

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра общей врачебной практики

Н.Н. Силивончик, Г.Д. Ситник

**ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРИЕМОМ
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
СРЕДСТВ**

Минск, БелМАПО
2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра общей врачебной практики

Н.Н. Силивончик, Г.Д. Ситник

**ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРИЕМОМ
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
СРЕДСТВ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2022

УДК 616.33/.34:615.276(075.9)

ББК 54.13я73

С 36

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 9 от 29.12.2021

Авторы:

Силивончик Н.Н., профессор кафедры общей врачебной практики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор

Ситник Г.Д., доцент кафедры общей врачебной практики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Сидорович Э.К., доцент кафедры нервных и нейрохирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

Малаева Е.Г., заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент

Силивончик Н.Н.

С 36

Поражения желудочно-кишечного тракта, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных средств : учеб.-метод. пособие / Н. Н. Силивончик, Г. Д. Ситник. – Минск : БелМАПО, 2022. – 31 с.

ISBN 978-985-584-744-2

Учебно-методическое пособие содержит сведения о механизмах развития поражений желудочно-кишечного тракта, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных средств и ацетилсалициловой кислоты, клинико-эндоскопических проявлениях, методах лечения и профилактики.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Общая врачебная практика»; повышения квалификации для врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-гастроэнтерологов, врачей-ревматологов, врачей-кардиологов, врачей-неврологов, врачей-хирургов, врачей-эндоскопистов, а также иных образовательных программ переподготовки и повышения квалификации, предполагающих изучение слушателями вопросов, связанных с лечением нестероидными противовоспалительными средствами и ацетилсалициловой кислотой. Учебное издание может быть использовано клиническими ординаторами и врачами-интернами.

УДК 616.33/.34:615.276(075.9)

ББК 54.13я73

ISBN 978-985-584-744-2

© Н. Н. Силивончик, Г. Д. Ситник, 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Общая оценка риска гастроинтестинальных нарушений, ассоциированных с приемом НПВП	5
Патофизиология поражений желудочно-кишечного тракта, индуцируемых НПВС/АСК	6
Классификация нестероидных противовоспалительных средств	8
Общая оценка риска гастроинтестинальных нарушений, ассоциированных с приемом НПВП	9
Трансдермальное применение НПВС	14
Менеджмент НПВС-гастропатии	18
Поражения других отделов желудочно-кишечного тракта	21
Заключение	26
Литература	27

АГ	артериальная гипертензия
АСК	ацетилсалициловая кислота
ГКС	глюкокортикостероиды
95% ДИ	95% доверительный интервал
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИИ	ишемический инсульт
ИМ	инфаркт миокарда
ИПП	ингибиторы протонной помпы
ЛИПП	лекарственно-индуцированные поражения пищевода
ЛС	лекарственные средства
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ПГ	простагландины
СИОЗС	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
тНПВС	традиционные НПВС
ЦОГ	циклооксигеназа
ПГ12	простагландин I2 (простациклин)
СН	сердечная недостаточность
ТхА2	тромбоксан
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
OR	отношение шансов

ОБЩАЯ ОЦЕНКА РИСКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРИЕМОМ НПВП

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и ацетилсалициловая кислота (АСК) широко используются для лечения боли, лихорадки и воспалительных заболеваний. При всей несомненной терапевтической выгоде НПВС и АСК индуцируют изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые через свои проявления и осложнения оказывают заметное влияние на здоровье людей. По данным F.K. Chan и D.Y. Graham среди постоянных потребителей НПВС 25% имеют желудочно-кишечные побочные эффекты [17]. Наиболее хорошо известны поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, которые в целом определяются термином «НПВС-гастропатия»; после *Helicobacter pylori* (H. pylori) НПВС/АСК являются вторым по частоте этиологическим фактором язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Термин «НПВС-гастропатия» был впервые предложен в S.H. Roth еще в 1981 г. [39] и в настоящее время общепринят. При использовании «классических» или «традиционных» НПВП (тНПВС) примерно у 1% пациентов в течение года развиваются серьезные гастродуоденальные осложнения – кровотечения или перфорации язвы, у 15-25% длительно принимающих НПВС выявляются язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, что приводит к большим дополнительным материальным затратам по профилактике, выявлению и лечению неблагоприятных последствий [17]. Поражения других отделов ЖКТ – пищевода, кишечника – обсуждаются реже, однако также занимают важное место в клинической практике.

Проблеме НПВС в нашей стране уделяется большое внимание. Исследования, проведенные группой под руководством профессора С.И. Пиманова (Витебск), показали, что желудочные осложнения развиваются у 30,5% пациентов, регулярно принимающих НПВС [1]. Еще ранее Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены методические рекомендации «Острые язвы желудка у критически больных пациентов (стрессовые язвы). Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатия. Диагностика, лечение, профилактика» (2 апреля 2001 г., рег. № 37-0101; автор – Н.Н. Силивончик).

В последние годы были установлены негативные кардиоваскулярные эффекты НПВС, так что проблема безопасного их применения стала мультидисциплинарной (ревматология – гастроэнтерология – кардиология) и одной из наиболее актуальных в современной клинической медицине. Европейское медицинское агенство (ЕМА) инициировало исследование сравнительной га-

строинтестинальной и кардиоваскулярной безопасности НПВС, тем самым признав важность проблемы для общественного здравоохранения. Европейская комиссия в целях получения надежных доказательств безопасности НПВС профинансировала независимые эпидемиологические исследования по оценке желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВС. Впоследствии в Erasmus University Medical Center (Роттердам, Нидерланды) был создан проект (SOS), направленный на оценку и сравнение риска сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных событий на фоне приема НПВС. Полученные в результате выполнения проекта данные являются ориентиром для оценки баланса желудочно-кишечного и сердечно-сосудистого рисков НПВС и используются в принятии решений ЕМА [9, 15, 21].

