

Проект

**Рекомендации по профилактике и лечению гастропатии, индуцированной  
нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)  
(утверждены XII Национальным конгрессом терапевтов 23 ноября 2017 г.,  
Москва)**

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, безрецептурные препараты, гастропатия, гастропротекторные средства, ингибиторы протонной помпы

**Аббревиатуры**

|                   |   |
|-------------------|---|
| АМГ               | Амтолметин гуацил                                   |
| ДИ                | Доверительный интервал                              |
| ЦОГ-2             | Циклооксигеназа-2                                   |
| КФД               | Комбинация с фиксированными дозами                  |
| ЖКТ               | Желудочно-кишечный тракт                            |
| ВОП               | Врач общей практики                                 |
| ГПС               | Гастропротекторные средства                         |
| МР                | Медицинские работники                               |
| <i>H. pylori</i>  | <i>Helicobacter pylori</i>                          |
| НИС               | Инициатива по здоровью желудка                      |
| H <sub>2</sub> RA | Блокаторы H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов   |
| НДА               | Низкие дозы аспирина                                |
| МШЛ               | Модифицированная шкала Ланца                        |
| НПВП              | Нестероидные противовоспалительные препараты        |
| ОА                | Остеоартроз   |
| ОШ                | Отношение шансов                                    |
| БРФ               | Безрецептурная форма                                |
| ИПП               | Ингибитор протонной помпы                           |
| КЖ                | Качество жизни                                      |
| РА                | Ревматоидный артрит                                 |
| РКИ               | Рандомизированное контролируемое исследование       |
| ОР                | Относительный риск                                  |
| СИОЗС             | Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина |

Верхние отделы ЖКТ  
Верхние отделы желудочно-кишечного тракта

## Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ежегодно применяют более 30 миллионов человек во всем мире.<sup>[1,2]</sup> НПВП получили широкое распространение благодаря своей доступности: препараты этого класса отпускаются как по рецепту, так и без него (БРФ).<sup>[3]</sup> Несмотря на доказанную эффективность НПВП при лечении боли, повышенной температуры и воспаления, зачастую их применение связано с некоторыми неблагоприятными побочными эффектами.<sup>[1]</sup> Преобладающими побочными эффектами при приеме НПВП являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые включают гастрит, гастропатию, язвы, перфорацию, а также энтеропатию.<sup>[2]</sup> Согласно оценкам, ежегодно только в США 100 000 пациентов попадают в больницу, и не менее 16 000 пациентов умирают вследствие осложнений со стороны ЖКТ, связанных с применением НПВП.<sup>[4]</sup>

НПВП-индуцированная гастропатия (НИГ) развивается при приеме дозы препарата, которая ингибирует выработку простагландинов и усиливает перистальтику желудка, таким образом вызывая увеличение проницаемости слизистой оболочки, инфильтрацию нейтрофилами и образование свободных радикалов, что в конечном счете приводит к поражению желудка.<sup>[5]</sup> Такие факторы риска, как пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний (например, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктура пищевода, системный склероз с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы), длительное применение НПВП, инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), курение и хронический алкоголизм, а также другие применяемые одновременно лекарственные препараты, повышают вероятность развития НПВП-индуцированной гастропатии.<sup>[2,6,7]</sup>

В течение десятилетий НПВП остаются препаратами первой линии для лечения боли и воспаления, поэтому полный отказ от применения НПВП сложно осуществить на практике, в особенности у пациентов с хроническими заболеваниями костно-мышечной системы. Поэтому практикующий врач должен проявлять осмотрительность при назначении НПВП для обеспечения максимальных преимуществ лечения и минимизации побочных эффектов. Любой медицинский работник, в частности, врач общей практики, может существенно снизить риск развития НПВП-индуцированной гастропатии, оценивая состояние пациентов и выявляя факторы риска до назначения НПВП; рекомендуя пациентам не применять безрецептурные НПВП; используя селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в качестве препаратов первой линии и применяя комбинированную терапию с гастропротекторным средством.<sup>[1,2,5]</sup>

В настоящее время существует несколько международных и региональных руководств, используемых практикующими врачами при лечении осложнений со стороны ЖКТ, индуцированных применением НПВП.<sup>[6-12]</sup> Однако ни одно из данных руководств не уделяет особого внимания ведению НПВП-индуцированной гастропатии. Это свидетельствует о необходимости специфических клинических руководств для терапевтов по лечению НПВП-индуцированной гастропатии, особенно для развивающихся стран. В данной статье предпринята попытка сформулировать утверждения консенсуса по профилактике, ранней диагностике и лечению НПВП-индуцированной гастропатии.

## **Цель и методология**

Цель данного консенсуса — выявить достижения и пробелы в области лечения заболевания в целях профилактики и лечения НПВП-индуцированной гастропатии в девяти странах. Кроме того, мы предприняли попытку разработать специфические клинические руководства по профилактике и лечению осложнений, связанных с применением НПВП, на основе существующих литературных данных, данных из реальной практики и практических подходов, основанных на доказательствах.

Данная цель была достигнута путем проведения совещания в рамках Международного конгресса специалистов по заболеваниям ЖКТ *Gastrosphere 2.0* совместно с международной организацией – «Инициатива по здоровому желудку - *Healthy Stomach*

Initiative (HIS) )» (проф. P. Malfertainer), проведенного в в Дубае (ОАЭ) 1-4 декабря 2016 г.

Комиссия под председательством профессора Richard Hunt и состояла из двенадцати ведущих гастроэнтерологов из Канады, Бельгии, России, Индии, Румынии, Украины, ЮАР, Казахстана, Беларуси, Узбекистана и Мьянмы. Российская Федерация была представлена делегацией Научного общества гастроэнтерологов России. Для определения уровня согласованности, силы доказательства и достижения консенсуса, относящегося к каждому утверждению, был применен модифицированный дельфийский процесс голосования, в котором приняли участие более 30 представителей национальных профессиональных сообществ (количество согласно требованиям Дельфийского протокола). Достигнутые соглашения в форме руководящих утверждений составили содержимое настоящего документа по НПВП-индуцированной гастропатии (международное наименование International Consensus On NSAID-Gastropathy - ICON-G). Предполагается, что данные утверждения будут использоваться практикующими врачами в целях профилактики, выявления и лечения НПВП-индуцированной гастропатии. Для достижения этой цели совещание рекомендовало всем принимавшим в нем участие профессиональным сообществам из различных стран принять эти решения в качестве национальных рекомендаций.

Взятые за основу данные «Рекомендации по профилактике и лечению гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)» были обсуждены также по Дельфийскому протоколу и, с учетом внесенных поправок и дополнений, утверждены 17-м съездом Научного общества гастроэнтерологов России (г. Санкт-Петербург, 15 мая 2017 г.)

### **Руководящие утверждения: НПВП-индуцированная гастропатия**

#### **Утверждение 1:**

Длительное применение НПВП связано с повышенным риском развития гастропатии.

