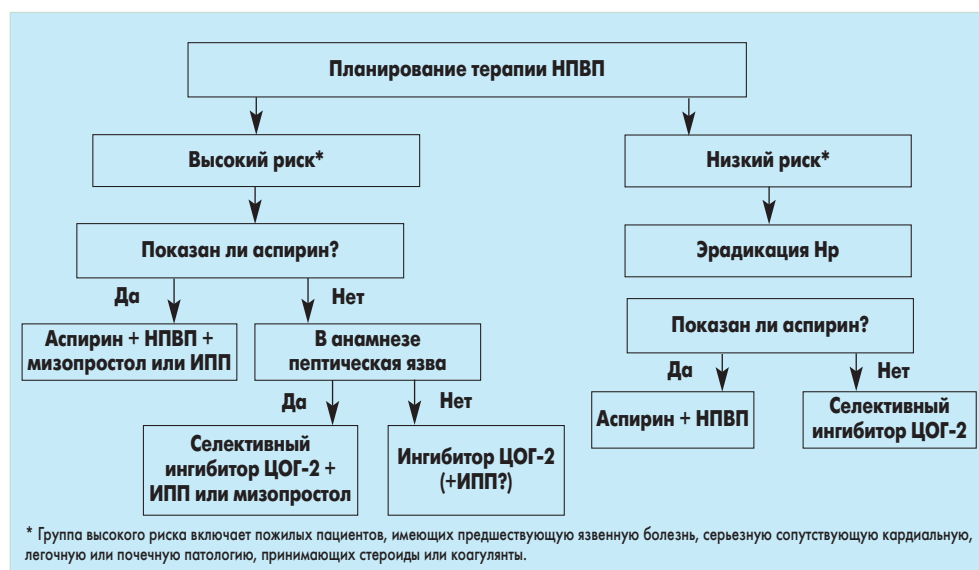


Рис. Алгоритм ведения больных при планировании назначения НПВП

Продолжение на стр. 20.

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Гастродуоденальная патология, не связанная с инфекцией *Helicobacter pylori*: современные подходы к диагностике и лечению

Продолжение. Начало на стр. 18.

$p=0,005$). Уровень ремиссии, определяемый как отсутствие эндоскопически выявляемой патологии, гастроинтестинальных симптомов или побочных эффектов, был также значительно выше для пантопразола (89 против 70%, $p<0,001$).

Вторичная профилактика (предупреждение повторного развития гастроинтестинальных повреждений у лиц, уже имевших подобное повреждение) является крайне важной для пациентов с зажившими НПВП-индуцированными язвами по причине того, что эта группа при продолжении приема НПВП имеет наибольший риск дальнейших гастродуоденальных повреждений, включая перфорацию и кровотечение. Более десяти лет назад известное исследование OMNIUM продемонстрировало, что поддерживающая терапия омепразолом в дозе 20 мг/сут (ремиссия у 61% пациентов) уменьшает вероятность рецидива язвы по сравнению с мизопростолом в дозе 400 мг/сут (ремиссия у 48%, $p=0,001$) и плацебо (ремиссия у 27%, $p<0,001$), а у пациентов, получавших омепразол, возникло меньшее количество побочных эффектов, чем у тех, которые принимали мизопростол. В то же время другое не менее известное исследование ASTRONAUT выявило преимущество омепразола в дозе 20 мг/сут над ранитидином 300 мг/сут в поддержании ремиссии (72 против 59%, $p=0,004$). Еще в одном исследовании у пациентов с предшествующим тяжелым гастроинтестинальным кровотечением на фоне приема НПВП и продолжающих терапию НПВП отмечалось значительно меньшее количество неблагоприятных последствий лечения, таких как кровотечение из верхних отделов ЖКТ, рецидив язвенной симптоматики и гастроинтестинальные симптомы, не поддающиеся коррекции, при лечении омепразолом в дозе 20 мг/сут по сравнению с мизопростолом в дозе 800 мг/сут (4,4 против 30,4%, $p=0,02$).