Основные положения в данной области могут быть сформулированы следующим образом:

- эффекты НПВС - анальгетический, противовоспалительный, антипиретический - уникальны и не имеют реальной альтернативы;
- АСК является доказанным антитромбоцитарным фактором – постоянное применение низких доз АСК приносит положительный эффект с высоким уровнем доказательности в отношении кардиоваскулярных осложнений;
- НПВС/АСК применяются и будут применяться;
- сегодня акценты смещены в сторону безопасности;
- потенциальную опасность НПВС/АСК нужно понимать и стремиться оптимизировать лечение.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ИНДУЦИРУЕМЫХ НПВС/АСК

Этапы поражения

- Во время всасывания НПВС/АСК (при введении через рот или прямую кишку).
- Вследствие системного воздействия после всасывания ЛС.
- После экскреции печенью при попадании ЛС с желчью в кишечник.
- При повторном попадании ЛС в желудок вследствие дуодено-гастрального рефлюкса.
- При повторном попадании большинства НПВС (кроме сулиндака) в кишечник в процессе энтеро-гепатической циркуляции.

Возможная локализация поражения

- Пищевод
- Желудок

- Тонкая кишка
- Толстая кишка

Желудок – наиболее частая и типичная локализация поражения под влиянием НПВС.

Механизмы поражения

Фармакологические эффекты НПВС (противовоспалительный, жаропонижающий и болеутоляющий) как и побочные считаются главным образом результатом ингибирования синтеза простагландинов через ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ).

ЦОГ – фермент, регулирующий биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простагландин I₂ (PGI₂) и тромбоксан (TxA₂). Идентифицированы две основные изоформы ЦОГ - ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей (гастроинтестинальная слизистая, тромбоциты, почки), относится к категории «конститутивных» («структурных») ферментов, регулирующих физиологические эффекты. Уровень ЦОГ-2 существенно увеличивается на фоне развития воспаления.

Положительные терапевтические эффекты НПВС связываются с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как неблагоприятные - с ингибированием ЦОГ-1, которая регулирует физиологические процессы – цитопротекцию, активацию тромбоцитов, функцию почек. В ЖКТ цитопротекция посредством простагландинов обеспечивает поддержание эффективности защитного барьера слизистых оболочек от вредных факторов.

Эффекты простагландинов в желудочно-кишечном тракте

Преэпителиальные

- Стимуляция секреции бикарбонатов
- Стимуляция секреции слизи
- Предупреждение разрывов слизистого барьера

Эпителиальные

- Ускорение клеточной пролиферации
- Стимуляция процессов клеточного транспорта ионов
- Стимуляция продукции цАМФ
- Стимуляция образования поверхностно активных фосфолипидов
- Поддержка сульфгидрильных компонентов слизистых
- Стабилизация клеточных лизосом
- Стабилизация клеточных мембран

Постэпителиальные

Регуляция кровотока

Ингибирование ЦОГ-1 через снижение синтеза простагландинов приводит к ослаблению защитного барьера слизистых оболочек ЖКТ и рассматривается в качестве основного механизма повреждения ЖКТ под влиянием НПВС.

Дополнительным фактором является местное повреждающее воздействие НПВС и АСК, которое связывают с присущими им свойствами кислот. Попадая в просвет желудка, НПВС мигрируют в слизистую оболочку, где диссоциируют и повреждают эпителий.

Все препараты подавляют активность обеих изоформ ЦОГ, хотя не в одинаковой степени. После признания существования хотя бы двух изоферментов ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) были разработаны селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы), которые в целом имеют меньший риск неблагоприятных последствий для ЖКТ по сравнению с традиционными НПВС (тНПВС).

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Хотя существует классификация НПВС по химическому строению, в последнее время в качестве главного классификационного признака используется селективность в отношении ЦОГ-2.

Неселективные или традиционные НПВС (тНПВС):

ацеклофенак, АСК, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам, набуметон, напроксен, нимесулид, пироксикам, сулиндак

ЦОГ-2 селективные НПВС (коксибы):

вальдекоксиб, целекоксиб, эторикоксиб

Основное преимущество ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с тНПВС – менее высокая токсичность в отношении ЖКТ. Вместе с тем использование коксибов полностью не исключает возможность развития НПВС-индуцированных тяжелых гастроинтестинальных осложнений – кровотечений и перфораций.

Относительно безопасности НПВС и рисков гастроинтестинальных осложнений выполнено огромное число исследований. Согласно данным большинства из них наименее токсичными препаратами среди неселективных НПВС ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 являются ацеклофенак, ибупрофен, дикло-

фенак и наиболее токсичными – кеторолак, кетопрофен и индометацин. На рис. представлены результат оценки рисков побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ, полученных в ходе выполнения проекта SOS [21].

