

НПВП-АССОЦИИРОВАННЫЕ ГАСТРОПАТИИ: АКТУАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

NSAID-ASSOCIATED GASTROPATHY: CURRENT STATUS, PROBLEMS, POSSIBILITIES OF PREVENTION OF THERAPEUTIC TREATMENT

D. Sabitova

Summary. For decades, attempts have been made around the world to develop international and regional guidelines for the treatment of gastrointestinal complications caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. However, none of them still focuses on the direct mechanisms of taking this group of complications under control, emphasizing the need for unification and development of comprehensive clinical guidelines for practitioners that can be implemented in daily clinical reception. In this paper, recommendations are formulated, which are based on large-scale RCTS, systematic reviews and meta-analyses, which suggests the reliability of proposals for the prevention and treatment of gastrointestinal complications induced by NSAIDs.

Keywords: NSAIDs, gastropathy, clinical recommendations, risk factors, proton pump inhibitors.

Сабитова Диана Альбертовна

Башкирский государственный медицинский
университет (БГМУ), г. Уфа
diana14031995@yandex.ru

Аннотация. На протяжении десятилетий в разных странах мира предпринимаются попытки разработки международных и региональных руководств для лечения осложнений со стороны ЖКТ, вызванных приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако, ни одно из них до сих пор не фокусируется на непосредственных механизмах взятия данной группы осложнений под контроль, подчеркивая необходимость унификации и разработки всестороннего клинического руководства для практикующих врачей, которые можно внедрить в ежедневный клинический приём. В данной работе сформулированы рекомендации, которые основаны на масштабных РКИ, систематических обзорах и мета-анализах, что позволяет говорить о достоверности предложений по профилактике и терапии осложнений со стороны ЖКТ, индуцированных приёмом НПВС.

Ключевые слова: НПВП, гастропатия, клинические рекомендации, факторы риска, ингибиторы протонной помпы.

Актуальность

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ежедневно используют более 30 миллионов человек по всему миру [15]. Использование НПВП получило широкое распространение, благодаря доступности данных препаратов и большому спектру заболеваний и симптомов, при которых они действенны [10]. Хотя НПВП доказали свою эффективность в борьбе с болью, лихорадкой и воспалительными процессами различного генеза, они, зачастую, коррелируют с рядом неблагоприятных побочных эффектов [3].

НПВП часто связаны с почечными (задержка жидкости, гиперкалиемия, вторичная гипертензия), сердечно-сосудистыми (гипертония) и аллергическими побочными эффектами, однако, наиболее распространенными, являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые включают диспепсию, гастрит, язву, желудочно-кишечное кровотечение и энтеропатию [12].

Цель данной работы — провести обзор актуальных данных зарубежной научной литературы для выявле-

ния современного состояния проблемы и найти оптимальные пути терапевтической коррекции осложнений со стороны ЖКТ, ассоциированных с приёмом НПВС.

Материалы и методы

Электронный поиск литературы проводился в PubMed и MEDLINE. Стратегия поиска была разработана путем объединения заголовков медицинских предметов (MeSH) и ключевых слов в свободном тексте с использованием логических операторов («ИЛИ» и «И»). Ключевые слова: «нестероидные противовоспалительные препараты», «НПВП», «диспепсия», «гастропатия», «гастрит», «язва», «желудочное кровотечение», «желудочные осложнения» и «гастропротекторные препараты».

Соответствующая литература из опубликованных клинических исследований, описательных обзоров, систематических обзоров и мета-анализов была собрана до сентября 2016 года. Никаких дополнительных фильтров при поиске не использовалось. Был также проведен обширный ручной поиск литературных ссылок и найдены соответствующие статьи. Также было получе-

но несколько опубликованных международных и региональных руководств по клинической практике лечения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [10–17].

Наш обзор выявил, что впервые, конкретные рекомендации были сформулированы лишь 1 декабря 2016 года на встрече экспертов, состоявшейся в Дубае. Основной комитет членов ICON-G состоял из председателя и двенадцати экспертов-гастроэнтерологов из России, Индии, Румынии, Украины, Южной Африки, Казахстана, Беларуси, Узбекистана и Мьянмы. 1 декабря 2016 года в Дубае (ОАЭ) было проведено совещание консультативного совета под председательством профессора Ричарда Ханта с основным комитетом ICON-G, чтобы обсудить и наладить процесс разработки руководящих принципов для достижения консенсуса.