В двух исследованиях были опубликованы результаты вторичной профилактики НПВП-гастропатий путем применения пантопразола. В первом РКИ (D. Olteanu et al., 2000) у пациентов с зарубцевавшимися язвами желудка, продолжающих принимать НПВП, ремиссия по истечении 12 месяцев отмечалась в 66% случаев в группе пантопразола в дозе 40 мг/сут, что было выше, чем в группе омепразола в дозе 20 мг/сут (55%, $p=0,07$) или мизопростолом в дозе 400 мг/сут (44%, $p=0,02$). В другом исследовании (M. Kujundzic et al., 2000) продолжительностью 6 месяцев пациенты с зарубцевавшимися желудочными или дуоденальными язвами или множественными эрозиями, которые продолжали терапию НПВП, отмечали значительно более низкую частоту рецидивов и кровотечений в группе пантопразола по сравнению с группами омепразола и ранитидина ($p<0,05$). Таким образом, пантопразол (в Украине известен под торговой маркой Контролок) в настоящее время рассматривается как один из наиболее эффективных ИПП, применяющихся для первичной и вторичной профилактики НПВП-гастропатий.

Эффективность ИПП в уменьшении симптомов диспепсии, вызванных применением НПВП

Хорошо известно, что НПВП-ассоциированные, выявляемые эндоскопически

гастродуоденальные повреждения вызывают незначительные симптомы или не вызывают их вообще. Наоборот, многие НПВП, АСК и даже парацетамол могут приводить к развитию диспепсических симптомов (дискомфорт и чувство переполнения в эпигастрии, боль в верхних отделах живота, тошнота, вздутие), не вызывая при этом выраженных эндоскопических изменений. Диспепсия является обычным побочным действием терапии НПВП и наиболее частой причиной прекращения приема препарата. Тем не менее корреляция между диспепсическими симптомами, которые проявляются периодически при приеме данных медикаментов, и лежащими в их основе гастродуоденальными эрозиями или язвами или риском осложненной незначительная.

Hawkey и соавт. провели 2 многоцентровых РКИ (NASA 1 и SPACE 1) для оценки эффективности ИПП, назначаемых с целью облегчения симптомов, связанных с приемом НПВП. Изучаемые пациенты имели хронические состояния, требующие приема неселективных НПВП, ингибиторов ЦОГ-2, высоких доз АСК (>325 мг/сут) или комбинации этих препаратов в течение более чем 7 месяцев, не имели в прошлом язв или эрозивных эзофагитов, а также были Нр-отрицательными. Эзомепразол в дозе 20 мг или 40 мг/сут, назначенный на 4 недели, сравнивался с плацебо, оценивалась динамика имеющихся у пациентов гастроинтестинальных симптомов. Оба эти исследования продемонстрировали значительное улучшение при применении обеих доз эзомепразола по сравнению с плацебо. Это преимущество выявлялось и тогда, когда были суммированы данные по пациентам, которые принимали только ингибиторы ЦОГ-2.

Другое исследование, охватившее 615 пациентов из Нидерландов (M.W. van Leen et al., 2007), выявило резкое снижение у пожилых больных частоты диспепсии, вызванной приемом неселективных НПВП, при их комбинации с омепразолом в дозе 20 мг/сут, по сравнению с теми, кто омепразол не принимал. Таким образом, комбинация неселективного НПВП и ИПП демонстрирует более выраженное снижение риска развития диспепсии, чем изолированный прием ингибитора ЦОГ-2.

Экономическая эффективность ИПП при длительном применении НПВП по сравнению с другими гастропротекторными агентами

В недавно опубликованном анализе экономической эффективности терапии ИПП у пациентов, длительно принимающих НД-АСК, Saini и соавт. выявили, что сопутствующая терапия безрецептурными ИПП у пациентов со средним уровнем риска и рецептурными ИПП у пациентов высокого риска является экономически выгодной. Данные экономического моделирующего анализа, проведенного в Великобритании и опубликованного в 2006 году, свидетельствуют о том, что неселективные НПВП в сочетании с ИПП являются наиболее экономически выгодной стратегией по предотвращению эндоскопически выявляемых язв у пациентов, которым необходима длительная терапия НПВП. При анализе экономической эффективности Spiegel и соавт. показали, что терапия неселективными НПВП в комбинации с ИПП является более экономически выгодной и эффективной, чем изолированное использование ингибитора

ЦОГ-2, у пациентов средней степени риска.