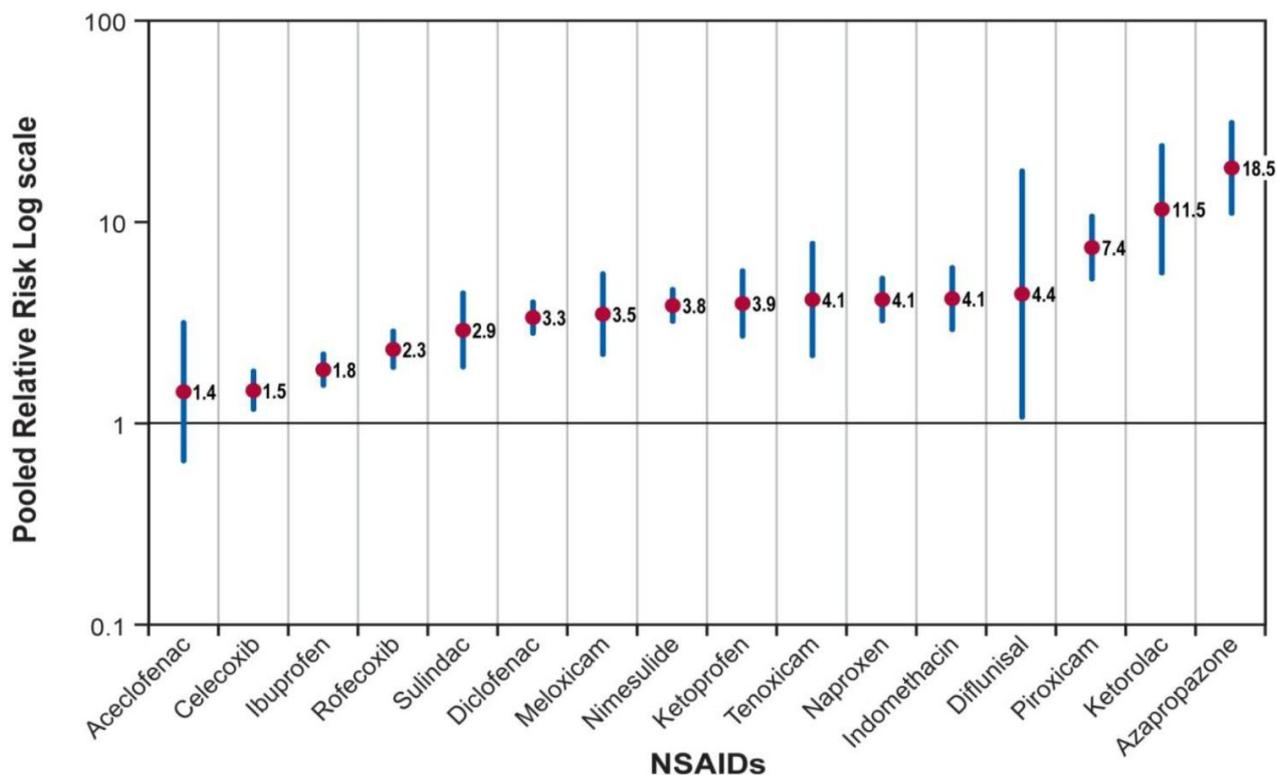


Рис. Риск НПВС-гастропатии отдельных НПВС (проект SOS, данные метаанализов) [21]

ОБЩАЯ ОЦЕНКА РИСКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРИЕМОМ НПВП

При назначении пациенту НПВС/АСК врач с учетом всех обстоятельств должен выявить факторы риска и оценить суммарную степень риска гастроинтестинальных нарушений.

К настоящему времени проведены исследования, создан ряд национальных и международных согласительных документов по оценке и стратификации факторов риска НПВС-гастропатии, однако единое мнение отсутствует.

Наиболее обсуждаемые факторы риска

Наличие в анамнезе осложненной или неосложненной язвы

Рассматривается как наиболее значимый фактор риска, особенно при недавнем осложнении.

Пожилый возраст

После 60 лет отношение шансов (OR) развития осложнений составляет 5,52 (95% ДИ 4,63-6,60), при том, что у более молодых OR 1,65 (95% ДИ 1,08-2,53) [23]. У стариков, особенно женщин, НПВС-гастропатия чаще по сравнению с молодыми протекает латентно и сопровождается угрожающими жизни осложнениями (кровотечение, перфорация).

Причины:

- снижение способности слизистой оболочки к регенерации;
- замедление выведения НПВС;
- снижение уровня здоровья и наличие сопутствующих заболеваний;
- прием больших относительно массы тела доз НПВС;
- одновременный прием других ЛС

Селективность НПВС в отношении фермента ЦОГ-2

Длительность приема НПВС

Риск развития эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки выше в первые недели и месяцы использования НПВС и уменьшается по мере увеличения длительности приема:

- в первый месяц приема OR = 8,00 (95% ДИ 6,37-10,06),
- в период 1-3 месяца приема OR = 3,31 (95% ДИ 2,27-4,82),
- после 3-х месяцев приема OR = 1,92 (95% ДИ 1,19-3,13) [23].

Механизм этого явления связывают с адаптацией слизистой оболочки к НПВС/АСК

Высокие дозы НПВС

По данным ряда исследований риск при приеме высоких доз в среднем в 2-3 раза выше по сравнению с низкими.

Высокие дозы НПВП

Дозы НПВП, превышающие указанные в таблице 1 средние дозы, рассматриваются как высокие, вместе с тем и низкие дозы НПВС имеют определенный риск (таблица 2).

Таблица 1. Средние дозы НПВП

Лекарственные средства	Средние дозы (внутри)
Диклофенак	20 мг 3 раза/сут., 75 мг 2 раза/сут.
Ибупрофен	1200-2300 мг/сут.
Индометацин	75-200 мг/сут.
Кетопрофен	100-300 мг/сут.
Напроксен	250-500 мг 2 раза/сут.
Сулиндак	150-200 мг 2 раза/сут.

