

А.Н. Беловол, член-корреспондент АМН Украины, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, к.м.н., кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

# Омепразол: от фармакологических свойств к клиническому применению

Омепразол является наиболее изученным из всех ингибиторов  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы. Эффективность лечения омепразолом кислотозависимой патологии желудочно-кишечного тракта подтверждена результатами многочисленных клинических исследований (с 1983 г. проведено более 1658 исследований) с участием более 50 тыс. пациентов с различными заболеваниями.

Продолжение. Начало в № 6/1 (апрель, 2009).

## Клинические исследования по изучению омепразола

**Диспепсия.** Р. Моауеди и соавт. в Кокрановском обзоре 73 рандомизированных контролируемых исследований проанализировали эффективность шести классов препаратов (антациды, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ИПП, прокинетики, препараты-протекторы слизистой оболочки и антимукарбиновые средства), применяемых при симптомах диспепсии, а также качество жизни пациентов с неязвенной диспепсией. Установлено, что прокинетики (19 исследований, включавших 3178 участников; снижение относительного риска (ОР) составило 33%; 95% ДИ от 18 до 45%), блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (12 исследований, включавших 2183 пациентов; снижение ОР составило 23%; 95% ДИ от 8 до 35%), ИПП (10 исследований с участием 3347 больных; снижение ОР составило 13%; 95% ДИ от 4 до 20%) были значительно более эффективнее плацебо. Отмечена тенденция к большей эффективности солей висмута по сравнению с плацебо (6 исследований, включавших 311 пациентов; снижение ОР составило 40%; 95% ДИ от 3 до 65%), не достигшая, однако, достоверной разницы. Антациды (исследование, включавшее 109 участников; снижение ОР составило 2%; 95% ДИ от 36 до 24%) и сукральфат (2 исследования с участием 246 пациентов; снижение ОР составило 29%; 95% ДИ от 40 до 64%) достоверно не имели преимуществ перед плацебо. Таким образом, имеются доказательства благоприятного влияния антисекреторной терапии при неязвенной диспепсии. Вместе с тем эффективность этих препаратов может быть небольшой, а у многих пациентов их применение должно быть длительным.

Представлены две стратегии терапии диспепсии – неинвазивное исследование на *H. pylori* (*Hp*) с последующим проведением инфицированным пациентам эрадикации *Hp* (диагностика и лечение – «Test and treat») и эмпирическая антисекреторная терапия. В Кокрановском обзоре В. Delaney и соавт. проанализировано 27 исследований, в которых сравнивалась эффективность ингибиторов  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы с антацидами (3 исследования) и блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (3 исследования), начальной эндоскопии с проведением антисекреторной терапии (5 исследований), диагностики *Hp* и эндоскопии в сравнении с традиционным лечением (3 исследования), диагностики *Hp* и лечения в сравнении с эндоскопией (6 исследований), диагностики и лечения в сравнении с одной антисекреторной терапией у пациентов с положительным тестом на *Hp* (4 исследования). Пр продемонстрирована существенно большая эффективность ИПП, чем блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ОР 0,63, 95% ДИ от 0,47 до 0,85) и антацидов (ОР 0,72, 95% ДИ от 0,64 до 0,80). Результаты сравнения других препаратов либо отсутствовали, либо неокончательны.

Начальная эндоскопия ассоциировалась с небольшим снижением риска возвратной диспепсии по сравнению с исследованиями, в которых определялся *Hp* и проводилось соответствующее лечение (ОР 0,75, 95% ДИ от 0,58 до 0,96), но не была рентабельной (средняя стоимость дополнительной эндоскопии в США составляет 401 доллар (95% ДИ от 328 до 474 долларов). Тестирование и лечение могут быть более эффективными, чем только антисекреторная терапия (ОР 0,59, 95% ДИ от 0,42 до 0,83). Авторы заключили, что ингибиторы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы являются наиболее эффективными антисекреторными препаратами для лечения неуточненной диспепсии при отсутствии возможности исключения рефлюксной болезни. Ранее проведение эндоскопического исследования или тестирования на выявление *Hp* может быть полезным для ряда пациентов с диспепсией, но с точки зрения общей стратегии лечения не является экономически выгодным.