Безопасность длительного применения ИПП при НПВП-гастропатиях

По причине того, что НПВП используются преимущественно длительное время и часто пожизненно, сопутствующая терапия ИПП у лиц, использующих НПВП, также нередко является длительной. Принимая во внимание широкую распространенность применения ИПП, существует некоторая обеспокоенность их возможным избыточным назначением и потенциальными последствиями для здоровья. Как и любые другие фармакологические агенты, ИПП имеют потенциал для возникновения различных побочных эффектов, частота которых хоть и невысока, но, тем не менее, повышается по мере удлинения сроков лечения. Частота клинически значимых нежелательных эффектов при применении различных ИПП неодинакова.

Наиболее безопасным и хорошо переносимым, а также наиболее изученным в этом отношении ИПП является пантопразол.

Большинство потенциальных побочных эффектов ИПП являются результатом прямого и сильного подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, возникновения гипохлоргидрии и/или рефлюкционной гипергастринемии. К ним относятся повышение риска мальабсорбции железа, кальция, магния и витамина B_{12} , повышение риска пневмоний, кишечных инфекций, остеопороза и переломов костей, развития опухолей и интерстициального нефрита. Отмечаются также и другие эффекты, такие как идиосинкразия, иммуносупрессия, нежелательные взаимодействия, связанные с различным метаболизмом ИПП в системе печеночного цитохрома P450. Среди ИПП относительно низким потенциалом лекарственных взаимодействий обладает пантопразол.

В частности, относительным недостатком ИПП I поколения (омепразол и лапсепразол), который имеет существенное клиническое значение, является повышение риска нежелательных межлекарственных взаимодействий при их одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами, также метаболизирующимися в печеночной системе цитохрома P450, такими как диазепам, фенитоин, варфарин, β -адреноблокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, этанол, фенацетин, ацетаминофен, кларитромицин, клопидогрель и некоторые другие. Такого недостатка лишен пантопразол, являющийся первым селективным ИПП, у которого влияние на систему цитохром P450 выражено значительно меньше. Пантопразол имеет более низкую аффинность к изоферментам печеночной системы цитохрома P450, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с перечисленными выше препаратами. Поэтому при необходимости длительного приема ИПП и других препаратов вследствие сопутствующей патологии, в частности НПВП-гастропатий, пантопразол считается препаратом выбора. Кроме того, он также является наилучшим ИПП по переносимости. Программы контроля за результатами его клинического использования показали, что среди 100 тыс. пациентов с кислотозависимыми расстройствами, получавших пантопразол, какие-либо неблагоприятные эффекты наблюдались только у 0,77%.

Таким образом, гастродуоденальные повреждения, связанные с приемом НПВП или АСК, являются серьезной и крайне актуальной проблемой, особенно принимая во внимание объемы использования этих препаратов. По причине того, что популяция старшего возраста находится в группе высокого риска, и именно этой популяцией преимущественно

используются НПВП и АСК, очень вероятно, что клиницисты все чаще будут сталкиваться с такими пациентами и повышенным сопутствующим риском язвенных кровотечений и других осложнений. Среди различных фармакологических стратегий, использующихся для первичной и вторичной профилактики НПВП-индуцированных гастродуоденальных повреждений у пациентов, которым показана постоянная терапия НПВП, сопутствующая терапия ИПП является наиболее клинически эффективной и хорошо переносимой. Многочисленные доказательные исследования показали, что ИПП проявляют эффективность в заживлении и предотвращении рецидивов язв у пациентов, которые продолжают долгосрочную терапию НПВП, и должны быть препаратами выбора в таких случаях, особенно у пациентов высокого риска.

Исходя из наибольшего числа доказательных исследований, наиболее безопасным и лучшим по переносимости препаратом из группы ИПП при НПВП-гастропатиях признан пантопразол.