НПВС с высоким анальгезирующим эффектом в дозах с низкой противовоспалительной активностью (например, ибупрофен) обладают меньшим ulcerогенным эффектом, чем НПВС, адекватный анальгетический эффект которых проявляется в высоких противовоспалительных дозах (например, пироксикам). Между тем полная противовоспалительная доза ибупрофена (2,4 г/сут.) характеризуется риском, сопоставимым с риском других НПВС [17].

Таблица 2. Риск низких доз ацетилсалициловой кислоты

Дозы АСК	Риск гастропатии
75 мг	× 2,3
150 мг	× 3,2
375 мг	× 3,9
1200 мг	× 6,4

Употребление одновременно двух и более НПВС

Совместный прием НПВС/АСК с любым из следующих ЛС: антикоагулянтами (прямыми и непрямыми, в том числе новыми - дабигатраном, ривароксабаном), антитромбоцитарными ЛС – клопидогрелем, тиклопидином, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Механизм повреждающего действия СИОЗС изучен недостаточно - предполагается их способность за счет ослабления антиоксидантных систем.

Курение

Употребление алкоголя

Тяжелое сопутствующее заболевание.

Инфекция *Helicobacter pylori*

Оценка роли инфекции *H. pylori* у лиц, принимающих НПВП/АСК, остается сложной и неоднозначной.

В 2016 г. состоялся очередной (V) Маастрихт/Флорентийский Консенсус по менеджменту инфекции *H. pylori*, одно из положений которого посвящено оценке риска приема НПВП/АСК у инфицированных пациентов [33]:

Прием аспирина и НПВС повышает риск язвы у инфицированных *H. pylori* субъектов. АСК, другие антитромбоцитарные ЛС, кумарины, новые оральные антикоагулянты повышают риск кровотечения у пациентов с пептической язвой (*уровень доказательности высокий, степень рекомендаций сильная*).

НПВС, АСК и *H. pylori* – независимые факторы пептической язвы и язвенных осложнений. Эрадикация *H. pylori* ассоциируется с уменьшением частоты пептической язвы у новых, но не хронических потребителей НПВС. Данные об эффекте *H. pylori* в отношении риска пептической язвы или язвенных кровотечений у потребителей низких доз АСК противоречивые.

Стратификация факторов риска

При назначении пациенту НПВС врач с учетом всех обстоятельств должен оценить степень риска гастроинтестинальных нарушений. В различных согласительных документах предложены системы суммарной оценки риска у пациентов. В таблице 3 приводим градацию рисков, предложенную F. K. L. Chan, D. Y. Graham (2004) [17].

Таблица 3. Градация риска НПВС-гастропатии

Группы риск	Характеристика
Низкий риск	Отсутствие факторов риска
Умеренный риск	1 или 2 фактора риска (старший возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, прием высоких доз или нескольких НПВС, сопутствующий прием низких доз АСК или других антиагрегационных ЛС, ГКС или варфарина)
Высокий риск	3 и более факторов риска или сопутствующий прием АСК, ГКС или варфарина
Очень высокий риск	Осложнения язвы в анамнезе (особенно недавнем)

Комментарии

1. Не выявлена четкая связь между способом введения НПВС и частотой побочных явлений: свечи, инъекции, таблетки с кишечнорастворимым покрытием, быстрорастворимые, ретардные и забуференные формы, pro-drugs (набутон, сулиндак) позволяют избежать только симптоматических побочных эффектов, но существенно не снижают риск эрозивно-язвенных изменений и не оказывают заметного влияния на скорость их заживления на фоне противоязвенной терапии; есть наблюдения, что НПВС в виде ректальных свечей вызывали даже больше осложнений, чем при пероральном приеме (возможно, это объясняется применением ректальных свечей в группе больных с более высокой степенью риска). Определенное преимущество имеют инъекционные формы благодаря быстрому эффекту при меньших дозах и быстрорастворимые формы за счет быстрого всасывания и снижения местного эффекта на эпителий.

2. Забуференные и кишечнорастворимые формы аспирина не уменьшают риск верхних гастроинтестинальных кровотечений.

Оценка баланса между гастроинтестинальными и кардиоваскулярным рисками

При назначении НПВС приходится учитывать не только риск поражения ЖКТ, но и кардиоваскулярный риск, который ассоциируется с тремя группами осложнений: 1) тромботические, 2) дестабилизация артериальной гипертензии (АГ) и 3) недостаточности кровообращения [7, 9, 15, 20, 39].

Тромботические осложнения

Обоснованием является антагонистическое воздействие двух продуктов ЦОГ – тромбоксана (ТхА2) и PGI₂. Как известно, подавление ЦОГ-1 обеспечивает снижение присутствующего в тромбоцитах тромбоксана (ТхА2) и их агрегационных свойств. Напротив, подавление ЦОГ-2 приводит к снижению PGI₂ (простаглицлина) в эндотелии сосудов и его дисфункции. Возникающий под влиянием НПВС (в большей степени селективных ЦОГ-2) дисбаланс PGI₂/ТхА2 при неблагоприятных обстоятельствах (наличие стандартных факторов кардиоваскулярного риска) потенциально может приводить к усилению активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования. Свойство аспирина в низких дозах подавлять тромбоксан (ТхА2) используется для профилактики кардиоваскулярных осложнений; из НПВС наименьший кардиоваскулярный риск отмечен у напроксена.

Дестабилизация АГ

Обсуждается влияние НПВС в связи с ЦОГ-1/ЦОГ-2- зависимым синтезом ПГ, которые через ряд механизмов играют важную роль физиологической регуляции сосудистого тонуса и функции почек.

Дестабилизация недостаточности кровообращения.