**Международные руководства рекомендуют диагностику и лечение (Test and treat) у пациентов с доминирующей эпигастральной болью или дискомфортом и ингибиторы протонного насоса тем, у кого преобладает изжога или регургитация.** Ингибиторы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы рекомендуются в качестве стратегии второй линии у пациентов со стойкими симптомами после эрадикации *Hp* и лиц с отрицательным тестом на *Hp*.

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)** – развитие воспалительного поражения дистальной части пищевода и/или характерных симптомов вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного содержимого. Предполагается, что временное расслабление нижнего пищеводного сфинктера является основным механизмом заболевания, хотя причина, его вызывающая, пока точно не установлена. Ожирение и курение имеют слабую связь с заболеванием и, возможно, важную роль в его развитии играют генетические факторы. Существует отрицательная связь между ГЭРБ и наличием *Hp*, однако эрадикация *Hp*, по-видимому, не приводит к развитию рефлюксной болезни.

Симптомы ГЭРБ выявляют почти у половины взрослого населения, эндоскопические признаки – более чем у 10% лиц, которым выполнено эндоскопическое исследование. Пищевод Берретта развивается у 20% больных рефлюкс-эзофагитом (0,4% населения).

Угнетение продукции соляной кислоты является основой как краткосрочной, так и длительной терапии заболевания. К настоящему моменту существует несколько вариантов терапии ингибиторами  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы: постоянная поддерживающая, прерывистые курсы и терапия «по требованию».

М. Khan и соавт. выполнили Кокрановский систематический обзор, в котором провели анализ эффективности медикаментозной терапии эзофагита в течение 4-8 нед. В этом обзоре выявили 18 исследований с участием

2134 пациентов, в которых сравнивали блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов с плацебо. Установлено, что в терапии эзофагита блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов были эффективнее плацебо. Относительный риск стойкого эзофагита при приеме антагонистов  $H_2$ -рецепторов составил 0,72 (95% ДИ от 0,65 до 0,79). При этом количество пациентов, которых необходимо пролечить (NNT) составляет 5 (95% ДИ от 3 до 22). Проведено 5 исследований, в которых сравнивали ИПП с плацебо у 635 пациентов. Ингибиторы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы были эффективнее плацебо в лечении эзофагита (ОР 0,23; 95% ДИ от 0,01 до 0,5). Показатель NNT составил 2 (95% ДИ от 1,4 до 2,5). В обзоре также выявлено 26 испытаний с участием 4064 пациентов, в которых сравнивали ингибиторы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы с блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. Терапия ингибиторами  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы была эффективнее блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов в лечении эзофагита в течение 4-8 недель (ОР 0,47; 95% ДИ от 0,41 до 0,53). Показатель NNT составил 3 (95% ДИ от 2,8 до 3,6).

Результаты метаанализа работ, посвященных сравнительной оценке эффективности использования блокаторов желудочной секреции, показали, что частота заживления эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 12 недель лечения составляет при применении ИПП более 80%, а при использовании блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов – менее 50%. Эти данные полностью подтверждают правило Белла (1992), в соответствии с которым эрозии пищевода заживают в 80-90% случаев при условии поддержания в пищеводе pH >4 не менее 16-22 ч в течение суток, что достигается только при использовании ингибиторов  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы.

Выполнено большое количество исследований по оценке эффективности лечения омепразолом и ранитидином пациентов с ГЭРБ. Так, сравнительный анализ стандартной дозы омепразола (20 мг/сут в два приема) со стандартной дозой ранитидина 2 раза в сутки продемонстрировал большую эффективность омепразола в отношении заживления эрозий и язв при эзофагите. Пр продемонстрировано, что эффективность лечения омепразолом в стандартной дозе превосходит такую при терапии ранитидином в дозе 600 мг/сут как за 4-8, так и за 12-16 недель лечения. Во всех указанных исследованиях лечение омепразолом приводило к более выраженному купированию симптомов, чем терапия ранитидином.