#### **Обоснование:**

По результатам крупной серии патологоанатомических исследований, среди пациентов, применявших НПВП, наибольшее количество поражений желудка и

двенадцатиперстной кишки наблюдалось у пациентов, принимавших НПВП более 6 месяцев.<sup>[13]</sup>

Согласно результатам исследования EVIDENCE (крупнейшее проспективное исследование лечения пациентов с применением НПВП в Европе в условиях реальной клинической практики), повышенный риск со стороны ЖКТ связан с пожилым возрастом (60 лет и старше), пептической(-ими) язвой(-ами) или сопутствующей терапией (стероиды, антикоагулянты) в анамнезе, а также применением НПВП с целью лечения ревматических заболеваний (n=4144). Распространенность неосложнённых НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий составляет 18,5 на 100 человеко-лет, а осложнённых гастроэнтеропатий — 0,7 на 100 человеко-лет. Кроме того, согласно имеющимся данным, нарушения со стороны верхних отделов ЖКТ встречаются у таких пациентов значительно чаще (12%), чем нарушения со стороны нижних отделов ЖКТ (1%). Также было обнаружено, что у пациентов из группы высокого риска гастроэнтеропатии наблюдаются чаще даже при сопутствующем применении ингибиторов протонной помпы (ИПП).<sup>[14]</sup>

Также, согласно результатам гнездового исследования методом случай-контроль, для пациентов, принимающих НПВП в настоящее время, риск развития серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в 3,7 раза выше (доверительный интервал [ДИ] 95%: 3,1 4,3) по сравнению с пациентами, не принимающими НПВП, а для пациентов, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2, риск выше в 2,6 раза (ДИ 95%: 1,9 3,6).<sup>[15]</sup> Аналогичные данные были получены в результате нескольких метаанализов, выполненных с 1991 по 2004 г. Относительный риск (ОР) развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП, в 3–4 раза выше по сравнению с пациентами, не принимающими НПВП.<sup>[16]</sup> Таким образом, длительное лечение НПВП у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как ревматизм, остеоартроз и др., часто связано с повышенным риском гастроэнтеропатий.

## **Утверждение 2:**

Все виды НПВП, независимо от пути введения, могут повышать риск развития НПВП-индуцированной гастропатии.

## **Обоснование:**

Несмотря на то, что НПВП для местного применения более безопасны, чем НПВП для перорального применения (меньше серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ), исследование продемонстрировало, что системные нежелательные явления наблюдались у 17,5% пациентов, принимавших НПВП для местного применения. Данное исследование также показало, что НПВП для местного применения усиливали действие варфарина (пять случаев), что привело к желудочно-кишечному кровотечению в одном случае.<sup>[17]</sup>

Результаты метаанализа, направленного на сравнение профилей безопасности различных типов НПВП, подтвердили, что ОР варьирует в зависимости от типа НПВП. Применение любых НПВП, независимо от типа и состава, было связано с нежелательными явлениями. Наиболее низкий ОР наблюдался при применении ацеклофенака, цефекоксиба и ибупрофена, а наиболее высокий — при применении пироксикама, кеторолака и азапропазона. При этом было выявлено, что рофекоксиб, сулиндак, мелоксикам, нимесулид, кетопрофен, теноксикам, напроксен, индометацин и дифлунисал связаны со средним уровнем риска.<sup>[18]</sup>

Было обнаружено, что отдельные новые лекарственные формы НПВП более безопасны по сравнению с традиционными формами. Согласно метаанализу рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), амтолметин гуацил (АМГ) представляет собой эффективный противовоспалительный препарат с улучшенным профилем переносимости со стороны ЖКТ и существенно более низкой вероятностью развития гастроэнтеропатий по сравнению с традиционными НПВП. По результатам эндоскопического исследования значения для НПВП (27,6%) были выше, чем для АМГ (21,4%;  $p < 0,05$ ). Аналогичным образом, степень тяжести язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки после лечения была выше в группе НПВП (14,2%) по сравнению с группой АМГ (4,3%;  $p < 0,05$ ).<sup>[19]</sup>

Кеторолак является предпочтительным лекарственным препаратом для кратковременного обезболивания у пациентов после операции. Согласно результатам проспективного РКИ, совместное введение кеторолака в низких дозах и морфина улучшает качество анальгезии, не повышая частоту развития НПВП-индуцированных побочных эффектов.<sup>[20]</sup>

### **Утверждение 3:**

К наиболее распространенным неизменным факторам риска развития НПВП-индуцированной гастропатии относятся возраст (старше 60 лет), пептическая язва и связанные с ней осложнения в анамнезе, а также желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе.

### **Обоснование:**

Возраст — один из основных прогностических факторов осложнений со стороны ЖКТ, связанных с приемом НПВП. В большинстве исследований «преклонный возраст» определяется как возраст старше 60 лет. Согласно результатам масштабного проспективного многоцентрового исследования с участием пациентов с ревматоидным артритом (РА) (N=2747), к основным факторам риска серьезных гастроэнтеропатий и госпитализации относились возраст, язва, вызванная приемом НПВП, и ее осложнения в анамнезе, применение кортикостероидов и астения. В рамках данного исследования общая частота госпитализаций по поводу серьезных гастроэнтеропатий составляла 1,58%, а риск смерти в связи с осложнениями со стороны ЖКТ во время приема НПВП у пациентов с РА — 0,19%.<sup>[21]</sup>

Согласно результатам другого независимого исследования, такие факторы, как возраст (>60 лет), осложнения со стороны ЖКТ в анамнезе, сопутствующий прием кортикостероидов и первые три месяца приема НПВП, также были связаны с повышенным ОР серьезных гастроэнтеропатий.<sup>[22]</sup>

В целях оценки значимости факторов риска у пациентов с РА, принимающих НПВП в течение длительного времени, было проведено масштабное проспективное исследование (8 843 пациента). В рамках данного исследования была предпринята попытка совокупного анализа семи эпидемиологических исследований осложнений со стороны ЖКТ, индуцированных применением НПВП. Согласно результатам данного исследования, риск серьезных гастроэнтеропатий, индуцированных применением НПВП, фактически удваивается при наличии любого из следующих факторов риска: гастроэнтеропатия в анамнезе, пептическая язва, одновременное применение глюкокортикоида и ограничение физических возможностей, связанное с тяжелой степенью артрита. Кроме того, было обнаружено, что применение нескольких лекарственных препаратов или смена НПВП, а также применение высоких доз повышает риск как минимум в шесть раз. При этом возраст свыше 65 лет и

сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе повышают риск в 2–3 раза. Наличие нескольких факторов риска повышает частоту возникновения осложнений со стороны ЖКТ во время применения НПВП.<sup>[23]</sup>

Несмотря на это, возраст (>65 лет) является основным фактором риска развития осложнений со стороны ЖКТ, индуцированных применением НПВП; известно, что осложнения со стороны ЖКТ также распространены и среди пациентов детского возраста. Согласно результатам ретроспективного исследования (N=51), у 62% пациентов наблюдалось желудочно-кишечное кровотечение и эндоскопически подтвержденные поражения желудка, у 33% пациентов — поражения двенадцатиперстной кишки, а у 15% — поражения пищевода в результате ненадлежащего применения НПВП. Вызывает озабоченность тот факт, что 6% пациентов прошли эндоскопическую гемостатическую терапию для контроля желудочно-кишечных кровотечений. Данные результаты указывают на то, что дети также являются группой риска с точки зрения осложнений со стороны ЖКТ, индуцированных применением НПВП.<sup>[24]</sup>