Патогенез связывают со способностью НПВС влиять на функцию почек, вызывая задержку натрия и воды, а также повышать тонус периферических сосудов с нарастанием постнагрузки.

Опасные кардиоваскулярные осложнения на фоне НПВС возникают чаще, чем угрожающие жизни осложнения со стороны ЖКТ, и являются класс-специфической особенностью данной группы препаратов. Расчет риска кардиоваскулярных осложнений должен проводиться аналогично расчету риска гастроинтестинальных.

В отчете по проекту SOS представлена суммарная оценка гастроинтестинального и кардиоваскулярного рисков (осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности - СН, инфаркт

миокарда – ИМ, ишемический инсульт – ИИ) различных НПВС, которая позволяет выбрать НПВС у конкретного пациента с его индивидуальными особенностями (таблица 4)

Таблица 4. Риски гастроинтестинальных и кардиоваскулярных рисков отдельных НПВС [21]

НПВС	Исследования случай-контроль				Метаанализы			
	ЖКТ	СН	ИМ	ИИ	ЖКТ	СН	ИМ	ИИ
Ацеклофенак	1,2	1,0	1,0	1,2	1,4	-	-	-
Целекоксиб	1,1	1,0	1,2	1,0	1,5	-	1,1	-
Диклофенак	3,2	1,2	1,3	1,3	3,3	-	1,4	1,2
Эторикоксиб	3,1	1,7	1,3	1,1	-	-	2,0	-
Этодолак	-	-	-	-	-	-	1,6	-
Ибупрофен	1,5	1,2	1,2	1,2	1,8	-	1,1	1,1
Индометацин	3,0	1,6	1,5	1,2	4,1	-	1,4	-
Кетопрофен	2,5	1,0	1,1	0,9	3,0	-	-	-
Кеторолак	6,5	1,9	2,1	1,5	11,5	-	-	-
Лорноксикам	4,1	-	1,1	-	-	-	-	-
Мелоксикам	3,1	1,0	1,2	1,0	3,5	-	3,3	-
Набуметон	-	1,5	1,1	-	-	-	-	-
Напроксен	2,9	1,2	1,2	1,1	4,1	-	1,1	1,1
Нимесулид	1,2	1,2	1,2	1,1	3,8	-	-	-
Пироксикам	4,1	1,3	1,2	1,1	7,4	-	-	-
Сулиндак	-	-	-	-	2,9	-	-	-
Теноксикам	2,9	-	1,0	-	4,1	-	-	-

ТРАНСДЕРМАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НПВС

Оказалось, что традиционные НПВС (ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, пироксикам) обладают совокупностью свойств, позволяющих в достаточной мере проникать через кожные покровы в подлежащие ткани [14, 16]. Трансдермальное применение НПВС имеет терапевтической целью местное высвобождение активного вещества: концентрируясь в патологическом очаге, НПВС через свои фармакологические эффекты – ингибирование циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2 с уменьшением продукции простагландинов - обеспечивают снижение интенсивности воспаления и болевого синдрома. Для реализации этого эффекта нет необходимости в присутствии фармакологически активного вещества в системном кровото-

ке. Пероральные НПВС попадают в точку приложения только после поступления ЛС в системный кровоток и для проявления достаточного местного действия они должны достичь относительно высоких системных уровней, которые могут привести к серьезным системным побочным реакциям. При местном применении НПВС для ингибирования ЦОГ-2 их концентрация в тканях достигает достаточно высоких значений, при этом концентрация в плазме крови составляет, как правило, менее 5% таковой при пероральном приеме [14, 16]. Получены данные и обосновано положение, что доставка НПВС через кожу в подкожные отделы, по крайней мере, столь же эффективна с терапевтической точки зрения, как пероральное применение [14, 16, 27].

Существует ряд лекарственных форм НПВС для трансдермального применения – мази, гели, пены, кремы, спреи, пластыри.

НПВС в виде локальных форм применяются при умеренно выраженных и слабых болях, связанных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, воспалением или повреждением мягких тканей в качестве самостоятельного средства или дополнения к пероральному приему, а также при наличии противопоказаний для их системного применения. Показаниями для применения трансдермальных форм являются остеоартроз (остеоартрит), артриты, дорсопатии, заболевания околосуставных мягких тканей (тендиниты, бурситы), травмы (ушибы, растяжения, вывихи), в том числе спортивные, послеоперационные боли.

Полученные доказательства эффективности локальных (трансдермальных) форм НПВС стали основанием для включения их в ряд национальных и международных согласительных документов по применению НПВС в лечении остеоартрита (таблица 5).

Таблица 5. Положения и рекомендации национальных и международных руководств по применению трансдермальных форм НПВС

Национальные и международные согласительные документы [литературные источники]	Положения и рекомендации
Европейские рекомендации (ESCEO) 2014 г. по лечению пациентов с остеоартритом [14]	Первым препаратом должен быть парацетамол Наружные НПВС могут быть дополнительно назначены для более эффективной анальгезии с учетом их кратковременного симптоматического эффекта

