

Аспириновая гастропатия (НПВП-гастропатия)

Проблема гастропатии, индуцированной приемом ацетилсалициловой кислоты приобретает все большую значимость в силу чрезвычайно высокой востребованности не столько для лечения боли и воспаления, сколько для антиагрегантной терапии, одновременно проявляя присущее ей повреждающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – первое синтетическое лекарственное вещество и до сих пор это самое популярное лекарство в мире. Ежегодное потребление населением земного шара лекарственных препаратов, содержащих АСК, превышает 40 млрд. таблеток.

В 1860 немецкий химик А.Кольбе впервые разработал метод синтеза салициловой кислоты, но она не нашла применения в медицине из-за наличия выраженных нежелательных свойств. Позднее была открыта ацетилсалициловая кислота (в 1893 году Феликсом Хоффманом) и запатентована фирмой «Bayer» в 1899 году под торговой маркой «аспирин». Название лекарству дано в честь святого Аспиринуса – покровителя всех страдающих головной болью. Несмотря на то, что АСК давно известна и очень широко применима в качестве лекарственного средства, объяснение механизма ее действия на организм человека появилось лишь в 70-е годы XX-столетия. Британский ученый Дж. Вейн впервые обнаружил, что АСК блокирует в организме синтез простагландинов и за свои работы по изучению механизма физиологического действия АСК в 1982 г. ему была присуждена Нобелевская премия. Дальнейшие исследования показали, что далеко не все лечебные свойства АСК объясняются только блокировкой синтеза простагландинов, механизм действия АСК более сложен и до настоящего времени до конца не изучен, и ее свойства до сих пор остаются объектом исследований.

Вместе с началом клинического изучения эффективности АСК появились и первые упоминания о ее неблагоприятном влиянии на органы пищеварения. Douthwait A., Lintoff J. в 1938 г. впервые представили в журнале *Lancet* эндоскопическую картину «аспириновых» эрозий слизистой оболочки желудка. Таким образом, было доказано, что АСК может вызывать повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) и именно эти данные привели к возникновению понятия НПВП-индуцированной патологии гастродуоденальной зоны (гастропатии, вызываемой нестероидными противовоспалительными препаратами).

В 70-80-е годы прошлого века началось широкое изучение НПВП-индуцированных гастропатий. Собственно термин «НПВП-гастропатии» был впервые предложен S. Roth в 1987 г.

В настоящее время под термином «НПВП-гастропатия» понимается определяемое при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ) и/или 12-ти перстной кишки (СОДК) с развитием эрозий, язв и угрожающих жизни осложнений (кровотечение, перфорация). Было установлено, что около половины угрожающих жизни желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) спровоцировано приемом НПВП.

Открытие Vane J. в 1971 г. механизма действия НПВП, когда было определено основное звено патогенеза НПВП-индуцированных гастропатий - блокада циклооксигеназы (ЦОГ) и снижение местного синтеза простагландинов, являющихся центральным регулятором цитопротективных механизмов слизистой оболочки желудка, стало ключевым моментом в изучении НПВП-ассоциированной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Наиболее известной классификацией эрозивно-язвенных изменений, возникающих у пациентов, принимающих НПВП, является классификация (шкала) Ланца (Lanza score), основанная на балльной оценке патологии, выявляемой при эндоскопическом исследовании – от единичных геморрагий до осложненных язв, позволяющая унифицировать данные ЭГДС. Эта техническая классификация в различных модификациях используется во многих исследованиях гастродуоденальной переносимости НПВП.

Исследования 80-х годов прошлого века позволили охарактеризовать основные особенности НПВП-индуцированных гастропатий: преимущественную локализацию изменений в антральном отделе желудка и умеренно выраженную субъективную симптоматику (нередко – ее полное отсутствие, т.н. «немые» язвы).

Среди многочисленных эпидемиологических работ, посвященных НПВП-индуцированным гастропатиям, классическим является исследование Fries J.T. и его группы (США), основанное на многолетнем анализе базы данных ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System), которое позволило определить и выделить важнейшие факторы риска развития данной патологии – язвенный анамнез, пожилой возраст, сопутствующий прием глюкокортикостероидов (ГКС) и др. Именно эти данные позволили впервые представить популяционный масштаб проблемы гастродуоденальных осложнений приема НПВП.

Аспирин, относясь к классу НПВП, тем не менее, является на сегодняшний день наиболее широко применяемым антитромбоцитарным препаратом. Основной механизм его действия обусловлен необратимым

ингибированием циклооксигеназы тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез циклических эндоперекисей, являющихся предшественниками мощного вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов — тромбоксана А₂. Помимо снижения синтеза тромбоксана, аспирин уменьшает образование простаглицина — вещества с вазодилатирующим и дезагрегационным действием. Широкое применение аспирина в кардиологической практике и особенности его антитромбоцитарного влияния, а следовательно и более высокий риск развития ЖКК, позволили выделить вызываемые им повреждения СОЖ в отдельную группу т.н. аспирин-индуцированных гастропатий (А-гастропатий).