#### **Утверждение 4:**

К модифицируемым факторам риска развития НПВП-индуцированной гастропатии относится сопутствующий прием аспирина и/или других НПВП, системных кортикостероидов, антикоагулянтов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

#### **Обоснование:**

Согласно результатам метаанализа, выполненного для оценки частоты возникновения желудочно-кишечных кровотечений, связанных с длительным приемом аспирина, долгосрочная терапия аспирином связана с существенным повышением частоты возникновения желудочно-кишечных кровотечений. Нежелательные явления со стороны ЖКТ, например кровотечения, наблюдались у 2,47% пациентов, принимавших аспирин, по сравнению с 1,42% пациентов, принимавших плацебо (отношение шансов 1,68; ДИ 95%: 1,51-1,88).<sup>[25]</sup>

Клинические данные указывают на то, что частота развития гастропатии, вызванной приемом аспирина в низких дозах (НДА), может быть непосредственно связана с уровнем секреции желудочного сока у конкретного пациента. Таким образом,



благодаря простому измерению уровня антител к *H. pylori* и концентрации пепсиногена в сыворотке, можно выявить группу чрезвычайно высокого риска развития гастропатии, индуцированной НДА, и такие пациенты должны получать профилактическое лечение для предотвращения гастропатии, индуцированной НДА.<sup>[26]</sup>

Согласно результатам многоцентрового клинического исследования (N=187), у пациентов, принимающих аспирин в низких дозах в течение длительного времени, наблюдается повышение частоты развития язв (10,7%) и эрозий (63,1%). По результатам 3-месячного последующего наблюдения (N=113), частота возникновения язвы составила 7,1%, а частота возникновения эрозии — 60,2%, т. е. язва ЖКТ развивалась у 1 из 10 пациентов, принимавших аспирин в низких дозах.<sup>[27]</sup>

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований по сравнению кортикостероидов и плацебо показал наличие повышенного риска желудочно-кишечных кровотечений и перфорации при применении системных кортикостероидов. По результатам 159 исследований (N=33 253), кортикостероиды повышали риск желудочно-кишечного кровотечения или перфорации на 40% (ОШ 1,43, ДИ 95% от 1,22 до 1,66).<sup>[28]</sup> Аналогичным образом, согласно результатам популяционного ретроспективного когортного исследования, наблюдается повышение риска желудочно-кишечного кровотечения на 50% при применении дабигатрана, по сравнению с применением варфарина, а также повышение риска кровотечения более чем вдвое при применении ривароксабана по сравнению с применением варфарина.<sup>[29]</sup>

Согласно результатам систематического обзора литературных данных, одновременное применение СИОЗС и НПВП повышает риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ, таких как кровотечения. Было установлено, что при совместном применении с НПВП СИОЗС способны подавлять их метаболизм, повышая уровень их содержания в крови, а также могут провоцировать более сильное кровотечение за счет нарушения гемостаза. Согласно полученным результатам, коэффициент риска кровотечения в верхних отделах ЖКТ, обусловленного совместным применением НПВП и СИОЗС, составлял от 3,3 до 15,6, а коэффициент риска нежелательных явлений со стороны ЖКТ составлял 12,4, что значительно выше, чем суммарный риск, связанный с применением каждого препарата по отдельности.<sup>[30]</sup>

#### **Утверждение 5:**

Хорошо известно, что инфекция *H. Pylori* повышает риск развития НПВП-индуцированной гастропатии. Таким образом, врачу общей практики следует учитывать возможность инфекции *H. Pylori* до назначения НПВП и при наличии сомнений проводить лабораторные исследования.

### **Обоснование:**

Инфекция *H. pylori*, наряду с применением НПВП, относится к известным факторам риска, вызывающим повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Возможная связь между инфекцией *H. pylori* и развитием осложнений со стороны ЖКТ, индуцированных применением НПВП, в настоящее время не определена. Известно, что инфекция *H. pylori* вызывает экспрессию ЦОГ-2 в слизистой оболочке желудка, которая сохраняется при активной инфекции *H. pylori* и может приводить к иммуносупрессии.<sup>[31]</sup> Также известно, что у пациентов с инфекцией *H. pylori*, принимающих НПВП, может наблюдаться изменение уровня воспалительных процессов в желудке, влияющее на серологическую реакцию.<sup>[31]</sup> В одном РКИ (N=347) оценивалась чувствительность *H. Pylori* к эрадикационной терапии. Согласно результатам данного исследования, эрадикационная терапия *H. pylori* прошла успешно у 91% пациентов. Согласно результатам культуральных исследований, общая чувствительность составила 82% и 73% после эрадикации, а специфичность — 100%.<sup>[31]</sup>

Ретроспективное исследование с участием 245 пациентов, постоянно принимающих НПВП или НДА (75–325 мг) в течение как минимум 3 месяцев и прошедших эзофагогастродуоденоскопию, показало, что наличие инфекции *H. pylori* усиливает тяжелые повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов, постоянно принимающих НПВП. Было обнаружено, что у пациентов без атрофии желудка или с атрофией закрытого типа средний балл по модифицированной шкале Ланца (МШЛ) был выше (2,3 и 1,6,  $p=0,093$ ), а процент пациентов с баллом по МШЛ  $\geq 4$  был существенно выше (43% и 24%,  $p=0,043$ ) у пациентов с инфекцией *H. pylori*, по сравнению с пациентами, у которых инфекция *H. pylori* отсутствовала. Кроме того, было обнаружено, что наличие инфекции *H. pylori* (ОШ, 2,0; ДИ 95%, 1,2-3,5) было в значимой степени связано с серьезными НПВП-индуцированными повреждениями слизистой оболочки желудка.<sup>[32]</sup>

Согласно данным проспективного исследования, у принимающих НПВП пациентов, инфицированных *H. Pylori*, чаще наблюдались повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а не желудка. Риск развития язвы двенадцатиперстной кишки у лиц, инфицированных *H. pylori*, повышается после 4 месяцев терапии НПВП. Язва двенадцатиперстной кишки была диагностирована у 36,8% пациентов, инфицированных *H. pylori*, и у 3% пациентов, у которых инфекция *H. pylori* отсутствовала ( $p < 0,05$ ).<sup>[33]</sup> В текущей практике эрадикационная терапия *H. pylori* включает в себя применение препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке, противомикробных препаратов и восстановительных противомикробных препаратов. Среди последних — такие лекарственные средства, как ингибиторы протонной помпы (ИПП), соединения висмута, амоксициллин, метронидазол, кларитромицин, левофлоксацин, рифабутин, фуразолидон, доксициклин и нитазоксанид.<sup>[34]</sup>

#### **Утверждение 6:**

- а) Врачам следует назначать НПВП только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо.
- б) Врачам, назначающим данные препараты, следует учитывать факторы риска развития гастропатии, характерные для конкретного пациента, до назначения НПВП.