<p>Национальные и международные согласительные документы [литературные источники]</p>	<p>Положения и рекомендации</p>
<p>Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) в клинической практике (Российская федерация, 2015) [2]</p>	<p>Применение локальных форм НПВС следует рассматривать как важный и самостоятельный элемент анальгетической терапии. Эффективность локальных форм НПВС не вызывает сомнения. Локальные формы НПВП в отличие от системного применения этих препаратов практически не вызывают класс-специфических осложнений со стороны ЖКБ, ССС и почек и могут назначаться даже пациентам с выраженной коморбидной патологией. Локальные формы НПВС обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью</p>
<p>Федеральные клинические рекомендации (Российская Федерация) 2013 года по диагностике и лечению остеоартроза [4]</p>	<p>Локальные НПВС оказывают достаточный анальгетический эффект при остеоартрозе коленных суставов и суставов кистей, обладают хорошей переносимостью, но должны применяться в течение 2 недель с последующим перерывом, поскольку эффективность при более длительном приеме снижается. Для уменьшения боли при остеоартрозе коленных и суставов кистей, не купирующейся приемом парацетамола, или при нежелании больного принимать НПВС внутрь рекомендуются трансдермальные (локальные) формы НПВС (А)</p>
<p>Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (Великобритания) (NICE), Клиническое руководство [37]</p>	<p>При остеоартрите парацетамол и/или топические НПВС следует рассматривать как преимущественные по сравнению с оральными формами НПВС</p>

Так как локальные НПВС в системный кровоток поступают в низких дозах, в отличие от НПВС системного (перорального и парентерального) применения практически не вызывают класс-специфических осложнений со стороны ЖКТ, ССС и почек.

Особый интерес к этой проблеме связан, прежде всего, с тем, что пациенты, особенно пожилого возраста, часто принимают другие ЛС, так что можно ожидать развития нежелательных лекарственных взаимодействий. Применение локальных форм НПВП возможно в различном возрасте, при наличии сопутствующей патологии, а в случае проведения комбинированной терапии с системными НПВС существует возможность снижения их дозы, принимаемой внутрь или парентерально.

Клинические особенности НПВС-гастропатии

- НПВС-гастропатия может проявляться рядом клинических симптомов, которые в целом соответствуют желудочной диспепсии (боль или дискомфорт в верхней части живота).

- Симптомы слабо коррелируют с истинной тяжестью поражения: так, у 40% больных с эрозиями отсутствуют клинические симптомы, а у 50% больных с их наличием при эндоскопии не обнаруживается патологических изменений.

- Наблюдается слабая корреляция клинических и эндоскопических данных: можно сказать, что НПВС-гастропатия - в значительной степени феномен эндоскопический.

- Симптомы диспепсии в большей степени определяются местным (контактным) действием НПВС.

- Язвы резистентны к лечению (особенно при больших размерах).

- Отмечается большая частота осложнений – кровотечений и прободений, которые являются наиболее клинически значимыми проявлениями НПВС-гастропатии.

- Во всех возрастных группах, особенно старших, частота кровотечений превышает частоту болевого синдрома при НПВС-гастропатии.

Наибольшая выраженность изменений слизистой и вероятность развития эрозий и язв возникает в первый месяц применения НПВС. Микроскопические изменения слизистой оболочки заметны уже через несколько минут после приема НПВС, однако в любой период применения НПВС риск осложнений не исчезает.

Заживление повреждений может наступить при продолжении приема НПВС («желудочная адаптация»), особенно у молодых лиц; процесс заживления происходит быстрее, если больной воздерживается от приема НПВС 1-2 дня в неделю.

Эндоскопические характеристики

Индукцированное приемом НПВС и/или АСК изменения желудка и двенадцатиперстной кишки характеризуются субэпителиальными геморрагическими и эрозивно-язвенными поражениями.

Эрозивно-язвенные изменения имеют определенное своеобразие: более часто локализуются в антральном отделе желудка, эндоскопическая картина более соответствует «острой язве» – небольшая неглубокая язва, которая может заживать без рубца.

F. L. Lanza и соавт. (1990) предложили эндоскопическую оценку выраженности НПВС-гастропатии (эрозивно-язвенная шкала), которая дает ориентировочное представление о степени поражения слизистой оболочки желудка (таблица 6).

Таблица 6. Количественная шкала оценки повреждений желудка F.L. Lanza и соавт. [30]

Степень Lanza	Повреждение
0	Нет изменений
1	Единичные эрозии
2	2-9 эрозий
3	10 и более эрозий
4	Язва

МЕНЕДЖМЕНТ НПВС-ГАСТРОПАТИИ

Оптимизация лечения НПВС

- Информировать пациента о риске НПВС/АСК
- В случаях, когда имеет значение преимущественно анальгезирующий, а не противовоспалительный эффект, возможно использовать парацетамол: парацетамол не угнетает ЦОГ в слизистой оболочке ЖКТ и потому не вызывает гастропатию. Назначать НПВС с наилучшим профилем безопасности
- При наличии факторов риска – профилактически принимать ИПП.

Формулировка диагноза

МКБ-10 предполагает включение в диагноз при наличии поражений ЖКТ (без осложнений, при осложнениях) указания на их связь с НПВС.

МКБ-10

Осложнения терапевтических и хирургических вмешательств (Y40-Y84)

Лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества, являющиеся причиной неблагоприятных реакций при терапевтическом применении (Y40-Y45)

▪ Y45 Анальгетирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства

Y45.1 Салицилаты

Y45.2 Производные пропионовой кислоты

Y45.3 Другие нестероидные противовоспалительные средства [NSAID]

Y45.5 Противоревматические средства

Y45.8 Другие анальгетирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства

Y45.9 Анальгетирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства неуточненные

Коррекция лечения НПВС при появлении желудочных осложнений

- Рассмотрение вопроса о необходимости дальнейшего приема НПВС.
- При невозможности полного отказа от применения НПВС рассмотреть следующие возможные подходы:

максимальное уменьшение суточной дозы;

использование парацетамола;

использование наименее токсичных НПВС;

назначение более высоко ЦОГ-2-селективных препаратов;

переход на парентеральные формы, который оправдан тем, что обеспечивает более быстрый анальгезирующий эффект при невысоких дозах.