Особенности ведения больных с Нр-негативными пептическими язвами

Как уже было сказано, при отсутствии Нр-инфекции и приема АСК/НПВП пептические язвы в основном являются симптоматическими, то есть возникающими вторично как один из симптомов какого-либо самостоятельного заболевания/синдрома, либо стрессовыми. При этом основой правильного диагноза являются тщательный сбор анамнеза, клиническая оценка симптоматики и морфологическое исследование биоптатов. Поэтому согласно современным подходам к диагностике Нр-негативных язв каждая ЭГДС должна сопровождаться биопсией. При этом один биоптат берется из антрального отдела для проведения быстрого уреазного теста на наличие Нр-инфекции и еще по 2 биоптата – из антрального отдела и тела желудка для морфологического исследования: гистологической диагностики Нр-инфекции, выявления атрофии, дисплазии или неоплазии, исключения редких или атипичных причин. Принципиальное значение имеет тщательная морфологическая верификация диагноза при первом обнаружении изъязвления в желудке для исключения первично-язвенной формы рака желудка. Дело в том, что устоявшиеся представления о малигнизации язвы желудка как о типичном и частом осложнении язвенной болезни желудка в последние годы полностью пересмотрены. Доказано, что на самом деле язвы желудка малигнизируются редко – только в 1-2% случаев. Подавляющее большинство изъязвлений в желудке, которые со временем малигнизируются, изначально представлены первично-язвенной формой рака желудка. Правильную клинко-эндоскопическую дифференциальную диагностику в таких случаях затрудняет то, что в изъязвленной раковой опухоли желудка может, как и в случае доброкачественной язвы, происходить процесс заживления, который редко бывает полным, но наблюдается почти у 70% больных ранним раком желудка. На месте изъязвления может образовываться обычная грануляционная ткань и слизистая оболочка. В нее прорастает окружающая ее опухоль, которая через некоторое время вновь подвергается изъязвлению. Из-за того что рак желудка растет сравнительно медленно, такие циклы могут повторяться неоднократно.

Поэтому при локализации язвы в желудке до лечения обязательно необходима множественная биопсия и из краев, и из дна язвы для исключения изъязвленной формы рака желудка (при малейших сомнениях – неоднократная повторная биопсия). По данным А. Misumi, при взятии не менее 6 биоптатов точность гистологической диагностики рака приближается к 100%. Если же биопсия производится

только из центра «поражения», число положительных находок снижается вдвое, если из наружного края – впятеро, если из перитуморальной зоны – в десятки раз. Поэтому в таких случаях в практической работе следует исходить из положения, что одиночная биопсия из язвы может быть не только бесполезной, но и вредной для больного.

Основной стратегией лечения симптоматических Нр-негативных язв является применение ИПП в сочетании с лечением основного заболевания. Так, при гиперпаратиреозе или синдроме Золингера-Эллисона основной метод лечения – хирургический, заключающийся в удалении опухоли соответствующей локализации, если они являются операбельными. При обструктивных заболеваниях легких, циррозах печени или почечной недостаточности проводится соответствующая консервативная терапия. При болезни Крона необходима базисная терапия аминосалицилатами и/или будесонидом. При туберкулезе или сифилисе проводится специфическая терапия, при лимфомах желудка, полицитемии или системном мастоцитозе – полихимиотерапия.

Параллельно с лечением основного заболевания больному назначают антисекреторные препараты, наибольшим язвозаживляющим потенциалом среди которых обладают ИПП. Хорошо известно, что существует прямая зависимость между степенью подавления желудочной секреции и сроками рубцевания язв при их различной локализации. Если для рубцевания дуоденальных язв в течение 4 недель достаточно стандартной дозы ИПП в виде монотерапии, то для рубцевания доброкачественных желудочных язв все современные руководства рекомендуют прием двойных доз в течение 1-3 мес (в зависимости от эндоскопически подтвержденного заживления язвы). Эта стратегия рассматривается как золотой стандарт лечения доброкачественных язв желудка и имеет наивысшую степень доказательности (А). При патологических гиперсекреторных состояниях (например, синдром Золингера-Эллисона) показано стартовое лечение двойными (для пантопразола) или тройными (для омепразола, лансопразола и рабепразола) дозами ИПП, которые должны титроваться до получения терапевтического ответа. Данный режим одобрен FDA и также имеет наивысшую степень доказательств (А).