В. Van Pinxteren и соавт. в систематическом обзоре установили, что терапия ингибиторами  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы в учреждениях первичной медицинской помощи эффективнее плацебо и терапии блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов при эндоскопически негативной рефлюксной болезни и недиагностированных симптомах рефлюкса, хотя достигнутый эффект не был настолько выраженным, как при эзофагите. В.В. Dean и соавт. продемонстрировали, что под действием



А.Н. Беловол

антисекреторной терапии устранения симптомов удается достичь у меньшего числа пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, чем у больных с эзофагитом.

Данные систематического обзора исследований по изучению эффективности медикаментозной терапии в предотвращении развития рецидивов эзофагита свидетельствуют о хороших результатах терапии ингибиторами  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы. В обзор вошли 10 рандомизированных исследований, удовлетворяющих критериям включения в анализ, с участием 1538 пациентов с эзофагитом, в которых сравнивали эффективность терапии ингибиторами  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы и блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов в течение 24-52 недель. Общее количество рецидивов составило 22% в группе пациентов, принимавших ингибиторы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы, по сравнению с 58% в группе блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов; показатель NNT составил 2,5 (95% ДИ от 2,0 до 3,4). Сходные результаты отмечены при выборе в качестве конечной точки рецидива типичных для рефлюкса симптомов, а не рецидива эзофагита. В 6 исследованиях данного обзора с участием 1156 пациентов проведено сравнение терапии ИПП в половинной дозе (по отношению к стандартной) с блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. В общей сложности у 40% пациентов в группе лечения ингибиторами  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы отмечался рецидив эзофагита через 24-52 недели по сравнению с 66% – в группе терапии блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (NNT – 3,3 ДИ 95% от 2,5 до 5,0). Авторы сделали вывод, что низкодозовая терапия ингибиторами  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы эффективнее терапии блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, но не настолько, как терапия ИПП в стандартной дозе.

Поддерживающая терапия омепразолом для предотвращения рецидива рефлюкс-эзофагита использовалась максимально на протяжении 11 лет. В это исследование были включены 230 пациентов (средний возраст на момент включения 63 года, 36% пациентов старше 70 лет) с тяжелым рефлюкс-эзофагитом, рефрактерным к лечению блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, и которым по другим причинам не могло быть рекомендовано хирургическое лечение. Установлено, что поддерживающая терапия омепразолом высокоэффективна в течение длительного времени у больных с тяжелым рефлюкс-эзофагитом, рефрактерным

Продолжение на стр. 36.



**А.Н. Беловол**, член-корреспондент АМН України, д.м.н., профессор, **И.И. Князькова**, к.м.н., кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

## Омепразол: от фармакологических свойств к клиническому применению

Продолжение. Начало на стр. 35.

к лечению другими препаратами, а также у пожилых пациентов.

J. Zaslav и соавт. в систематическом обзоре провели анализ эффективности терапии прерывистыми курсами (например, по 2-4 недели) или «по требованию» (когда пациент принимает препарат столько дней, сколько находит нужным) для угнетения продукции соляной кислоты при ГЭРБ. Оценка результатов 5 исследований терапии «по требованию» с применением ИПП показала, что пациенты принимали лекарственный препарат в течение 33-50% времени, при этом 70-93% из них желали продолжить лечение. Во всех этих исследованиях также была продемонстрирована значительно более высокая эффективность ингибиторов  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы по сравнению с плацебо.

Имеются 2 систематических обзора, в которых изучали внепищеводные проявления ГЭРБ, и результаты обоих указывают на то, что у пациентов с болью в грудной клетке, не обусловленной заболеванием сердца, эффективность ингибиторов  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы выше, чем плацебо. Выявлены 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием 321 пациента, в которых ОР (объединенные данные) сохранения боли в грудной клетке после окончания терапии ингибиторами  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы в сравнении с плацебо составил 0,54 (95% ДИ от 0,41 до 0,71), а показатель NNT — 3 (95% от 2 до 4). Однако результаты систематических обзоров не указывают на пользу лечения, направленного на угнетение продукции соляной кислоты, при других внепищеводных проявлениях ГЭРБ, например при хроническом кашле или астматических состояниях, хотя для этого необходимо получить больше данных.