Терапия НПВС-гастропатии

Таблица 7. Программы лекарственной терапии НПВС-гастропатии

Характер патологии	Варианты лечения
Желудочная диспепсия (пациент не обследован)	Эмпирическое лечение <ul style="list-style-type: none">• Блокаторы H₂-гистаминорецепторов:

Характер патологии	Варианты лечения
	<p>Ранитидин 150 мг 2 раза/сутки Фамотидин 20 мг 2 раза/сутки</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИПП: <p>Омепразол 20 мг 1-2 раз/сутки утром Лансопрозол 30 мг 1-2 раз/сутки Пантопрозол 40 мг 1-2 раз/сутки Рабепразол 20 мг 1-2 раз/сутки Эзомепразол 20 мг 1-2 раз в сутки</p> <p>Продолжительность лечения индивидуальна</p>
<p>Желудочная диспепсия (пациент обследован)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Блокаторы H₂-гистаминорецепторов: <p>Ранитидин 150 мг 2 раза/сутки Фамотидин 20 мг 2 раза/сутки</p> • ИПП: <p>Омепразол 20 мг 1 раз/сутки утром Лансопрозол 30 мг 1 раз/сутки Пантопрозол 40 мг 1 раз/сутки Рабепразол 20 мг 1 раз/сутки Эзомепразол 20 мг 1 раз в сутки</p> <p>Продолжительность лечения индивидуальна</p>
<p>Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки А. Больной прекратил прием НПВП</p>	<p>ИПП:</p> <p>Омепразол 20 мг 2 раза/сутки Лансопрозол 30 мг 2 раза/сутки Пантопрозол 40 мг 2 раза/сутки Рабепразол 20 мг 2 раза/сутки Эзомепразол 20 мг 2 раза/сутки</p> <p>Продолжительность лечения: язва желудка – 8-10 недель, язва двенадцатиперстной кишки – 4-6 недель</p>
<p>Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки Б. Больной продолжает прием НПВП</p>	<p>ИПП:</p> <p>Омепразол 20 мг 2 раза/сутки Лансопрозол 30 мг 2 раза/сутки Пантопрозол 40 мг 2 раза/сутки Рабепразол 20 мг 2 раза/сутки Эзомепразол 20 мг 2 раза/сутки</p> <p>Продолжительность лечения: язва желудка – 8-10 недель, язва двенадцатиперстной кишки – 4-6 недель</p>

Профилактика НПВС-гастропатии

«Лучший способ профилактики – избежать назначения НПВС» (Chan F.K., Graham D.Y., 2004).

Выполнить эту рекомендацию возможно далеко не всегда, и принципами профилактики являются:

- оценка риска поражения ЖКТ, ассоциированного с приемом НПВС/АСК;
- максимально, насколько это возможно, оптимизация лечения НПВС;
- применение ИПП (в течение всего периода приема НПВС);
- применение эупатиллина (ЛС, обладающее цитопротективными свойствами)

Тактика в отношении *H. pylori* у лиц, принимающих НПВС/АСК

Вопросы эрадикационной терапии у инфицированных *H. pylori* у потребителей НПВС/АСК в V Маастрихт/Флорентийский Консенсус по менеджменту инфекции *H. pylori* (2016) представлены в одном из положений:

Тестирование на *H. pylori* следует проводить у потребителей НПВП и АСК с анамнезом пептической язвы или язвенного кровотечения (*уровень доказательности средний, степень рекомендаций высокая*).

Пациенты имеют наиболее высокий риск верхнего гастроинтестинального кровотечения в случаях лечения НПВС или АСК. В отдельных исследованиях показано, что эрадикация *H. pylori* снижает, но не устраняет риск, и сопутствующая терапия ИПП необходима для снижения риска гастроинтестинальных кровотечений. Таким образом, лечение ИПП является обязательным для тех, кто получает НПВС или даже низкие дозы АСК после язвенного кровотечения и эрадикации *H. pylori*.

ПОРАЖЕНИЯ ДРУГИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Поражения пищевода, тонкой и толстой кишки диагностируются реже, однако в настоящее время им придается очень большое значение. Это значение особенно возросло с появлением методов эндоскопической визуализации тонкой кишки, прежде всего капсульной эндоскопии. При систематических исследованиях выявились частые поражения тонкой кишки – эрозии и язвы. Контролируемые исследования в этой области отсутствуют, в основном исследования представлены описаниями и систематизацией клинических случаев.

Пищевод

НПВС и АСА относятся к числу ЛС, вызывающих лекарственно-индуцированные поражения пищевода (ЛИПП). У большинства пациентов обычно наблюдаются самоограничивающиеся симптомы. Однако отсутствие осведомленности о ЛИПП может привести к стойким воздействиям ЛС, неправильному диагнозу, тяжелым осложнениям, ненужным исследованиям.

Главный механизм – продолжительный контакт слизистой оболочки пищевода с ЛС.

Факторы, способствующие развитию ЛИПП [27]

Зависящие от пациента

- Лежачее положение пациента после проглатывания ЛС
- Недостаточный прием жидкости с ЛС
- Сниженная продукция слюны
- Пролонгированный контакт ЛС со слизистой оболочкой
- Пищеводные расстройства (например, сужение пищевода)
- Компрессия пищевода за счет расширенного левого предсердия при пороках митрального клапана
- НПВС/АСК как и бисфосфонаты чаще вызывают ЛИПП у лиц старшего возраста.