Десятилетнее исследование, проведенное в Дании, продемонстрировало увеличение распространенности пептических язв, связанных с НПВП, с 39% в 1993 году до 53% в 2002 году [5]. В целом, смертность у пациентов, страдающих от верхних желудочно-кишечных (UGI) кровотечений или перфораций, связанных с использованием НПВП, оценивается в соотношении 1 к 5 [7]. Кроме того, распространенность диспепсий и гастродуоденальных язв у пациентов, принимающих даже самые низкие дозы аспирина, составляет свыше 15% [18].

НПВП-индуцированная гастропатия (НИГ) — большая группа заболеваний, которые развиваются в результате воздействия НПВП, ингибирующих выработку простагландина, повышающих моторику и секреторную функцию желудка и увеличивающих проницаемость слизистой оболочки. Это приводит к усиленной инфильтрации нейтрофилов и образованию свободных радикалов и, в конечном итоге, к поражению слизистой оболочки [28].

Факторы риска включают: возраст старше 60 лет, наличие сопутствующих заболеваний, цирроз печени и сердечно-сосудистые заболевания. Длительное применение НПВП, инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), курение, хроническое злоупотребление алкоголем и одновременный прием других лекарств многократно увеличивают риск развития НИГ [3, 10–13].

На протяжении десятилетий были разработаны несколько международных и региональных руководств для лечения осложнений со стороны ЖКТ, вызванных НПВП [10–17]. Однако, ни одно из них не фокусируется на непосредственном взятии НИГ под контроль, подчеркивая необходимость унификации всестороннего клинического руководства для практикующих врачей, особенно в регионах с ограниченными ресурсами.

Итак, если систематизировать результаты нашего поиска и рекомендации, которые были представлены в Дубае, то можно вывести конкретные тезисы, которые могут быть применены на практике врачами-гастроэнтерологами и специалистами, которые интересуются осложнениями со стороны ЖКТ, ассоциированными с НПВС.

1. Назначение НПВП всегда связано с высоким риском НИГ.

Исследования показали, что НПВП связаны с гастропатией, независимо от продолжительности использования препаратов.

Многоцентровое исследование (N = 187) показало высокую частоту распространенности язв (10,7%) и эрозий (63,1%) у пациентов, принимавших НПВС. Через 3 месяца наблюдения (N = 113) частота язвенных поражений составила 7,1% и 60,2% соответственно, что указывает на то, что язвы развились почти у 1 из 10 исследуемых [18].

Мета-анализ (N ~ 66000) для оценки частоты кровотечений из желудочно-кишечного тракта, связанных с терапией аспирином, показал, что длительное (≥12 месяцев) лечение аспирином было связано со значительным увеличением частоты желудочно-кишечных кровотечений. Кровотечение отмечалось у 2,47% пациентов, принимавших аспирин [6].

2. Все НПВП, независимо от пути их введения, потенциально способны вызывать НИГ.

Хотя местные НПВП, как правило, более безопасны, чем пероральные НПВП (с меньшим количеством тяжелых осложнений со стороны ЖКТ), 17,5% пациентов, получающих местные НПВП в ходе однократного исследования, сообщили о диспепсических явлениях. Местные НПВП потенцировали варфарин в пяти случаях, что приводило к кровотечению из желудочно-кишечного тракта в одном случае [18].

Мета-анализ, сравнивающий профиль безопасности различных типов НПВП, подтвердил вариабельность развития осложнений среди различных видов НПВП [21]. Независимо от типа и состава, все НПВП были связаны с ЖКТ-осложнениями. Самый низкий показатель был отмечен для ацеклофенака, цефекоксиба и ибупрофена, а самый высокий — для пироксикама, кеторолака и азапропазона. Рофекоксиб, сулиндак, диклофенак, мелоксикам, нимесулид, кетопрофен, теноксикам, напроксен, индометацин и дифлунизал были связаны с умеренным риском [11].

3. К наиболее распространенным немодифицируемым факторам риска развития НИГ относятся: возраст > 60 лет, язвенная болезнь и желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе.

Возраст более 60 лет является одним из самых достоверных предикторов осложнений, возникающих в ЖКТ, связанных с приёмом НПВП. Большое проспективное многоцентровое исследование у пациентов с ревматоидным артритом (РА) (N = 2747) показало, что основными факторами риска ($p < 0,05$) были возраст и сопутствующий приём кортикостероидов [24].

Хотя увеличение возраста является основным фактором риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с приёмом НПВП, эти проблемы также наблюдаются в педиатрической популяции. В ретроспективном многоцентровом исследовании итальянских детей (N = 51), которые поступили в отделение неотложной помощи с желудочно-кишечным кровотечением после применения НПВП, 62% пациентов имели эндоскопически подтвержденные поражения желудка, 33% имели поражения двенадцатиперстной кишки и 15% имели повреждения пищевода. 6% нуждались в эндоскопическом гемостазе для остановки желудочно-кишечного кровотечения. Эти данные подчеркивают, что дети также уязвимы для желудочных осложнений, ассоциированных с приёмом НПВП [12].