**!** Таким образом, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и ингибиторы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы при эзофагите эффективнее плацебо, при этом количество пациентов, которых необходимо пролечить (NNT), составляет 5 и 2 соответственно. При неэрозивной форме ГЭРБ антисекреторная терапия эффективнее плацебо, но частота случаев достижения лечебного эффекта ниже, чем при эрозивной форме этого заболевания. Большинству пациентов необходимо проведение длительной терапии, поскольку обычно отмечаются рецидивы заболевания.

**Язвенная болезнь.** Патогенез язвенной болезни удобно рассматривать в свете дисбаланса между защитными (бикарбонат, слизь, простагландины, окись азота, факторы роста и другие) и повреждающими факторами (соляная кислота и пепсин). При язве двенадцатиперстной кишки секреция кислоты (особенно ночная) выше, чем в норме. Хотя при язве желудка секреция в норме или даже снижена, в отсутствие кислоты язв почти не бывает («нет кислоты — нет язвы»). У этих пациентов даже небольшое количество кислоты повреждает слизистую оболочку, по-видимому, за счет ослабления защитных механизмов и снижения синтеза бикарбоната. Н. pylori, НПВП и глюкокортикоиды влияют на соотношение защитных и повреждающих факторов, создавая предрасположенность

к возникновению язвы. Абсолютно доказано, что Нр является основным этиологическим фактором заболеваний гастродуоденальной зоны. До 80-90% язв возникает на фоне колонизации желудка Нр. Инфекция нарушает синтез соматостатина в  $\delta$ -клетках, что ослабляет их тормозное влияние на выработку гастрина, повышая секрецию соляной кислоты в желудке и снижая секрецию бикарбоната в двенадцатиперстной кишке. Другой фактор риска — прием НПВП. Прямое повреждающее действие НПВП, находящихся в просвете желудка, не имеет здесь большого значения: язву способны вызвать даже очень низкие дозы аспирина (10 мг) и парентеральное введение НПВП. Они действуют системно, причем решающую роль играет ингибирование в слизистой желудка ЦОГ-1 (конститутивной формы фермента) с подавлением синтеза простагландина  $E_2$  и простаглицлина, обладающих защитным эффектом.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки антисекреторная терапия и меры, направленные на эрадикацию Нр, являются решающими в контроле заболевания. Схемы лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки отработаны и регламентированы Маастрихтским консенсусом 3. Необходимым компонентом эрадикационной терапии и I, и II степени, по-прежнему, являются ингибиторы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы. Продемонстрировано, что ингибиторы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы, в значительной мере снижая кислотность желудка, существенно уменьшают количество Нр, находящихся в стационарной фазе, и увеличивают долю делящихся микроорганизмов, делая их уязвимыми для антибиотиков. Следует отметить, что антихеликобактерные свойства характерны для класса ИПП в целом и не зависят от особенностей структуры их молекулы. Лечение ингибиторами  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы способствует перераспределению Нр в слизистой оболочке: бактерии исчезают из антрального отдела и колонизируют тело желудка. Кроме того, применение ИПП в адекватных дозах препятствует преждевременной деградации в желудке антибиотиков, активность которых зависит от рН (амоксциллин и кларитромицин).

Эталонным ингибитором  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы является омепразол. Основой для такого решения были ранее проведенные широкомасштабные европейские клинические исследования. В двойном слепом рандомизированном международном многоцентровом исследовании с параллельными группами МАСН1, объединявшем три исследования, изучено влияние добавления омепразола к стандартной терапии язвенной болезни на эрадикацию Нр. Указанные исследования проводились в центрах во Франции, Германии, Ирландии, Норвегии, Швеции и Великобритании (МАСН2), Канаде (DU-MACH) и Германии, Венгрии и Польше (GU-MACH). В исследовании МАСН2 изучено влияние омепразола на эрадикацию Нр у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в период ремиссии, в отдельных схемах, включавших омепразол/амоксциллин/кларитромицин, амоксициллин/кларитромицин, омепразол/метронидазол/кларитромицин