Ниже представлена хронология изучения нежелательных эффектов приема аспирина на ЖКТ и последовательность поиска мер их преодоления:

Хронология изучения нежелательных эффектов А–гастропатий:	
1.	70-е годы XIX века - первые сообщения о нежелательных эффектах аспирина, связанных с ЖКТ.
2.	80-90 годы XIX века - определена связь между приемом салицилатов и развитием тяжелых гастродуоденальных осложнений - ЖКК.
3.	30-е годы XX века - впервые описана эндоскопическая картина А–индуцированных гастропатий («аспириновые» эрозии).
4.	70–е годы XX века - начало использования H ₂ –блокаторов гистамина при А–гастропатиях.
5.	80–е годы XX в. – применение синтетического аналога простагландина E ₂ - мизопростола и ингибиторов протонной помпы (ИПП) при А–гастропатиях.
6.	90–е годы XX века – начало использования капсульной эндоскопии для диагностики А–индуцированной энтеропатии.
7.	начало XX века - первое применение ребамипида при А-гастропатиях

Эффективность аспирина в первичной профилактике атеротромботических событий у пациентов высокого риска, а также при их вторичной профилактике доказана многочисленными плацебо-контролируемыми исследованиями у больных с различной патологией, включая острый коронарный синдром (ОКС), стабильную стенокардию, ишемический инсульт, периферический атеросклероз. В целях профилактики сердечно-сосудистых осложнений аспирин применяется у больных с атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей, сахарным диабетом, артериальной гипертонией. Кандидатами для проведения первичной профилактики аспирином являются пациенты

старше 50 лет с наличием нескольких факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, артериальная гипертония).

Возникновение жизнеугрожающих желудочно-кишечных кровотечений при приеме низких доз аспирина происходит достаточно редко, основной проблемой является аспирин-индуцированная гастропатия, ухудшающая переносимость аспирина и приверженность пациентов к лечению.

Таким образом, назначение аспирина в относительно низких дозах больным с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время является рутинным и не вызывает сомнений. Следовательно, основным направлением в снижении степени риска возникновения нежелательных эффектов аспирина на ЖКТ является не отмена или замена препарата, а поиск возможностей их предупреждения и своевременного устранения.

Пути преодоления нежелательных эффектов аспирина на ЖКТ

В настоящее время препараты ацетилсалициловой кислоты производятся под разными торговыми названиями (Аспирин, Тромбо АСС, Кардиомагнил и др.) и отличаются не столько дозой АСК, сколько или созданием кишечнорастворимой формы (тромбоАСС, Аспирин Кардио), или привлечением дополнительных буферных гастропротективных компонентов (например, комбинацией АСК с антацидом - Кардиомагнил).

При этом следует учитывать, что аспирин-индуцированная гастропатия лишь отчасти связана с локальным повреждающим влиянием аспирина на слизистую оболочку желудка, а в основном обусловлена системным повреждающим действием препарата. Именно поэтому использование «кишечнорастворимых» форм ацетилсалициловой кислоты не может в серьезной степени решить проблему безопасного приема АСК.

Применение буферных форм – сочетание аспирина с гидроксидом магния или другими антацидами выглядит более предпочтительным, однако, известно, что антациды имеют короткий период действия и защищают СОЖ только в течение 1-2 часов и также не решают проблему предупреждения и возникновения А-гастропатии.

Результаты популяционных исследований показали, что вероятность возникновения кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта одинакова при использовании кишечнорастворимых, буферных форм и обычного аспирина. Таким образом, проблемы повышения безопасности и улучшение переносимости терапии аспирином остаются актуальными и сегодня.

Механизмы развития А-гастропатии

Циклооксигеназа (ЦОГ), синоним – простагландинсинтетаза – фермент, катализирующий синтез простаноидов, в том числе простагландинов, простаглицина и тромбоксана. Простаноиды – важнейшие медиаторы воспаления, но их физиологические эффекты этим не исчерпываются, они имеют большое значение для регулирования функций желудочно–кишечного тракта и других органов и тканей. Известны три изоформы ЦОГ, наибольшее значение имеют ЦОГ–1 и ЦОГ–2. Обе изоформы катализируют одну и ту же химическую реакцию.

ЦОГ–1 обнаруживается во всех тканях, и ее экспрессия не зависит от воспаления: одни и те же уровни мРНК и собственно ЦОГ–1 определяются в эксперименте в нормальных тканях и при их воспалении.

ЦОГ–2 не определяется в нормальных тканях. Экспрессия ЦОГ–2 связана с воспалением, то есть индуцируется медиаторами воспаления – липополисахаридами, интерлейкином–1, опухолю–некротизирующим фактором (TNF– α) в клетках и тканях.

Механизм развития А-индуцированной гастропатии, как и других НПВП-гастропатий, прежде всего связан с угнетением активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), фермента, играющего ключевую роль в синтезе метаболитов арахидоновой кислоты — простагландинов, обладающих провоспалительным эффектом и непосредственно участвующих в формировании болевых ощущений.