4. Модифицируемые факторы риска для НИГ включают одновременный прием аспирина и / или других НПВП, системных кортикостероидов, антикоагулянтов / антиагрегантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Результаты итальянской системы отчетности о фармакологической бдительности показывают, что комбинированное использование нескольких НПВП связано с увеличением частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ [24]. Кроме того, в рекомендациях по безопасным рецептам в Испании подчеркивается, что два или более НПВП одновременно не повышают эффективность такой комбинации, а повышают токсичность [29].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут также приводить к кровотечению из желудочно-кишечного тракта при приеме НПВП, нарушая метаболизм НПВП, приводя к повышению их уровня в крови, а также ингибируя гемостаз [7].

5. Инфекция *H. pylori* увеличивает риск развития НИГ. Практикующим врачам следует всегда учитывать вероятность инфицирования *H. pylori* и элиминировать возбудителя соответствующей

терапией до назначения НПВП [17]. Мета-анализ показал, что НПВП и инфекция *H. pylori* являются не только независимыми факторами риска, но также оказывают мощное синергетическое влияние на развитие язвенной болезни и язвенного кровотечения [8].

6. Рекомендуется, чтобы врач обучал пациентов правилам медикаментозного лечения НПВП и важности регулярного наблюдения, особенно тех лиц, которые находятся на длительной или высокодозной терапии НПВП.

В Нидерландах, была оценена распространенность использования НПВП в выборке из общей популяции (N = 118) и в выборке пациентов (N = 264) с высоким риском развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ. Результаты этого исследования показали высокодозное и неконтролируемое использование НПВП. НПВП без назначения врача самостоятельно принимали 30% населения. Доза при самостоятельном приеме НПВП превышала рекомендуемый дневной максимум на 9% [17].

7. У пациентов, находящихся на длительном лечении НПВП, для выявления желудочно-кишечных кровотечений и / или желудочно-кишечных побочных эффектов рекомендуется регулярный и специфичный для каждого пациента мониторинг (с должным учетом сопутствующих соматических заболеваний, приема других лекарственных препаратов и наличия всех существующих факторов риска).

8. Только назначение препаратов ингибиторов протонной помпы (ИПП) является предпочтительным подходом для профилактики НИГ. Альтернативно, можно использовать антагонисты рецептора гистамина-2 (H2RA) или мизопростол.

Систематический обзор и метаанализ подчеркивали превосходство терапии ИПП над H2RA или плацебо в снижении смертности среди пациентов с эндоскопически подтвержденным высоким риском язвенного кровотечения, индуцированного приемом НПВС. Терапия ИПП также снижала частоту повторных кровотечений и необходимость хирургического вмешательства [22].

Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (исследование OMNIUM) сравнивало омепразол и мизопростол для лечения язв, вызванных НПВП. Хотя оба препарата были в целом одинаково эффективны, показатели ремиссии были лучше при применении омепразола (61% против 48%). Более того, омепразол переносился лучше, чем мизопростол [14].

РКИ, сравнивающие мизопростол с двумя дозами лансопризола, показали, что оба препарата были одинаково эффективны и превосходили плацебо [25].

Кокрановский обзор показал, что мизопростол значительно снижал вероятность язвы желудка — на 74%, что соответствует снижению абсолютного риска на 12% [26].

Не существует различий в эффективности между различными ИПП (эзомепразол, лансопризол, омепразол, пантопризол и рабепразол), доступными на рынке. Все доступные ИПП в рекомендуемых дозах имеют одинаковую эффективность в снижении риска НИГ.

В большом международном многоцентровом исследовании (N = 610) как омепразол, так и мизопростол улучшали качество жизни у пациентов, вынужденных длительное время применять НПВП (с уже имеющимися ассоциированными с НПВП гастродуоденальными поражениями). Однако, омепразол облегчал желудочно-кишечные симптомы лучше, чем мизопростол. Следовательно, целесообразно совместно назначать ИПП в данной группе пациентов для профилактики нежелательных осложнений со стороны ЖКТ, пока назначаются и принимаются НПВП [13].

Итак, у пациентов, вынужденных принимать НПВП длительное время, ИПП может существенно снизить риск возникновения осложнений со стороны ЖКТ. 3-месячное исследование по оценке омепразола 20 мг каждое утро в качестве первичной профилактики против язвы и диспепсии, вызванной НПВП, показало, что предполагаемая вероятность отсутствия симптомов в течение 6 месяцев для пациентов, принимающих омепразол, составляла 0,78 по сравнению с 0,53 для плацебо (p =

0,004). Таким образом, продолжительный приём ИПП важен в управлении НИГ.