и метронидазол/кларитромицин. В DU-MACH и GU-MACH эрадикация и частота рецидивов оценены у пациентов с пептической язвой в активной фазе на фоне терапии, включавшей омепразол/амоксциллин/кларитромицин, омепразол/метронидазол/кларитромицин и только омепразол. У пациентов с активной пептической язвой также оценена частота заживления гастродуоденальных язв. В исследовании МАСН2 (n=514) добавление омепразола увеличивало степень эрадикации с 26 до 94%. При назначении омепразола дополнительно к терапии метронидазол/кларитромицин уровень эрадикации возрастал с 69 до 87%. В DU-MACH и GU-MACH (n=146 и 145) уровень эрадикации был высоким при обоих режимах терапии. Скорость заживления гастродуоденальных язв также была выше во всех группах лечения, а рецидивы значительно реже наблюдались в группах омепразол/амоксциллин/кларитромицин и омепразол/метронидазол/кларитромицин. Отмечена хорошая переносимость всех анализируемых схем. Авторы проекта сделали вывод, что тройная терапия, включающая омепразол, является весьма эффективной у пациентов с язвенной болезнью в активной фазе и в период ремиссии и хорошо переносится.

В последующих многочисленных клинических исследованиях убедительно подтверждена высокая эффективность омепразола в лечении гастродуоденальных язв. Выявлен дозозависимый эффект для омепразола: с увеличением дозы препарата возрастает его эффективность. Так, за 4 недели лечения омепразолом в дозе 20 и 40 мг/сут дуоденальные язвы рубцуются в 91 и 75% случаев. При использовании препарата в дозе 40 мг/сут в два приема в течение 4 недель частота рубцевания язвенного дефекта луковицы двенадцатиперстной кишки составляет около 97%, а язвы желудка — 80-83%.

При лечении неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки продемонстрированы преимущества омепразола над ранитидином по скорости устранения симптомов заболевания и заживления.

Подавление секреции соляной кислоты уже много лет используется при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сейчас применяется почти всегда. Лечение направлено на ускорение заживления язвы, вызвавшей кровотечение; кроме того, высокий рН способствует образованию тромба и замедляет его растворение. Важным является появление парентеральной формы омепразола. По данным отдельных работ, омепразол улучшает результаты лечения у больных с кровоточащими дуоденальными язвами. Продемонстрировано, что у 88% больных удается добиться стойкого гемостаза и заживления язвенного дефекта в сроки до 3 нед.

В систематическом обзоре G. Leontiadis и соавт. продемонстрировали, что лечение ИПП, начатое после установленного эндоскопически диагноза кровоточащей пептической язвы, значительно снижало риск развития повторного кровотечения (отношение шансов (ОШ) 0,49, 95% ДИ от 0,37 до 0,65; показатель NNT составил 13, 95% ДИ от 9 до 25) и хирургических вмешательств (ОШ 0,61, 95% ДИ от 0,48 до 0,78; показатель NNT составил 33, 95% ДИ от 20 до 50) по сравнению с плацебо или блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. Нет данных по влиянию лечения ИПП на общую смертность (ОШ 1,01, 95% ДИ от 0,74 до 1,40). ИПП значительно уменьшали смертность в подгруппах пациентов высокого риска кровотечения во время эндоскопии.

**НПВП-гастропатии.** При длительном приеме НПВП риск язвы (в том

числе прободной) и желудочно-кишечного кровотечения составляет 2-4%. В эпидемиологических исследованиях установлено, что прием противовоспалительных препаратов (кроме ИПП омепразола и синтетического аналога простагландина  $E_1$  мизопростола) в стандартных дозах не приводит к снижению риска НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Проведен анализ банка данных Медицинской информационной системы по изучению артрита, ревматизма и старения ARAMIS (Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System), насчитывающего сведения о 36 тыс. больных с ревматическими заболеваниями из 17 центров США и Канады. Анализ предусматривал определение индекса гастроинтестинальной токсичности различных НПВП с учетом количества таких симптомов, как тошнота, рвота, боли в животе, изжога, диарея, анорексия и их выраженности, числа дней госпитализации по поводу гастроэнтерологических осложнений, длительности приема препарата и др. Согласно полученным данным наибольшей язвенногенностью в группе НПВП обладают индометацин и кетопрофен, а наименьшей — салсалат и ибупрофен. Достаточно высокий риск возникновения эрозивно-язвенных поражений сохраняется при парентеральном введении НПВП, при применении быстрорастворимых форм аспирина и препаратов с энтеральным покрытием.