#### **Обоснование:**

Рекомендации экспертов из трех научных обществ: по мнению экспертов Испанского ревматологического общества [SER — Spanish Society of Rheumatology], Испанской ассоциации гастроэнтерологии [AEG — Spanish Association of Gastroenterology] и Испанского кардиологического общества [SEC — Spanish Society of Cardiology], риск развития осложнений со стороны ЖКТ повышается при постоянном приеме высоких доз НПВП. Таким образом, не рекомендуется принимать 2 или более НПВП одновременно, так как совместное использование не повышает эффективность, но усиливает токсическое действие.<sup>[35]</sup>

В условиях текущей практики врачи четко выделяют применение НПВП в качестве фактора риска осложнений со стороны ЖКТ и назначают профилактическое лечение наряду с безопасной терапией НПВП. Согласно результатам популяционного когортного исследования, несмотря на сравнительный риск заболеваний верхних отделов ЖКТ, ГПС реже прописывают пациентам из группы высокого риска совместно с низкими дозами аспирина (31,8%), чем пациентам из группы высокого риска совместно с НПВП (48,0%). Это указывает на уровень усовершенствования стратегий, позволяющий следовать руководящим положениям.<sup>[36]</sup>

Согласно результатам обсервационного исследования с составлением самостоятельного отчета об опыте в группе врачей в рамках исследования по лечению остеоартроза в Канаде (CANOAR), повышение информированности врачей о возрасте пациентов и риске со стороны ЖКТ, связанном с НПВП, способствует более правильному назначению традиционных НПВП, селективного ингибитора ЦОГ-2 и гастропротекторных средств (ГПС) у пациентов с остеоартрозом (ОА).<sup>[37]</sup>

Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) было направлено на оценку программы обучения врачей алгоритмам лечения остеоартроза у пожилых пациентов, у которых рекомендуется по возможности избегать применения НПВП. Согласно результатам данного исследования, программа обучения позволила достичь умеренного снижения частоты применения НПВП у пожилых пациентов, не проживающих в доме престарелых, без нежелательной замены других лекарственных препаратов или заметного ухудшения симптомов со стороны костно-мышечной системы. Было зарегистрировано снижение воздействия, связанное с количеством дней применения НПВП по назначению, на 7% (n=209, ДИ 95%, 3–11%) на фоне повышения частоты применения парацетамола.<sup>[38]</sup>

Результаты обсервационного исследования схемы назначения НПВП, проведенного в Корее при участии пациентов с ортопедическими заболеваниями, свидетельствуют о недостаточном понимании врачами, назначающих данные препараты, факторов риска, характерных для конкретного пациента. Так, только 51% пациентов назначали селективный ингибитор ЦОГ-2 вместо традиционных НПВП, несмотря на то, что эти пациенты были отнесены к группе повышенного или очень высокого риска развития осложнений со стороны ЖКТ (по шкале SCORE). В данном исследовании также сообщалось об игнорировании факторов риска осложнений со стороны ЖКТ,

характерных для конкретного пациента, и выборе в пользу НПВП. Такие методы часто подвергают пациента риску повышения числа случаев НПВП-индуцированных гастропатий.<sup>[39]</sup>

**Утверждение 7:**

Врачам общей практики следует осуществлять регулярный персонифицированный мониторинг пациентов, принимающих НПВП в течение длительного времени (с надлежащим учетом сопутствующих заболеваний, совместно назначаемых лекарственных препаратов и наличия множественных факторов риска), на предмет наличия желудочно-кишечного кровотечения и/или побочных эффектов со стороны ЖКТ.

**Обоснование:**

Согласно данным Scarpignato и соавт., 2016 г., врач не должен назначать НПВП до изучения анамнеза и проведения объективного исследования, так как это помогает оценить риски, характерные для конкретного пациента, и преимущества терапии НПВП. Кроме того, при наличии факторов риска для ЖКТ или сердечно-сосудистой системы следует изначально применять соответствующие методы профилактики (например, прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 и/или ИПП, а также НДА) и регулярно проводить оценку соблюдения режималечения, особенно у пациентов с высокой степенью риска.<sup>[40]</sup>

**Утверждение 8:**

Врачу, назначающему данный препарат, следует предупреждать пациента о нежелательности самостоятельного приема НПВП и важности регулярного врачебного наблюдения, в особенности для пациентов, принимающих НПВП в течение долгого времени и/или в высоких дозах.

**Обоснование:**

В перекрестном исследовании, проведенном Koffeman A.R. и соавт. в 2014 г., была изучена распространенность применения безрецептурных НПВП в общей выборке пациентов (n=118), а также в выборке пациентов с высоким риском (n=264) развития серьезных побочных эффектов, связанных с приемом НПВП. Согласно результатам данного исследования, наблюдалось масштабное неконтролируемое применение НПВП: около 20% пациентов, принимающих безрецептурные НПВП, в общей выборке более 30% пациентов в выборке с высоким риском принимали безрецептурные НПВП более 7 дней. Безрецептурные НПВП принимались в дозировке, превышающей рекомендуемую ежедневную максимальную дозу на 9% и 3%, пациентами в общей выборке в выборке высокого риска соответственно.<sup>[3]</sup>

ГПС назначаются одновременно с НПВП для снижения риска поражения верхних отделов ЖКТ. Исследование было направлено на оценку связи между приемом ГПС и осложнениями со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих неселективные (нс) НПВП. У пациентов, не принимавших ГПС, ОШ составляло 2,39 (ДИ 95% 1,66-3,44) для всех осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, а также 1,89 (ДИ 95% 1,09-3,28) для кровотечений в верхних отделах ЖКТ, по сравнению с пациентами, принимавшими ГПС, что указывает на существенно более высокий риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП без ГПС, и подчеркивает необходимость разработки усовершенствованных стратегий приема НПВП совместно с ГПС.<sup>[41]</sup>

#### **Утверждение 9:**

Комбинированная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) является наиболее предпочтительной профилактикой развития НПВП-индуцированной гастропатии. В качестве альтернативы также можно использовать блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или ребамипид, являющийся средством выбора и при НПВП-индуцированной энтероколопатии.

#### **Обоснование:**

В исследовании рассматривалась безопасность и эффективность терапии ИПП у пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию (ДААТ) с малыми и большими дозами аспирина. Результаты продемонстрировали существенное снижение оценки по методу Каплана-Майера в отношении первичной конечной точки для ЖКТ в течение 180 дней (различные нежелательные явления со стороны верхних отделов

ЖКТ) как в случае применения ИПП совместно с НДА (1,2% и 3,1%,  $p=0,003$ ), так и в случае применения ИПП совместно с высокими дозами аспирина (0,9% и 2,6%;  $p=0,05$ ).<sup>[42]</sup>

Аналогичным образом, систематические обзоры подтвердили преимущества терапии ИПП по сравнению с плацебо или H2-гистаминовыми блокаторами с точки зрения снижения уровня смертности пациентов с эндоскопически подтвержденным высоким риском кровотечения из пептической язвы. Кроме того, было обнаружено, что терапия ИПП также снижала количество повторных кровотечений и потребность в хирургическом вмешательстве.<sup>[43]</sup>

Результаты исследования, направленного на оценку роли ИПП в предотвращении повреждений верхних отделов ЖКТ, связанных с НДА ( $n=8780$ ), продемонстрировали его эффективность в предотвращении возникновения язвы и кровотечений в верхних отделах ЖКТ, связанных с НДА. Согласно результатам данного исследования, ИПП снижают риск язвы верхних отделов ЖКТ, связанной с НДА (ОШ = 0,16; ДИ 95%: 0,12–0,23), и кровотечений в верхних отделах ЖКТ (ОШ = 0,27; ДИ 95%: 0,16–0,43), по сравнению с группой контроля.<sup>[44]</sup>