Выводы

НПВП — наиболее широко используемые препараты в мире для купирования болевого синдрома и воспалительных реакций различного генеза при большом спектре заболеваний. Легкая доступность и хорошая эффективность данных препаратов многократно увеличивают их использование пациентами всех возрастов, пола и этнической принадлежности. Тем не менее, осложнения со стороны ЖКТ, особенно, большое разнообразие гастропатий, остаются предметом беспокойства для любого врача, выписывающего назначение, в котором есть НПВС-препарат.

Риск развития гастропатий еще более возрастает при применении высоких доз, длительного или нецелесообразного приема НПВП, особенно у пожилых людей. Следовательно, четкие унифицированные рекомендации, систематизированные в данной работе, необходимы для того, чтобы пациент мог безопасно и разумно использовать НПВП с минимально возможным риском возникновения гастропатии. Врачам рекомендуется уделять время тому, чтобы правильно информировать своих пациентов о безопасном использовании НПВП. Кроме того, рекомендуется постоянный мониторинг пациентов из группы повышенных факторов риска, проходящих длительное лечение НПВП. Важно учитывать возраст пациента, анамнез, клинические проявления и наличие инфекции *H. Pylori*. Представляется целесообразной дальнейшая необходимость разработки клинических стратегий для обеспечения безопасности пациентов, проходящих лечение НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD et al. ACCF/ACG/AHA. ACCF/ ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010 Dec;122(24):2619–2633.
2. Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Nardo GD et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb;22(5):1877–1883.
3. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) *Drug Saf*. 2012 Dec;35(12):1127–1146.
4. Chatterjee S, Dureja GP, Kadhe G, Mane A, Phansalkar AA, Sawant S et al. Cross-Sectional Study for Prevalence of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal, Cardiac and Renal Complications in India: Interim Report. *Gastroenterology Res*. 2015 Aug;8(3–4):216–221.
5. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000 Nov;321(7072):1183–1187.
6. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med*. 1991 Sep;91(3):213–222.
7. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemo-stasis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):47–59.
8. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–847.

9. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002 Jan;359(9300):14–22.
10. Koffeman AR, Valkhoff VE, W't Jong G, Sturkenboom MC, Bindels PJ et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2014 Apr;64(621): e191–198.
11. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aisa Á et al. Safe prescription recommendations for non-steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG) *ReumatolCli*. 2014 Mar-Apr;10(2):68–84.
12. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):728–738.
13. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993–2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2006 May;101(5):945–953.
14. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse Effects (AEs) of Topical NSAIDs in Older Adults with Osteoarthritis (OA): a Systematic Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1236–1243.
15. NICE Guidelines: Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg141>.
16. Peura DA. Gastrointestinal safety and tolerability of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *Cleve Clin J Med*. 2002;69(Suppl 1): S131–139.
17. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, Sessa M, Sportiello L, Balzano A et al. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res*. 2016 Feb;104:108–114.
18. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar;29(5):481–496.
19. Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnosis and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum; 2014 Available at: http://www.gastro.ru/userfiles/R_npvp_2014_6.pdf.
20. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH. International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar;13:55.
21. Sebaldt RJ, Petrie A, Goldsmith CH, Marentette MA. Appropriateness of NSAID and Coxib prescribing for patients with osteoarthritis by primary care physicians in Ontario: results from the CANOAR study. *Am J Manag Care*. 2004;10(11):742–750.
22. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System*. *Am J Ther*. 2000 Mar;7(2):115–121.
23. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Interaction between Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: old question new insights. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul;20(28):9439–9450.
24. Straube S, Tramèr MR, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol*. 2009 Jun;9(1):41.
25. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol*. 2012 May;18(18):2147–2160.
26. Unified Clinical Protocol for Primary and Secondary Medical Care Peptic Ulcer of Stomach and Duodenum in Adults, Ukraine, 2014 Sep. Available at: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_613_PeptVyrzka_12paloi/2014_613y_kpmd_PeptVyr.pdf.
27. Unified Clinical Protocol for Primary Medical Care Dyspepsia, Ukraine [August 2012]. Available at: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_600/19_07_2012_ykpmd.pdf.
28. Warlé-van Herwaarden MF, Koffeman AR, Valkhoff VE, 't Jong GW, Kramers C, Sturkenboom MC et al. Time-trends in the prescribing of gastroprotective agents to primary care patients initiating low-dose aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Sep;80(3):589–598.
29. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov;22(9):795–801.
30. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov;22(9):795–801.

© Сабитова Диана Альбертовна (diana14031995@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»