G. Singh и соавт. представили результаты анализа базы данных пациентов с ревматоидным артритом (ARAMIS), которых обследовали в течение двух лет. Около трети пациентов в течение всего периода получали антациды и блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. Продемонстрировано, что серьезные НПВП-индуцированные гастропатии зарегистрированы с одинаковой частотой как у пациентов, получающих противоязвенную терапию, так и у лиц, которым противоязвенная терапия не проводилась, а риск тяжелых осложнений, потребовавших госпитализации, оказался достоверно большим у пациентов, получавших противоязвенные препараты. Авторы заключили, что профилактический прием антацидов и блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов в стандартных дозах не приводит к снижению риска НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

В рандомизированном исследовании SCUR (Scandinavian Collaborative Ulcer Recurrence) оценивалась частота эрозивно-язвенных поражений или выраженных диспепсических расстройств, развившихся через 3 мес от начала приема НПВП у больных, имевших в анамнезе гастродуоденальные язвы или симптомы диспепсии. В группе больных, получавших омепразол, она оказалась достоверно ниже (24,7%), чем у пациентов, которым назначали плацебо (50%).

Сходный протокол научной работы был соблюден в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании OPPULENT (Omeprazole vs Placebo as Prophylaxis of Ulcers and Erosions from NSAID Treatment), проведенном в 19 научных центрах. В ходе него анализировалась частота развития диспепсических расстройств и гастродуоденальных язв в группах больных, получавших омепразол и плацебо, через 6 мес после начала приема НПВП. Различия полученных показателей (соответственно 22 и 3,6% и 47 и 16,5%) также оказались статистически достоверными.

Проведены исследования по оценке эффективности ингибиторов  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы, блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и мизопростола на



выраженность НПВП-гастропатий. В рандомизированном двойном слепом исследовании OMNIUM (Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management), проведенном в 93 центрах в 14 странах сравнивалось влияние омепразола в дозах 20 и 40 мг с мизопростолом в дозе 800 мкг/сут на заживление гастродуоденальных язв и эрозий, связанных с длительным приемом НПВП, и продолжительность ремиссии. Длительность лечения составила 8 нед. В исследование включено 935 пациентов (средний возраст 58 лет, 63% — женщины), которым требовалось постоянное лечение низкими дозами НПВП (per os или per rectum) и у которых выявлялись гастродуоденальные язвы либо >10 эрозий, рандомизированных на прием 20 или 40 мг омепразола внутрь утром или мизопростола по 200 мкг 4 раза в сутки. Длительность терапии составляла 4 недели, а при отсутствии заживления — 8 недель. Лечение считалось успешным при заживлении язв и уменьшении количества эрозий до менее чем 5 на каждом участке и незначительной диспепсии. Далее 732 пациента с успешным ответом на лечение были рандомизированы во II фазу исследования — профилактическую — прием 20 мг/сут омепразола или 200 мкг мизопростола 2 раза в сутки или плацебо в течение 6 месяцев. Через 8 недель лечение оценено как успешное у 76% пациентов, получавших 20 мг омепразола, у 75% на терапии 40 мг омепразола и 71% в группе мизопростола. Продемонстрировано, что частота заживления язв желудка была существенно выше у пациентов, получавших 20 мг омепразола (но не 40 мг омепразола), чем у тех, кто принимал мизопростол. Заживление язв двенадцатиперстной кишки более активно происходит на фоне терапии омепразолом в обеих дозировках, чем при лечении мизопростолом. При этом заживление гастродуоденальных эрозий более активно происходит при применении мизопростола. У большего числа пациентов сохранялась ремиссия в течение поддерживающей терапии омепразолом (61%), чем мизопростолом (48%,  $p=0.001$ ), а в обеих группах — дольше, чем в группе плацебо (27%,  $p<0.001$ ). Побочные эффекты в течение первой (лечебной) фазы более часто наблюдались в группе мизопростола, чем в группах низкой и высокой доз омепразола — 59, 48% и 46% соответственно. Авторы заключили, что омепразол в дозах 20 и 40 мг/сут и мизопростол в дозе 800 мкг/сут в одинаковой степени способствуют заживлению гастродуоденальных язв, связанных с длительным приемом НПВП, однако прием мизопростола чаще сопровождается развитием побочных реакций. Как средство для поддержания ремиссии омепразол в дозе 20 мг/сут оказался эффективнее мизопростола в дозе 400 мкг/сут.