В настоящее время патогенез А-гастропатии базируется на двух концепциях:

(i). АСК химически обладает свойствами кислоты с константой диссоциации (pK_a) 3–5. В кислой среде желудка эти молекулы легко ионизируются и проникают внутрь эпителиоцитов СОЖ, накапливаясь в них и оказывая прямое повреждающее действие. Доказано, что АСК напрямую может ингибировать синтез муцина и секрецию бикарбонатов; химическая связь этих веществ с фосфолипидами желудочной слизи снижает ее гидрофобность. АСК влияет на пролиферацию эпителиоцитов, снижая защитные свойства эпителия и способность к адекватной репарации. Данный механизм индуцирования гастропатии особенно важен в течение первых дней приема препарата.

(ii). циклооксигеназная концепция (неселективное подавление синтеза простагландинов): ингибируя конституциональную изоформу ЦОГ-1, аспирин вызывает дефицит простагландина I_2 , что приводит к ухудшению кровотока в стенке желудка; снижение синтеза простагландина E_2 ведет к уменьшению секреции бикарбонатов и слизи, к повышению кислотопродукции, что усиливает дисбаланс факторов защиты и агрессии, способствует язвеногенезу преимущественно в антральном отделе желудка (данный механизм имеет отсроченное развитие).

Подавление синтеза простагландинов под влиянием АСК также приводит к развитию гастропатии через замедление клеточной пролиферации, ионного транспорта, дестабилизации сульфгидрильных компонентов мембран клеток и лизосом, угнетение синтеза поверхностно-активных фосфолипидов и цАМФ, через активацию нейтрофилов.

Эти процессы также наиболее выражены в антральном отделе желудка, где имеется более высокая плотность рецепторов простагландинов, поэтому излюбленной локализацией А-гастропатии является анtrum.

Учитывая вышеизложенное, становится понятным, что переход на ректальный или парентеральный путь введения АСК, а также использование препарата, в форме, защищающей слизистую оболочку ЖКТ, не решает проблему риска развития А-гастропатии, поскольку это результат не местной, а системной реакции организма.

Следует отметить, что аспирин имеет наибольшую гастротоксичность среди всех НПВП, что связывается с его более существенным по сравнению с другими НПВП подавляющим влиянием на агрегацию тромбоцитов (синтез тромбоксана), а также антикоагулянтным эффектом, обусловленным торможением образования протромбина в печени. В результате подобного сочетанного повреждающего влияния при приеме аспирина чаще могут развиваться эрозивно-язвенные желудочные кровотечения. Несмотря на то, что большинство НПВП *in vitro* обладает способностью тормозить агрегацию тромбоцитов, в клинике в качестве антиагреганта применяется аспирин, так как в контролируемых клинических исследованиях доказана только его эффективность при ИБС, инфаркте миокарда, транзиторных нарушениях мозгового кровообращения и некоторых других сосудистых заболеваниях.

Клинические проявления и диагностика А-гастропатии

Клинические проявления А-гастропатии как и гастропатий, вызываемых приемом других НПВП, представлены следующими симптомами: тошнота, иногда рвота, чувство тяжести и боль в эпигастрии, вздутие живота, анорексия и другие диспепсические расстройства. Однако, приблизительно у 50% больных, страдающих А-гастропатией, заболевание может протекать практически без симптомов. Такие жизненно опасные состояния, как язвенно-эрозивные поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождаемые кровотечениями, могут быть первым и единственным признаком патологических изменений желудочно-кишечного тракта, что особенно актуально у пожилых больных. Более того, достаточно часто аспирин благодаря особенностям антипростагландиновой активности может

«маскировать» симптомы патологии желудочно-кишечного тракта, затрудняя тем самым постановку диагноза и лечение гастропатии.

Аспирин-индуцированная гастропатия, значимость которой часто недооценивают терапевты и кардиологи, нередко возникает на ранних сроках лечения - в течение первых 1-3 мес. от начала лечения (у 10–15 % больных). Именно поэтому пациенты, впервые начавшие прием АСК, требуют повышенного внимания со стороны врача для своевременной диагностики осложнений. Следовательно, в целях предупреждения возникновения ЖКК целесообразным представляется применение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) при первичном назначении курсового лечения аспирином, что обусловлено высокой частотой возникновения у данной группы пациентов «аспириновых» язв и эрозий, угрожающих развитием ЖКК.

Как указывалось выше, при А-гастропатии нередко отсутствует симптоматика (т.н. «немые» язвы). Полагают, что данный феномен у части пациентов определяется не истинным отсутствием типичных для поражения СОЖ симптомов, а их умеренной выраженностью на фоне жалоб, связанных с основным заболеванием, которые беспокоят пациента в существенно большей степени, в связи с этим эндоскопическое исследование является единственным методом диагностики А-гастропатии.

Таким образом, даже кратковременный прием небольших доз аспирина может привести к развитию тяжелых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

С другой стороны продолжительность приема аспирина также имеет существенное значение. Так, у больных, получающих аспирин в течение 3 мес., абсолютный риск развития желудочного кровотечения и перфорации язв составляет 1-2%, в то время как у принимавших аспирин в течение года и более - 2-5%. Проведенный мета-анализ показал, что длительный прием АСК вызывает повреждения СОЖ и СОДК, определяемые ЭГДС, примерно у одной трети пациентов.