Особенности ведения больных с Нр-негативными хроническими гастритами

По современным представлениям, диагноз хронического гастрита (ХГ) является морфологическим понятием, то есть он имеет право на существование только в тех случаях, если патоморфологом проведена соответствующая оценка биоптатов слизистой оболочки желудка и наличие ХГ подтверждено гистологически. На основании проведения только рутинной верхней эндоскопии без биопсии ставить диагноз ХГ нельзя. В настоящее время, если у пациента имеются симптомы диспепсии, а при проведении гастроскопии в желудке не выявлены какие-либо эрозивно-язвенные изменения и не проведена биопсия, эндоскопистам рекомендуется ставить эндоскопический диагноз «эритематозная гастропатия» (или описывать норму), а клиницистам – пользоваться диагнозом «функциональная диспепсия». В большинстве случаев по результатам патоморфологического исследования биоптатов можно установить причину Нр-негативной гастродуоденальной патологии и назначить соответствующее лечение, например элиминационную диету при эозинофильных гастритах и дуоденитах вследствие пищевой аллергии.

Кроме того, морфологическое исследование необходимо для установления/подтверждения или исключения наличия

атрофии слизистой оболочки желудка, особенно в сочетании с кишечной метаплазией или дисплазией, которые рассматриваются как предраковые изменения. Своевременная диагностика атрофического гастрита очень важна, поскольку такие больные имеют другой прогноз и потенциально неблагоприятные исходы. Организованный скрининг на атрофический гастрит рассматривается как один из наиболее эффективных методов раннего выявления рака желудка. Решающим фактором для отбора соответствующих групп пациентов на ЭГДС, которая все же позволяет диагностировать большинство случаев рака желудка на ранних стадиях, может быть неэндоскопическая скрининговая диагностика атрофического гастрита. В последние годы проведена большая работа по разработке неинвазивных биомаркеров диагностики атрофического гастрита. В настоящее время установлена высокая корреляция гистологически подтвержденного атрофического гастрита с определенными серологическими показателями, которые могут быть использованы для его диагностики, например такими, как сывороточный пепсиноген I. Недавно в Японии пепсиногеновый тест уже стал проводиться как метод организованного скрининга. В странах Европы в клинической практике сейчас достаточно широко применяется специальная тест-панель, включающая одновременное иммуноферментное определение таких маркеров атрофического гастрита, как сывороточный пепсиноген I, сывороточный гастрин-17 и IgG Нр. Независимо от Нр-статуса снижение сывороточного пепсиногена I ниже 25 мкг/л указывает на выраженный атрофический гастрит тела желудка. Такие пациенты попадают в группу повышенного риска развития рака желудка, и им должна регулярно проводиться ЭГДС с биопсией. Указанная тест-панель, которую можно рассматривать как своеобразную «серологическую биопсию», может оказать практическую помощь гораздо более точную и существенную, чем оценка анамнеза, симптомов и физикальное исследование. Безусловно, тест-панель не может заменить эндоскопию в тех случаях, когда в желудке или пищеводе предполагается наличие каких-либо специфических структурных изменений, и она сама по себе, конечно же, не является тестом непосредственно на рак желудка.

При ведении больных с атрофическим гастритом необходимо знать уровень желудочной кислотности, что легко определяется путем проведения интрагастральной pH-метрии. При наличии гипо- или ахлоргидрии рекомендуется проводить заместительную терапию (натуральный желудочный сок, разведенная соляная кислота, ацидин/пепсин, полиферментные препараты). Всем больным рекомендуется индивидуальная диета, предусматривающая функциональное, механическое, термическое и химическое щажение желудка. Могут широко применяться обволакивающие и вяжущие растительные средства (листья подорожника, тысячелистник, ромашка, мята, зверобой, корень валерианы). При сопутствующей мегалобластной анемии дополнительно назначаются инъекции витамина В₁₂ (дозы зависят от выраженности анемии – от 500 до 1000 мкг/сут). При рефлюкс-гастрите применяются прокинетики (домперидон или метоклопрамид). При эозинофильном гастрите вследствие пищевой аллергии эффективна элиминационная диета в сочетании с антигистаминными препаратами. При лимфоцитарном гастрите, связанном с целиакией, необходима строгая пожизненная безглютеновая диета, способствующая полному выздоровлению больных.

**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «України»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я® України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день