Согласно имеющимся данным, омепразол (ИПП) оказывает защитное действие в отношении повреждений слизистой оболочки, связанных с НПВП. В перекрестном двойном слепом РКИ 20 здоровых добровольцев получали 650 мг аспирина (4 раза в сутки) в сочетании с плацебо либо 40 мг омепразола в сутки в течение 14 дней. Результаты эндоскопии регистрировались до и после каждого периода лечения. Согласно результатам данного исследования, омепразол в дозе 40 мг существенно снижал количество повреждений слизистой оболочки желудка, связанных с приемом аспирина ( $p < 0,01$ ) и предотвращал развитие обширной эрозии или язвы у 85% пациентов. Напротив, у 70% пациентов, принимавших аспирин и плацебо, возникли серьезные повреждения (балл 3 или 4 по шкале от 0 до 4). Повреждения двенадцатиперстной кишки (любой степени) у пациентов, принимавших омепразол, не наблюдались, в то время как у 50% участников, принимавших плацебо в сочетании с аспирином, возникла эрозия, а у 15% — язва двенадцатиперстной кишки ( $p < 0,001$ ). Данные результаты свидетельствуют о том, что двойная доза омепразола (40 мг) может быть полезна для пациентов, принимающих НПВП в течение длительного времени.<sup>[45]</sup>

Согласно результатам исследования OMNIUM, целью которого было сравнение эффективности омепразола и мизопростола при лечении и профилактики язвенной болезни, связанной с НПВП, омепразол предотвратил развитие язвы у пациентов,

у которых она отсутствовала в начале исследования, и обеспечил более существенное облегчение симптомов, чем плацебо. Несмотря на это, темпы заживления для обеих доз омепразола (20 мг и 40 мг) были одинаковы, хотя в случае применения дозы 40 мг наблюдались незначительные положительные изменения результатов при оценке отдельных симптомов.<sup>[46]</sup>

Согласно результатам метаанализа плацебо-контролируемых исследований, применение мизопростол снижало ОР развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки на 74% (ОР 0,26; ДИ 95% от 0,17 до 0,39) и 58% (ОР 0,42; ДИ 95% от 0,22 до 0,81) соответственно. Данные значения ОР соответствуют снижению абсолютного риска развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки на 12,0% и 3% соответственно.<sup>[37]</sup> Согласно результатам РКИ, направленного на сравнение стандартной дозы мизопростол (200 мкг 4 раза в сутки) и ИПП лансопризол (в дозах 15 и 30 мг 1 раз в сутки), развитие язвы желудка было предотвращено у 93% пациентов, принимавших мизопростол, по сравнению с 80 и 82% в двух группах пациентов, принимавших лансопризол в соответствующих дозах, в течение 12 недель.<sup>[47]</sup>

Согласно результатам метаанализа плацебо-контролируемых исследований, стандартные дозы H<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов эффективно снижали риск развития язвы двенадцатиперстной кишки (ОР=0,36; ДИ 95%: 0,18–0,74), но не язвы желудка (ОР=0,73; ДИ 95%: 0,50–1,09), в то время как двойные дозы H<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов эффективно снижали риск развития язвы желудка (ОР=0,40; ДИ 95%: 0,32–0,51).<sup>[48]</sup>

В российском исследовании ЗАСЛОН – 1 у больных, получающих диклофенак по поводу ревматоидного артрита или остеоартроза применение фамотидина в качестве гастропротективной терапии достоверно в 2,5 раза снижало число нежелательных явлений со стороны желудка и значительно ослабляло развивающуюся на фоне диклофенака диспепсию.<sup>[68]</sup>

В многоцентровом азиатском исследовании STORM STUDY показано, что стимулятор синтеза простагландина PGE<sub>2</sub> ребамипид является средством выбора при лечении и профилактике поражений НПВП-препаратами и низкими дозами аспирина (НДА) слизистой не только желудка, но и кишечника.<sup>[69]</sup>



### **Утверждение 10:**

Различия в эффективности разных ИПП, имеющих в продаже (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол и рабепразол), отсутствуют. Все имеющиеся ИПП в рекомендованной дозировке обладают одинаковой эффективностью в отношении снижения риска развития НПВП-индуцированной гастропатии.

### **Обоснование:**

Для сравнения эффективности различных доступных ИПП выполнялся систематический обзор. Согласно результатам данного исследования, низкие дозы ИПП при поддерживающей терапии пептической язвы так же эффективны, как стандартные дозы ИПП. Тем не менее, было обнаружено, что лансопразол действовал быстрее, чем омепразол, а эзомепразол — быстрее, чем лансопразол и омепразол, в начале лечения в отношении облегчения симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Тем не менее, полученных данных было недостаточно, чтобы установить преимущества какого-либо препарата для всех стадий заболевания при лечении данными препаратами.<sup>[49]</sup>

Существенные различия в эффективности различных имеющихся ИПП отсутствуют, хотя известно, что некоторые новые формы ИПП с немедленным высвобождением демонстрируют более благоприятные результаты по сравнению с ИПП замедленного высвобождения.<sup>[50]</sup> Омепразол с немедленным высвобождением обеспечивает более быстрое всасывание омепразола и быстрое начало антисекреторного действия, наряду с более длительным подавлением продукции соляной кислоты. Данная лекарственная форма обеспечивает гибкость дозировки и считается приемлемой для контроля кислотности желудочного сока по ночам.<sup>[51]</sup> Омепразол с немедленным высвобождением также продемонстрировал преимущества по сравнению с однократной суточной дозой ингибиторов протонной помпы замедленного высвобождения с точки зрения контроля кислотности желудочного сока по ночам.<sup>[52]</sup>

### **Утверждение 11:**

Врачам следует рассматривать необходимость профилактики в виде применения ИПП в течение всего времени приема НПВП.

### **Обоснование:**

Было проведено многоцентровое исследование для сравнения влияния омепразола и мизопростола на качество жизни (КЖ) во время выздоровления, а также влияния омепразола, мизопростола и плацебо на качество жизни во время поддерживающей терапии длительностью 6 месяцев у пациентов, постоянно принимающих НПВП, с гастроэнтеропатиями, индуцированными приемом НПВП. Согласно результатам данного исследования, прием как омепразола, так и мизопростола способствовал улучшению качества жизни, однако только в группе омепразола выраженность симптомов снизилась или осталась на сниженном уровне после заживления язвы. Данные результаты указывают на то, что омепразол превосходит мизопростол с точки зрения облегчения и профилактики осложнений со стороны ЖКТ, связанных с НПВП. Таким образом, его следует назначать для профилактики в течение всего времени приема НПВП.<sup>[53]</sup>

Длительная терапия ИПП клинически связана с лучшими исходами для пациентов, получающих НПВП. Было проведено масштабное исследование при участии пациентов с ОА и РА с диаметром язвы более 3 мм или с количеством эрозий более 10 для сравнения действия омепразола и ранитидина при профилактике язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Согласно результатам данного исследования, омепразол более эффективен при лечении и профилактике язвенной болезни, чем ранитидин, спустя 8 недель лечения. В течение поддерживающей терапии длительностью 6 месяцев расчетное количество пациентов в стадии ремиссии составило 72% и 59% в группе омепразола и ранитидина соответственно. Кроме того, все категории рецидивов заболевания чаще наблюдались при применении ранитидина по сравнению с омепразолом.<sup>[54]</sup>