Прогнозировать возможное развитие А-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 и тяжелые сопутствующие заболевания. Совместный прием низких доз аспирина и НПВП (такая комбинация показана при наличии серьезных кардиологических факторов риска у ревматологических больных) существенно повышает риск развития осложнений гастропатии в виде желудочно-кишечных кровотечений.

Таким образом, в настоящее время установлены факторы риска развития А-индуцированной гастропатии, однако такие факторы, как возраст, сопутствующие заболевания, язвенный анамнез, являются

немодифицируемыми, а совместное назначение аспирина и антитромботических препаратов (клопидогреля) является рутинным и неизбежным у ряда кардиологических больных.

Полное прекращение приема аспирина само по себе не приводит к заживлению повреждений слизистой оболочки желудка и требует назначения противоязвенной терапии.

В отличие от *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни, когда преобладающей локализацией язв (при обязательном наличии антрального неатрофического гастрита) является луковица двенадцатиперстной кишки, при А-гастропатии типичной является локализация эрозивно-язвенных, а также геморрагических поражений в антральном отделе желудка, при этом язвы чаще единичные, относительно небольшие, неглубокие, а эрозии и петехии чаще множественные.

А-гастропатия склонна к рецидивированию в том случае, если прием аспирина в дальнейшем будет продолжен. Ранее обсуждавшийся феномен адаптации СОЖ к воздействию АСК, относится лишь к частному случаю появления единичных эрозий и геморрагий в первые дни начала приема препарата. Поверхностные изменения не имеют серьезного клинического значения и в дальнейшем могут самостоятельно исчезать. Однако, при множественных и более глубоких повреждениях для восстановления вызываемых АСК повреждений СОЖ требуется применение противоязвенных лекарственных средств.

По сути, А-гастропатия у больных, вынужденных продолжать прием препарата, становится своеобразной формой язвенной болезни. Рецидивирующий характер А-гастропатии определяет необходимость профилактики данной патологии в течение всего периода приема АСК независимо от его длительности.

Таким образом, суммируя вышесказанное, можно выделить группу немодифицируемых и модифицируемых доказанных факторов риска возникновения А-гастропатии:

<ul style="list-style-type: none">•пожилой возраст;•гастродуоденальные язвы или желудочно-кишечные кровотечения, прочие гастроэнтерологические болезни в анамнезе;•сопутствующие заболевания и синдромы (артериальная гипертензия, сердечная, печеночная, почечная недостаточность) и их лечение (ингибиторы АПФ, диуретики);•совместный с АСК прием антикоагулянтов, глюкокортикоидов или других НПВП;
<ul style="list-style-type: none">•прием высоких доз АСК;•длительность терапии менее 3 месяцев и более 6 месяцев;•инфекция <i>Helicobacter pylori</i>.

Предполагаемые факторы риска А-гастропатии:

- женский пол;
- курение;
- употребление алкоголя.

Сардинская согласительная конференция утвердила следующие положения, относящиеся к необходимости назначения профилактического приема противоязвенных препаратов для предупреждения возникновения ЖКК, как обладающих максимальной степенью достоверности:

- всем больным, у которых ранее подтверждена пептическая язва, при приеме АСК необходимо назначать профилактическое лечение;
- всем больным с двумя факторами риска, иными, чем пептическая язва в анамнезе, в случае, если они принимают АСК, необходимо назначать профилактическое лечение;
- профилактическое лечение может быть целесообразным и при наличии одного фактора риска.

Степени риска развития НПВС-гастропатии и тактика ведения больных:

•**низкий риск** развития А-гастропатии имеют пациенты без единого установленного риск-фактора (допускается назначение аспирина без применения ЭГДС);

•**умеренный риск** развития НПВС-гастропатии имеют пациенты с одним выявленным фактом риска (следует назначить ЭГДС и при возможности исключить модифицируемый фактор риска, а при необходимости назначить антиульцерозную терапию с контролем ее эффективности);

•**высокий риск** развития НПВС-гастропатии имеют пациенты с двумя факторами риска - риск возникновения гастроинтестинальных кровотечений достаточно высок как при целевом кратковременном, так и при длительном приеме аспирина. Данная группа пациентов требует особого, контролируемого ЭГДС, внимания, устранения модифицируемых факторов риска, курсового применения противоязвенных препаратов.

Критерии эндоскопической диагностики А-гастропатии: обнаружение на фоне применения АСК острых, обычно множественных гастродуоденальных эрозий и/или язв, а также петехий с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка при

отсутствии гистологических признаков гастрита (исключая сопутствующую Hр-инфекцию);

В настоящее время в целях эндоскопической характеристики тяжести повреждений СО желудка, вызываемых НПВП, также как и для оценки эффективности тех или иных терапевтических мероприятий применяется модифицированная шкала Lanza score (МШЛ):

- Степень 0: отсутствие эрозий (язв) и петехий;
- Степень 1 : эрозии и петехии, обнаруживаемые в одном отделе желудка (субкардия, тело или анtrum) числом 2 и менее;
- Степень 2: 3-10 эрозий и петехий, также только в одном отделе желудка;
- Степень 3: более 10 эрозий и петехий в одном отделе желудка;
- Степень 4: более 10 эрозий и петехий, обнаруживаемые более чем в одном отделе желудка;
- Степень 5 : обнаружение язвы желудка или 12-ти перстной кишки.