Сравнение эффективности омепразола и блокатора  $H_2$ -гистаминовых рецепторов ранитидина в лечении язв желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВП, проведено в двойном слепом рандомизированном исследовании ASTRONAUT (Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment), выполненном в 73 научных центрах. Исследование было спланировано в две фазы: I — лечебная — 4-8 недель и вторая — вторичной профилактики — 6 месяцев. В исследование включали пациентов, которым был необходим постоянный прием НПВП, эндоскопически подтвержденным наличием язвы желудка, дуоденальной язвы и/или эрозий. В I фазу вошел 541 пациент; больных рандомизировали двойным слепым методом на прием

20 мг или 40 мг/сут омепразола, или ранитидина по 150 мг 2 раза в сутки; во вторую — 432 пациента, которые получали в последующем омепразол по 20 мг/сут или ранитидин по 150 мг 2 раза в сутки. Через 8 нед лечение оказалось успешным у 80, 79% и 63% пациентов, получивших соответственно 20 или 40 мг омепразола и ранитидин ( $p<0.001$  при сравнении с 20 мг омепразола и  $p=0.001$  при сравнении с 40 мг омепразола). Заживление всех видов повреждений было более высоким при лечении омепразолом, чем ранитидином. В период поддерживающей терапии пропорция пациентов в фазе ремиссии к концу 6 мес составила 72% в группе омепразола и 59% при лечении ранитидином. Частота неблагоприятных событий была подобной между группами в течение обеих фаз. Оба препарата хорошо переносились. Авторы сделали вывод, что у пациентов, которым необходим постоянный прием НПВП, омепразол оказался более эффективен, чем ранитидин, в заживлении язв желудка, дуоденальной язвы или эрозий, а также в профилактике повторных эрозивно-язвенных поражений.

В соответствии с современными рекомендациями — Маастрихтским консенсусом 3 — у пациентов, длительно принимающих НПВП (в том числе ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель) по поводу ревматических заболеваний и ИБС, уничтожение бактерий Нр снижает риск желудочных кровотечений, поэтому данной категории больных необходимо исследование на наличие Нр и при их обнаружении — проведение антихеликобактерной терапии. Действительно, если больной язвенной болезнью принимает НПВП, ему необходимо проводить лечение инфекции Нр, так как НПВП и Нр являются независимыми факторами язвобразования. Вместе с тем ликвидация инфекции вряд ли будет являться мерой профилактики эрозивно-язвенных поражений или предотвращения кровотечения в ситуации необходимого приема НПВП. Следует отметить, что в исследованиях OMNIUM и ASTRONAUT продемонстрировано, что отсутствие инфекции Нр не приводит к ускорению заживления язвы и эрозий при проведении антисекреторной терапии.

Представленные результаты расширяют наши возможности при лечении язв, связанных с приемом НПВП, и поддержании ремиссии. Установлено, что омепразол лучше применять в дозе 20 мг/сут, не следует отказываться и от других препаратов, особенно мизопростола.

Таким образом, мощные антисекреторные свойства ингибиторов  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы позволяют рекомендовать их применение в терапии кислото-зависимых заболеваний, таких как ГЭРБ, диспепсия и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, они продолжают оставаться препаратами первой линии при лечении пациентов с неисследованной диспепсией на основе теста с ИПП во многих географических регионах. Наконец, ИПП отводится значительная роль в профилактике и лечении НПВП-гастропатии у пациентов высокого риска. На сегодняшний день среди указанной группы лекарственных средств наибольшую доказательную базу имеет омепразол. Для этого препарата характерна высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость как при кратковременном, так и при длительном приеме.

Список литературы находится в редакции.



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

**Здоров'я України®**

**«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»**

**35272**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»**

**37635**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»**

**37631**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»**

**37632**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»**

**37634**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»**

**37633**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ»**

**37638**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»**

**37639**

**НАШ САЙТ:**

**www.health-ua.com**

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

**У середньому  
понад 6000  
відвідувань  
на день**