У пациентов, принимающих НПВП в течение длительного времени, комбинированная терапия с ИПП может существенно снизить частоту возникновения осложнений со стороны ЖКТ. По результатам 3-месячного исследования, направленного на изучение эффективности приема омепразола в дозе 20 мг каждое утро в качестве основной профилактики язвы и диспепсии, индуцированных НПВП, было обнаружено, что расчетная вероятность отсутствия симптомов в течение 6 месяцев составляла 0,78 у

пациентов, принимавших омепразол, и 0,53 у пациентов, принимавших плацебо ( $p=0,004$ ).<sup>[55]</sup>

**Утверждение 12:**

- a) Следующие клинические признаки могут быть проявлениями НПВП-индуцированной гастропатии: спазмы, боль, тошнота, диспепсия и рвота.
- b) При изначальном наличии факторов риска развития гастропатии врачу следует поддерживать высокий уровень клинической настороженности в отношении развития НПВП-индуцированной гастропатии у пациентов, принимающих НПВП.

**Обоснование:**

Возникновение симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, таких как диспепсия, изжога, вздутие или спазмы, тошнота и рвота, наблюдается примерно у 40% пациентов, принимающих НПВП. Следует отметить, что у 50–60% пациентов, принимающих НПВП, осложнения со стороны ЖКТ могут быть клинически бессимптомными.<sup>[56]</sup> Таким образом, рекомендуется тщательный мониторинг пациентов, принимающих НПВП, в особенности пациентов, у которых наблюдается один или несколько факторов риска.

**Утверждение 13:**

- a) Врачу следует использовать анамнестические данные пациентов и лабораторные исследования для ранней диагностики НПВП-индуцированной гастропатии у пациентов, принимающих НПВП.
- b) При наличии у пациента НПВП-индуцированной гастропатии в анамнезе, а также клинических признаков, указывающих на ее развитие, а также в случае положительных результатов лабораторных исследований, врачу следует направить такого пациента к специалисту для дальнейшего лечения.

**Обоснование:**

Стандартные методы диагностики НПВП-индуцированной гастропатии включают: выявление группы с высоким риском, клинические проявления у пациента, лабораторные анализы [гематокрит (HCT) и гемоглобин (HGB)] у пациентов с кровоточащей язвой и анализы для подтверждения отсутствия инфекции *H. pylori* при наличии подозрений. В отдельных случаях могут потребоваться исследования желудочного сока. Для подтверждения диагноза могут понадобиться инвазивные тесты, такие как волоконно-оптическая эндоскопия верхних отделов ЖКТ и рентгенологическое исследование с барием.<sup>[57]</sup>

#### **Утверждение 14:**

ИПП являются основой лечения; при этом всем пациентам, у которых диагностирована НПВП-индуцированная гастропатия, рекомендован прием гастропротекторов в лекарственной форме для отдельного приема (в терапевтических дозах).

#### **Обоснование:**

ИПП могут быть идеальным решением для пациентов, подверженных повышенному риску поражения ЖКТ. В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов из стран Восточной Азии, имевших в анамнезе язвенную болезнь и принимающих на момент исследования НДА для защиты сердечно-сосудистой системы, была доказана эффективность и хорошая переносимость ежедневного приема эзомепразола в дозировке 20 мг с целью предотвращения рецидива пептических язв (доля пациентов без язв через 12 недель лечения на фоне приема эзомепразола по сравнению с плацебо составила 99,3% и 89,0% соответственно).<sup>[58]</sup>

Согласно результатам ретроспективного анализа исследования OBERON, применение эзомепразола снижало частоту развития не только язв, но и эрозии у пациентов с повышенным риском осложнений со стороны ЖКТ, принимавших НДА. К 26 неделям показатель снижения среднего количества эрозий при приеме эзомепразола в дозировке 40 и 20 мг по сравнению с плацебо составил -2,49 (ДИ 95%: -3,02, -1,96,  $p < 0,0001$ ) и -2,46 (ДИ 95%: -2,99, -1,93,  $p=0,0001$ ) [различия для предела среднего].<sup>[59]</sup>

Результаты двух исследований (один метаанализ) продемонстрировали существенное улучшение симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, индуцированных приемом НПВП, при применении ИПП. У пациентов, принимавших ИПП, наблюдалось снижение количества симптоматических язв и язв, требующих для заживления применения эндоскопических методик.<sup>[48, 60]</sup>

Согласно результатам двойного слепого рандомизированного сравнительного исследования плацебо и низкой дозы фамотидина (20 мг дважды в сутки) или высокой дозы фамотидина (40 мг дважды в сутки) длительностью 24 недели для профилактики развития язвы двенадцатиперстной кишки, связанной с применением НПВП, частота возникновения язвы двенадцатиперстной кишки составляла 20% в группе плацебо, 13% в группе с низкой дозой фамотидина и 8% в группе с высокой дозой фамотидина.<sup>[61]</sup>

#### **Утверждение 15:**

Комбинация НПВП и ГПС в фиксированных дозах (КФД) не рекомендована пациентам с НПВП-индуцированной гастропатией.

#### **Обоснование:**

КФД кетопрофен/омепразол стала первой одобренной комбинацией НПВП и ГПС.<sup>[62]</sup> К другим широко применяемым КФД относятся комбинации ибупрофена и фамотидина, напроксена и эзомепразола, локсопрофена и лансопразола.<sup>[63, 64]</sup> Несмотря на предполагаемую пригодность данных КФД, имеющихся клинических данных пока недостаточно для подтверждения их преимуществ по сравнению с монотерапией с точки зрения эффективности и безопасности.<sup>[63,64]</sup> Кроме того, высокая стоимость КФД также осложняет назначение для длительного лечения, например, пациентам с ОА и РА.

Было проведено РКИ с участием 150 здоровых добровольцев (в возрасте от 40 до 70 лет) для сравнения эффективности монотерапии с применением целекоксиба и комбинированной терапии с применением локсопрофена и лансопразола для защиты тонкого кишечника. С точки зрения защиты тонкого кишечника от токсического воздействия НПВП монотерапия с применением целекоксиба была более эффективной, чем комбинированная терапия с применением локсопрофена и лансопразола. Доля

пациентов с как минимум одним нарушением целостности слизистой оболочки после терапии в группе целекоксиба была ниже (10%), чем в группе локсопрофена (49%) ( $p < 0,0001$ ). Количество небольших нарушений целостности слизистой оболочки кишечника после терапии также было ниже в группе целекоксиба ( $0,3 \pm 1,0$ ) по сравнению с группой локсопрофена ( $6,8 \pm 21,5$ ) ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, содержание гемоглобина по окончании терапии в группе локсопрофена (снижение на 5,1%) также было ниже по сравнению с группой целекоксиба (снижение на 2,1%) ( $p = 0,006$ ).<sup>[65]</sup>