Лечение А-гастропатии

Лечение А-гастропатии представляет собой сложную задачу, поскольку полный отказ от приема аспирина не приводит к заживлению эрозивно-язвенных поражений СОЖ у большинства больных и требует назначения противоязвенной терапии – антацидных, антисекреторных, цитопротективных или иных лекарственных препаратов.

Считается, что антацидные препараты как средства предупреждения и терапии НПВП-гастропатий себя не оправдали. В качестве приемлемого препарата, обладающего гастропротективными свойствами, способного ускорить заживление НПВП-индуцированных язв, предлагался сукральфат, однако по своей эффективности он уступает как антисекреторным препаратам, так и синтетическим аналогам простагландина E₂.

Синтетический аналог ПГЕ₁ мизопропростол был создан специально для профилактики и лечения НПВП-гастропатий. Несмотря на существенную эффективность указанного гастропротектора, его применение при А-гастропатиях ограничивается сравнительно частым возникновением диареи, чувства жжения за грудиной и в эпигастральной области. Неудобство применения (4 раза в день по 200 мкг), большое количество побочных эффектов и высокая стоимость ограничивают использование этого препарата. В настоящее время специалисты редко используют мизопропростол для профилактики НПВП-гастропатии, отдавая предпочтение ИПП.

Что касается назначения H₂-блокаторов в качестве средства предупреждения и терапии А-гастропатии, то мнения современных

исследователей сходятся в том, что сравнительно продолжительное применение препаратов данной группы неизбежно вызывает гиперплазию энтерохромафинноподобных клеток (ECL-cells) и после их отмены наблюдается феномен «рикошета». При этом даже сверхвысокие дозы ранитидина (600 мг/сут) не предотвращают развития НПВП-индуцированных язв желудка.

В настоящее время наиболее эффективными средствами для лечения аспирин-индуцированной гастропатии считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП), занимающие лидирующие позиции – они удобны в применении, эффективны и относительно безопасны.

До настоящего времени дискутируется вопрос о профилактической и лечебной дозе ИПП, продолжительности их приема, возможности одновременного приема ИПП и НПВП. Приводятся данные о том, что вполне эффективной схемой терапии НПВП-гастропатии, уменьшающей степень эндоскопических повреждений слизистой оболочки желудка и предупреждающей риск развития кровотечения является доза ИПП 20 мг.

Кроме того, важнейшим критерием выбора ИПП для проведения длительного профилактического лечения становится его доступность и стоимость. В указанном отношении предпочтение следует отдавать препаратам омепразола, т.к. по эффективности терапии НПВП-гастропатии они не уступают другим классам ИПП, превосходя их по своей доступности.

В связи с изложенным представляет интерес исследование эффективности омепразола в суточной дозе 80 мг (препарат Омез) при НПВП-гастропатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования

Объектом исследования является лекарственное средство "Омез" – ингибитор протонной помпы, который подавляет кислотообразование в желудке (тормозит выделение соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки) и обладает цитопротективным действием.

Задачи исследования: сравнительная оценка эффективности и безопасности препарата Омез 40 мг в лечении больных НПВП-гастропатией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

Дизайн исследования

Постмаркетинговое (пострегистрационное) сравнительное рандомизированное исследование.

Схема обследования больных, участвующих в клиническом исследовании и принимающих препарат Омез, в обязательном порядке представляет:

- Три визита к врачу: до лечения, после 4 недель лечения, и через 6 недель после начала терапии;
- исходно сбор анамнеза; - физикальный осмотр (до лечения, после 4 недель лечения, и 6 недель после начала терапии);
- сбор информации о динамике ЭГДС (до лечения и контрольная через 6 недель от начала лечения), которая позволяет обнаружить язвенный дефект, контролировать его заживление, исключить малигнизацию язвы;
- сбор информации о выявлении *H. pylori* методом уреазного теста (исходно для обеих групп);
- мониторинг переносимости терапии с анализом побочных эффектов (начиная с 1-го дня приема препарата и по 6-ю неделю включительно);
- оценку индивидуальной эффективности с анализом в конце 6-й недели приема.

Анализируемые параметры	Исходно	Через 4 нед	Через 6 нед
Боль	+	+	+
Изжога	+	+	+
Эзофагогастродуоденоскопия	+		+
Определение <i>H. pylori</i> с помощью уреазного теста	+		+
Побочные эффекты	+	+	+
Общая эффективность	+	+	+

Методы исследования

Помимо общеклинических лабораторных методов исследования (общий анализ крови), выполняемых по общепринятым методикам,

определялись: эзофагогастродуоденоскопия и выявление *H. pylori* с помощью уреазного теста (Хелпил-Теста).

Контрольная группа: 35 пациентов, имеющих верифицированный диагноз: НПВП-гастропатия, без НР в возрасте от 18 до 75 лет, которым назначается лекарственное средство "Омез", из расчета 20 мг 1 раз день в течение 4 недель (контроль)+2 недели при продолжении терапии НПВП.

Основные критерии включения пациентов в данное исследование:

- наличие верифицированного диагноза: НПВП-гастропатия без Нр;
- пол - мужчины и женщины;
- возраст - 18-75 лет;
- устное информированное согласие пациента на участие в исследовании и выполнение его требований, добровольное согласие пациента на прием лекарственного препарата и на прохождение обследования согласно протоколу клинического исследования.

Противопоказания к включению пациентов в данное исследование:

- возраст младше 18 лет, старше 75 лет;
- лактация, беременность;
- психические расстройства, которые могут повлиять на согласие больного участвовать в исследовании;
- наличие *Helicobacter pylori*;
- прием препаратов содержащих Атазанавир и\или Клопидогрель

Критерии прекращения исследования:

- возникновение аллергических реакций;
- обострение на фоне лечения данным лекарственным препаратом сопутствующей патологии;
- индивидуальная непереносимость.

Критерии оценки переносимости:

"отличная" - отсутствие побочных эффектов;

"хорошая" - появление побочных эффектов легкой степени тяжести, кратковременных, не требующих коррекции лечения;

"удовлетворительная" - появление побочных эффектов умеренно тяжелых, требующих коррекции дозы препарата;

"неудовлетворительная" - появление побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Критерии оценки эффективности

Общая оценка эффективности лечения препаратом Омез больных НПВП-гастропатией, без *Helicobacter pylori* проводилась с обязательным определением следующих характеристик: **заживление эрозий и/или рубцевание язв по данным контрольной ЭГДС**

Экспериментальная группа НПВП-гастропатии в сочетании с Нр-инфекцией: 35 пациентов, имеющих верифицированный диагноз: НПВП-гастропатия + подтвержденная НР-инфекция в возрасте от 18 до 75 лет, которым назначается лекарственное средство "Омез", 40 мг 2 раза в день в течение 10 дней (первые 5 дней в сочетании с амоксициллином по 1 г 2 в день и затем 5 дней с нифурателом 400 мг 3 раза в день), в течение 4 недель наблюдение и оценка эффективности эрадикации.

Основные критерии включения пациентов в данное исследование:

- наличие верифицированного диагноза: НПВП-гастропатия + Нр-инфекция;
- пол - мужчины и женщины;
- возраст - 18-75 лет;
- устное информированное согласие пациента на участие в исследовании и выполнение его требований, добровольное согласие пациента на прием лекарственного препарата и на прохождение обследования согласно протоколу клинического исследования.

Противопоказания к включению пациентов в данное исследование:

- возраст младше 18 лет, старше 75 лет;
- лактация, беременность;
- психические расстройства, которые могут повлиять на согласие больного участвовать в исследовании;
- отсутствие *Helicobacter pylori*;
- прием препаратов содержащих Атазанавир и\или Клопидогрель

Критерии прекращения исследования:

- возникновение аллергических реакций;

- обострение на фоне лечения данным лекарственным препаратом сопутствующей патологии;
- индивидуальная непереносимость.

Методы исследования

Помимо общеклинических лабораторных методов исследования (общий анализ крови), выполняемых по общепринятым методикам, определялись: эзофагогастроуденоскопия и выявление *H. pylori* с помощью уреазного теста (Хелпил Тест) до и после лечения.

Критерии оценки переносимости:

"отличная" - отсутствие побочных эффектов;

"хорошая" - появление побочных эффектов легкой степени тяжести, кратковременных, не требующих коррекции лечения;

"удовлетворительная" - появление побочных эффектов умеренно тяжелых, требующих коррекции дозы препарата;

"неудовлетворительная" - появление побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Критерии оценки эффективности

Общая оценка эффективности лечения препаратом Омез больных НПВП-гастропатией в сочетании с *Helicobacter pylori*-инфекцией проводилась с обязательным определением следующих характеристик:

- заживление эрозий и/или рубцевание язв по данным контрольной ЭГДС;
- отсутствие или наличие *Hp*-инфекции по данным уреазного дыхательного и биопсионного Хелпил Теста.

Статистическая обработка

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики на персональном компьютере в среде "Statgraphics". Для каждой выборки вычисляется среднее значение признака M и средняя ошибка средней величины m . Проверка гипотезы о равенстве средних проводится с использованием t - критерия Стьюдента. Вычисленная t сравнивается по таблице критических значений двустороннего t -критерия Стьюдента при заданном уровне значимости 0.05. Гипотеза о равенстве средних отвергается в случае, если расчетная величина t - критерия превышает значения табличной.

Результаты исследования:

В таблице №1 представлено распределение пациентов по гендерно-возрастным группам.

Табл.1

Всего: 70

**Генеральная совокупность. Гендерно-возрастные данные.
n=70**

Пол	Показатель		
	абс. пок-ль	%	ср. возр.
Женщин:	47	67,1%	48,7
Мужчин:	23	32,8%	47,4
Всего:	70	100	48,1

В таблице 2 представлены гендерно-возрастные данные в 1 –ой группе пациентов, которые принимали препарат Омез 20 мг/сутки с диагнозом НПВП гастропатия.