Согласно результатам гнездового исследования методом случай-контроль, проведенного с использованием трех европейских баз данных первичной медико-санитарной помощи, среди пациентов, одновременно принимающих глюкокортикоиды, риск заболеваний верхних отделов ЖКТ был существенно выше в группе, где принимали НПВП и ГПС, по сравнению с группой, где принимали ингибиторы ЦОГ-2 (ОШ: 9,01; ДИ 95%: 1,61–50,50), несмотря на соблюдение обоих режимов лечения в  $\geq 80\%$  случаев. Результаты данного исследования позволяют предположить, что назначения комбинированной терапии с применением НПВП и ГПС следует избегать у пациентов, принимающих НПВП одновременно с глюкокортикоидами.<sup>[66]</sup>

Согласно результатам исследования методом случай-контроль, одновременный прием НПВП и ИПП повышает риск развития микроскопического колита (пятикратно по сравнению с СИОЗС и статинами). Было установлено, что дисбиоз, обусловленный подавлением секреции соляной кислоты под влиянием ИПП, может негативно отразиться на функционировании кишечного барьера; данное негативное воздействие может усиливаться за счет побочных эффектов, связанных с применением НПВП.<sup>[67]</sup>

На основании результатов вышеуказанных исследований можно предположить, что одновременное применение ИПП может быть не полезно для пациентов, принимающих НПВП, поэтому существует вероятность, что КФД НПВП + ИПП также может не оказать благоприятного терапевтического воздействия.

## **Заключение**

Нестероидные противовоспалительные средства — наиболее широко применяемые лекарственные средства для купирования боли и воспаления. Безрецептурная доступность и высокая эффективность этих препаратов способствует их возрастающему применению. Тем не менее, у врачей возникает озабоченность в

отношении осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, в особенности НПВП-индуцированной гастропатии. Риск развития гастропатии еще более возрастает при условии длительного и ненадлежащего применения НПВП. Для того, чтобы снизить риск возникновения указанной гастропатии, необходима разработка рекомендаций по безопасному и эффективному применению НПВП. Консенсусная группа рекомендует врачам назначать НПВП только при наличии четких показаний. Сопутствующие факторы риска и профиль риска каждого конкретного пациента — важные параметры, которые следует учесть перед назначением НПВП. В дополнение, врачу следует принимать соответствующие меры для того, чтобы пациент получил всю необходимую информацию о безопасном использовании НПВП. Также рекомендуется проведение мониторинга каждого пациента в течение всего времени приема НПВП и применение гастропротекторных средств (предпочтительно из класса ИПП). Консенсусная группа также обращает внимание врача на необходимость учитывать историю болезни пациента, наличие у него клинических проявлений гастропатии до назначения НПВП, а также результаты доступных лабораторных исследований для своевременной диагностики и лечения НПВП-индуцированной гастропатии, а также на необходимость выработки клинических стратегий обеспечения безопасности пациентов, принимающих НПВП.

## Список литературы

1. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology International*. 2012;32(6):1491-1502. doi:10.1007/s00296-011-2263-6.

2. 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:SI31-9.
3. Koffeman AR, Valkhoff VE, Çelik S, et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *The British Journal of General Practice.* 2014;64(621).
4. Khan S, Mohammad A, O'Rourke KP. An audit of the frequency of proton pump inhibitor (PPI) prescription in rheumatoid arthritis (RA) patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Ir J Med Sci.* 2014 Dec;183(4):685-6.
5. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2012; 18 (18): 2147–2160.
6. Unified Clinical Protocol for Primary and Secondary Medical Care Peptic Ulcer of Stomach and Duodenum in Adults, Ukraine [ September, 2014]
7. Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnosis and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum [ 2014]
8. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. 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. *Am J Gastroenterol.* 2010 Dec;105(12):2533-49.
9. 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; 104:728 – 738
10. NICE Guidelines: Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. Доступ по ссылке <https://www.nice.org.uk/guidance/cg141> Последний доступ: 15 сентября 2016 г.
11. Unified Clinical Protocol for Primary Medical Care Dyspepsia, Ukraine [August,2012]
12. 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 [2008]. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Mar 1;29(5):481-96.
13. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327:749–54.
  14. Angel Lanas, Maarten Boers, Javier Nuevo. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:675–681.
  15. Garcí'a Rodrí'guez LA, Barreales Tolosa L (2007) Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 132:498–506.
  16. Moskowitz RW, Abramson SB, Berenbaum F, Simon LS, Hochberg M (2007) Coxibs and NSAIDs—is the air any clearer? Perspectives from the OARSI/International COX-2 Study Group Workshop 2007. *Osteoarthr Cartil* 15:849–856.
  17. Makris, U., Kohler, M., & Fraenkel, L. (2010). Adverse Effects (AEs) of Topical NSAIDs in Older Adults with Osteoarthritis (OA): a Systematic Review of the Literature. *The Journal of Rheumatology*, 37(6), 1236–1243.
  18. Castellsague, J., Riera-Guardia, N., Calingaert, B., Varas-Lorenzo, C., Fourrier-Reglat, A., Nicotra, F., ... Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. (2012). Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Safety*, 35(12), 1127–1146.
  19. Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS, Sharma A, Gandhi A, and Akku S. Amtolmetin: A Reappraisal of NSAID with Gastroprotection. *Arthritis*. 2016; 2016: 7103705.
  20. Munro HM, Walton SR, Malviya S, Merkel S, Voepel-Lewis T, Loder RT, Farley FA. Low-dose ketorolac improves analgesia and reduces morphine requirements following posterior spinal fusion in adolescents. *Can J Anaesth.* 2002 May;49(5):461-6.
  21. Fries JF, Williams CA, Bloch DA et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991; 91 : 213 – 22.

22. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115:787–96.
23. Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Dig Liver Dis.* 2000 Mar;32(2):138-51.
24. Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Nardo G et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol.* 2016 Feb 7; 22(5): 1877–1883.
25. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000 Nov 11;321(7270):1183-7.
26. Iijima K, Koike T, Ara N, Nakagawa K, Kondo Y, Uno K, Hatta W, Asano N, Imatani A, Shimosegawa T. Identification of a high-risk group for low-dose aspirin-induced gastropathy by measuring serum pepsinogen in *H. pylori*-infected subjects. *J Gastroenterol.* 2015 Mar;50(3):305-12
27. YeomansND, LanaisAI, TalleyNJ, ThomsonAB, DaneshjooR, ErikssonB, Appelman-EszczukS, LångströmG, NaesdalJ, SerranoP, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22:795–801.
28. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e004587.
29. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015 Apr 24;350:h1585.
30. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2006 Sep;26(9):1307-13.
31. Vonkeman HE, deLeest H, van deLaar M, et al. Assessment of Helicobacter pylori eradication in patients on NSAID treatment. *BMC Gastroenterology.* 2012; 12:133.
32. Kono Y, Okada H, Takenaka R, et al. Does Helicobacter pylori Exacerbate Gastric Mucosal Injury in Users of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs? A Multicenter, Retrospective, Case-Control Study. *Gut and Liver.* 2016;10(1):69-75.