Табл.2

**Омез 20 мг. Гендерно-возрастные данные.
n=35**

Пол	Показатель		
	абс. пок-ль	%	ср. возр.
Женщин:	24	68,6%	47,7
Мужчин:	11	31,4%	46,0
Всего:	35	100	47,1

В таблице 3 представлены гендерно-возрастные данные во 2 –ой группе пациентов, которые принимали препарат Омез 80 мг/сутки в составе эрадикационной терапии.

Табл.3

**Эрадикационная терапия. Гендерно-возрастные данные.
n=35**

Пол	показатель		
	абс. пок-ль	%	ср. возр.
Женщин:	23	65,7	49,7
Мужчин:	12	34,3	48,7

Всего:	35	100	49,4
--------	----	------------	------

В таблице 4 отражены нозологические группы, сформированные по эндоскопическим заключениям.

Табл.4

**Генеральная совокупность. Нозологические группы
n=70**

№	Нозологическая группа	Абс. показатель
1.	НПВП-гастропатия	11
2.	Эрозивно-геморрагический гастрит (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	1
3.	Неатрофический гастрит (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	7
4.	Рефлюкс-гастропатия (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	7
5.	Рефлюкс-эзофагит (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	7
6.	Субатрофический гастрит (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	2
7.	ЯБЖ и ДПК (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	8
8.	Бульбит/дуоденит (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	2
9.	Нр-ассоциированные гастриты, дуодениты(хронологически ассоциируемые с приемом НПВП)	35
	Всего	70

В таблице 5 нозологические группы диагностированные по данным ЭГДС в 1-ой группе больных.

Табл.5

**Нозологические группы у пациентов с диагнозом: НПВП-гастропатия (по эндоскопическому заключению) до приема Омеза
n=35**

№	Нозологическая группа	Абс. показатель
1.	Эрозивный гастрит (хронологически	11

	ассоциируемый с приемом НПВП)	
2.	Эрозивно-геморрагический гастрит (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	2
3.	Неатрофический диффузный гастрит. Эрозии желудка (хронологически ассоциируемые с приемом НПВП)	7
4.	НПВП-гастропатия. Эрозии желудка	7
5.	Антральный неатрофический гастрит. Эрозии желудка (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	6
6.	Субатрофический гастрит (очаговый). Эрозии и геморрагии желудка (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	2
	Всего	35

В таблице 6 нозологические группы диагностированные по результатам ЭГДС во 2-ой группе больных.

Табл.6

**Эндоскопические критерии НПВП-гастропатии по шкале Lanza до приема Омеза
n=35**

№	Степень	Абс. показатель	%
1.	2 степень	17	48,6%
2.	3 степень	15	42,9%
3.	4 степень	3	8,5%
	Всего	35	100%

В таблице 7 нозологические группы по степени проявления гастропатии до лечения

Табл.7

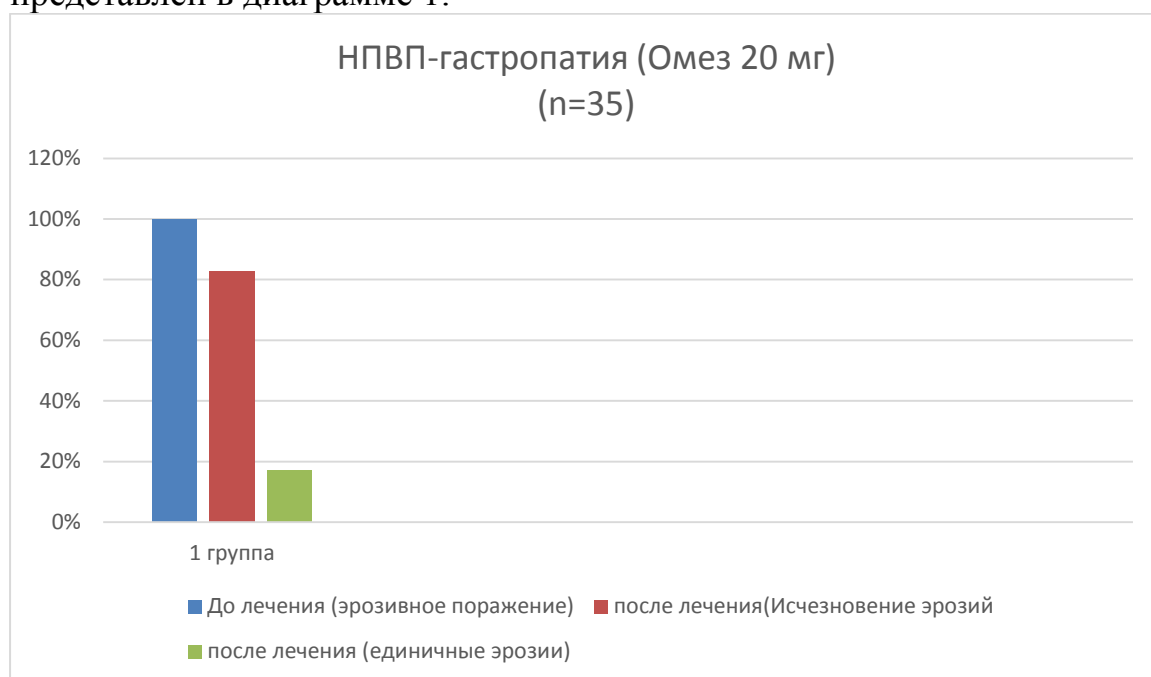
**Эрадикационная терапия. Нозологические группы
n=35**