33. Sokic-Milutinovic A, Krstic M, Rozer-Smolovic B, Alempijevic T. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal damage in patients starting NSAID therapy: 4 Months follow-up study. *Dig Dis Sci*. 2010 Oct;55(10):2887-92.
34. Den Hollander WJ, Kuipers EJ. Current pharmacotherapy options for gastritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Dec;13(18): 2625-3.
35. Lanasa A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa Á et al. Spanish Society of Rheumatology; Spanish Association of Gastroenterology; Spanish Society of Cardiology. Safe prescription recommendations for non-steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin*. 2014 Mar-Apr;10(2):68-84.
36. Warlé-van Herwaarden MF, Koffeman AR, Valkhoff VE, 't Jong GW, Kramers C, Sturkenboom MC, De Smet PA. 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):589-98.
37. 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 Nov;10(11 Pt 1):742-50.
38. Ray WA, Stein CM, Byrd V, Shorr R, Pichert JW, Gideon P et al; Educational program for physicians to reduce use of non-steroidal anti-inflammatory drugs among community-dwelling elderly persons: a randomized controlled trial. *Med Care*. 2001 May;39(5):425-35.
39. Sung-Hun Lee, Chang-Dong Han, Ick-Hwan Yang, and Chul-Won Ha. Prescription Pattern of NSAIDs and the Prevalence of NSAID-induced Gastrointestinal Risk Factors of Orthopaedic Patients in Clinical Practice in Korea. *J Korean Med Sci*. 2011 Apr; 26(4): 561–567.
40. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010 Sep;39(3):433-64.
41. van Soest EM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, Schade R, Molokhia M, Goldstein JL, Hernández-Díaz S, Trifirò G, Dieleman JP, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper

- gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1650-9.
42. Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, Liu Y, Hsieh WH, Doros G, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Cannon CP; Исследователи COGENT. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 12;67(14):1661-71.
43. GI Leontiadis, A Sreedharan, S Dorward, P Barton, B Delaney, CW Howden, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries.
44. Mo C, Sun G, Lu M-L, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015; 21(17): 5382–5392.
45. Scheiman JM, Behier EM, Loeffler KM, et al. Omeprazole ameliorates aspirin-induced gastroduodenal injury. *Dig Dis Sci* 1994; 39:97–103.
46. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Mar 12;338(11):727-34.
47. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs. lansoprazole. *ArchIntern Med* 2002; 162: 160 – 75.
48. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD002296.
49. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Sep 15;18(6):559-68.
50. Howden CW. Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy--potential advantages *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Dec;22 Suppl 3:25-30.
51. Castell D. Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Nov;6(14):2501-10.

52. Castell D, Bagin R, Goldlust B, Major J, Hepburn B. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jun 15;21(12):1467-74.
53. Yeomans N, Wilson I, Långström G, Hawkey C, Naesdal J, Walan A, Wiklund I. Quality of life in chronic NSAID users: a comparison of the effect of omeprazole and misoprostol. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(6):328-34.
54. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz Let al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine vs. Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 719 – 26.
55. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, Hawkey CJ. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Feb;12(2):135-40.
56. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Apr;24(2):121-32.
57. Natalie Schellack. An overview of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *S Afr Pharm J.* 2012 Vol 79 No 4.
58. Sugano K, Choi MG, Lin JT, Goto S, Okada Y, Kinoshita Y, Miwa H, Chiang CE, Chiba T, Hori M, Fukushima Y, Kim HS, Chang CY, Date M; LAVENDER Study Group. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut.* 2014 Jul;63(7):1061-8.
59. Scheiman JM, Lanas A, Veldhuyzen van Zanten S, Baldycheva I, Svedberg LE, Nagy P. Effect of esomeprazole on gastroduodenal erosions in patients at increased gastrointestinal risk treated with low-dose acetylsalicylic acid: a post-hoc analysis of the OBERON trial. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 1; 182:500-2.
60. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ.* 2004 Oct 23;329(7472):948.
61. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, Mann SG, Simon TJ, Sturrock RD, Russell RI: Famotidine for the prevention of gastric and

- duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1996, 334: 1435-1439.
62. Gigante A, Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin Drug Investig.* 2012 Apr 1;32(4):221-33.
63. Weinblatt, Michael E., Genovese, Mark C., Kivitz, Alan J., Bello, Alfonso E., Grahn, Efficacy, Safety And Tolerability Of HZT-501, Including Users Of Low-Dose Aspirin, A Single-Tablet Combination Of Ibuprofen-Famotidine: Results Of Two Phase 3 Trials. *Arthritis & Rheumatism*, Volume 62, November 2010 Abstract Supplement.
64. Sostek MB, Fort JG, Estborn L, Vikman K. Long-term safety of naproxen and esomeprazole magnesium fixed-dose combination: phase III study in patients at risk for NSAID-associated gastric ulcers. *Curr Med Res Opin.* 2011 Apr;27(4):847-54
65. Fujimori S, Hanada R, Hayashida M, Sakurai T, Ikushima I, Sakamoto C. Celecoxib Monotherapy Maintained Small Intestinal Mucosa Better Compared With Loxoprofen Plus Lansoprazole Treatment: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Mar;50(3):218-26.
66. Gwen MC Masclee, Vera E Valkhoff<sup>1</sup>, Eva MvanSoest, René Schade, Giampiero Mazzaglia, Mariam Molokhia, GianlucaTrifirò<sup>1</sup> *et al.* Cyclo-oxygenase-2 inhibitors or nonselective NSAIDs plus gastroprotective agents: what to prescribe in daily clinical practice? *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 July; 38(2): 178–189.
67. B. P. M. Verhaegh, F. de Vries, A. A. M. Masclee, A. Keshavarzian, A. de Boer, P. C. Souverein, M. J. Pierik *et al.* High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1004–1013.
68. Л. Б. Лазебник, В.Н. Дроздов, В. А. Ким. Эффективность фамотидина в профилактике НПВП-гастропатий. Результаты Российского многоцентрового исследования ЗАСЛОН-1 (Защита Слизистой Оболочки желудка от Нестероидных противовоспалительных препаратов), *Эксп. и клин. гастроэнт.*, 2009, 2, 3-9
69. Park SH, Cho CS, Lee OY, Jun JB, Lin SR, Zhou LY, et al. Comparison of Prevention of NSAID-Induces Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A randomised, multicenter , controlled trial - STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 Mar;40(2):148-55. doi: 10.3164/jcfn.40.148

## **Справка.**

Электронный поиск литературы осуществлялся по базам данных PubMed и MEDLINE. Стратегия поиска основывалась на сочетании Медицинских тематических заголовков (MeSH) и ключевых слов формата произвольного текста с использованием логических операторов («ИЛИ» и «И»). Использовались такие ключевые слова, как «нестероидные противовоспалительные препараты» (НПВП), «гастропатия», «гастрит», «язвы\*», «желудочное кровотечение», «осложнения со стороны желудка» и «гастропротекторные средства\*». Соответствующие данные опубликованных клинических исследований, описательных обзоров, систематических обзоров и метаанализов с участием человека, были собраны по сентябрь 2016 года включительно. Дополнительные фильтры в поиске не использовали. Дополнительно был проведен поиск литературы вручную, при этом были отобраны соответствующие статьи. Также рассматривались отдельные опубликованные международные и региональные руководства по клинической практике в отношении лечения осложнений со стороны ЖКТ.<sup>[6–12]</sup> Вся доступная литература и доказательства были включены в утверждения консенсуса, обсуждены на совещании и классифицированы с учетом уровня доказательств.