№	Нозологическая группа	Абс. показатель
---	-----------------------	-----------------

1.	ЯБЖ и ДПК	8
2.	Бульбит/дуоденит (хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	2
3.	Нр-позитивные гастриты, дуодениты(хронологически ассоциируемый с приемом НПВП)	25
	Всего	35

В обеих группах у 100% пациентов не было отмечено каких-либо побочных реакций препарата Омез при дозировках 20 мг и 80 мг соответственно. Критерий оценки переносимости-«отличный»-отсутствие побочных реакций.

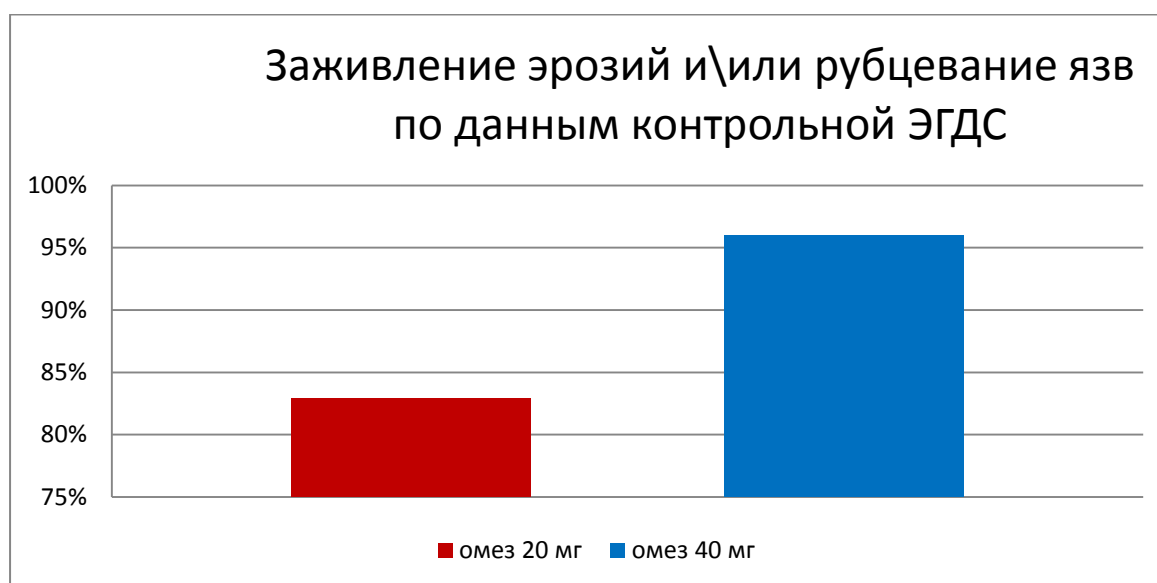
У пациентов 1-ой группы лечения (35 больных) с диагнозом НПВП-гастропатия (Омез 20 мг)- 82,9% (29 больных) отмечено полное заживление эрозий, у 17,1% (6 больных) наблюдаются единичные эрозии желудка (степень 1 по шкале Ланца), что требует дальнейшей терапии ингибиторами протонной помпы. Сравнительный анализ данных представлен в диаграмме 1.



У пациентов 2-ой группы лечения (35 больных) в составе эрадикационной терапии (Омез 80 мг)- 85,7% (30 больных) - успешная эрадикационная терапия, у 14,3% (5 больных) отмечается повторно

положительный тест на хеликобактерную инфекцию, что требует проведения 2-ой линии эрадикационной терапии.

По итогам проведенной терапии заживление эрозий и/или рубцевание язв по данным контрольной ЭГДС отмечалось у 96% пациентов второй группы.



У всех больных 2-ой группы-100 % случаев отмечается нивелирование болевого симптома, отрыжки, изжоги.

Выводы:

1. Препарат «Омес» 40 мг, в дозировках 80 мг абсолютно безопасен, т.к. у больных в экспериментальной группе не отмечались побочные явления. По лабораторным показателям данные до лечения и после проведенной терапии оставались в пределах нормальных значений.
2. Препарат «Омес» 40 мг, в дозировке 80 мг при лечении НПВП-гастропатий показал более высокую эффективность по

сравнению с группой получавшей для лечения НПВП-гастропатий Омез 20 мг

Рекомендации :

1. Препарат «Омез» 40 мг, в дозировке 80 мг, может быть рекомендован для лечения НПВП-гастропатий, как более эффективный по сравнению с используемой дозировкой «Омез» 20 мг.