Зависящие от ЛС

- Высокая концентрация
- рН
- Медленно высвобождающиеся формы
- Большой размер таблеток и капсул
- Капсулы (чаще по сравнению с таблетками вызывают ЛИПП)
- Желатиновые капсулы: гигроскопичны и могут стать липкими, задерживаться на слизистой оболочке пищевода и замедлять транзит ЛС

Из группы НПВС/АСК чаще вызывают ЛИПП АСК, ибупрофен, напроксен. [42].

По данным M.S. Dağ и соавт. (2014) причинами ЛИПП у 85,5% пациентов было недостаточное количество воды при приеме ЛС, прием ЛС в лежачем положении [18].

Формы поражения пищевода

Клинические проявления. ЛИПП характеризуются дисфагией, одинофагией (боль при прохождении пищи по пищеводу) и загрудинной болью. Дисфагия возникает через несколько часов или дней после приема внутрь ЛС. Пациент может сообщать о приеме ЛС перед сном, запивая малым количеством воды.

По данным S.H. Kim et al., 2014) наиболее частым симптомом была боль в груди (71,8%), реже наблюдались одинофагия (38,5%) и дисфагия (29,5%) [29].

Эндоскопические признаки. Локализация изменений при ЛИПП - средняя треть пищевода (78,2%). Отмечаются язвы (82,1%), эрозии (17,9%), язвы с кровотечением (24,4%), частицы ЛС в краях язв (5,1%), фрагменты капсул (3,8%), стриктуры (2,6%). *Типичные изменения – одна или нескольких отдельно расположенных язв («целующиеся» язвы) в средней трети пищевода.*

При гистопатологической оценке обнаруживаются острые неспецифические воспалительные изменения.

Лечение. Разработано недостаточно, детальные рекомендации отсутствуют. В неосложненных случаях ЛИПП не требуют активного вмешательства и заживают в сроки от 3 дней до нескольких недель после прекращения приема ЛС. Авторы публикаций сообщают об отмене ЛС, ставшего причиной ЛИПП, лечении пациентов ИПП или сукральфатом [29]. На практике при развитии эзофагита лечение проводится в соответствии с правилами лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Профилактика. Для профилактики ЛИПП необходимо принимать НПВС/АСК с большим количеством жидкости, в сидячем или вертикальном положении. Пациентов следует специально информировать о правилах их приема.

Тонкая кишка

Согласно данным аутопсии язвы тонкой кишки выявляются у 8,4% принимавших НПВС лиц (у не принимавших в 0,6%) [8]. У более 70% пациентов с артритом, принимавших НПВС свыше трех месяцев, отмечалось интестинальное воспаление, сопровождавшееся кровотечением и потерей белка, причем после окончания лечения симптомы могли персистировать более 16 месяцев [26].

Повреждения, ассоциированные с НПВП, наблюдались в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке, наиболее часто в илеоцекальной области.

Железодефицитная анемия вследствие потерь крови из тонкой кишки выявлялась у 41% пациентов с ревматоидным артритом, получавших НПВС [19].

Микроскопические изменения тонкой кишки наблюдались у 80% пациентов, принимавших низкие дозы АСК в течение двух недель [20]. Показано повреждение кишки у 68% волонтеров, которым назначался диклофенак 75 мг в течение двух недель [31].

Механизм повреждения тонкой кишки под влиянием НПВС отличается от такового верхнего отдела ЖКТ и выяснен недостаточно.

Описана гипотеза «трех ударов» [21]:

- 1) прямое повреждение НПВС поверхностной мембраны слизистой оболочки и митохондрий со снижением генерации энергии;
- 2) снижение связи между клетками и повышение проницаемости;
- 3) проникновение агрессивных компонентов кишечного содержимого (желчные кислоты, бактерии, протеолитические ферменты, компоненты пищи) через ослабленный кишечный барьер с развитием вторичного воспаления с активацией нейтрофилов; возможна инвазия липополисахаридов (LPS) Грамотрицательной микрофлоры, бактериальная транслокация [43] .

Сроки формирования изменений интестинальной слизистой

Повышение проницаемости отмечается уже через несколько часов после приема НПВС (восстановление после однократного приема через 24 часа, после недельного – через 4 дня, после длительного (если не развились более грубые изменения) - через неделю после отмены НПВП. Воспаление формируется в течение месяцев лечения НПВП [13].

Проявления НПВС-энтеропатии [11, 13, 20]:

- интестинальное воспаление;
- язвы и эрозии;
- интестинальное кровотечение;
- интестинальные потери белка;
- илеальная дисфункция и мальабсорбция.

Некоторые особенности, имеющие специальное значение для поражения интестинальной слизистой

Играет роль высокая местная концентрация НПВС в слизистой тонкой кишки, которая создается преимущественно при всасывании и после билиарной экскреции в ходе энтерогепатической циркуляции (не подвергаются энтерогепатической циркуляции АСК и сулиндак).

Предлагаемые способы профилактики и лечения НПВС-энтеропатии

Профилактика и лечение повреждений тонкой кишки НПВС не разработаны. Предлагаются следующие средства [42]:

- метронидазол
- сульфасалазин
- ланзопразол (через воздействие на гемм-оксигеназу-1 (НО-1) обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, независимыми от антисекреторной активности в желудке) [44]
- фармаконутриенты (лактоферрин, коммерческий гидролизат рыбного белка, глютамин)

Толстая кишка [11, 13]

Рассматривают воздействие НПВС/АСК на «нормальную» и измененную предшествующим заболеванием кишку

Воздействие на «нормальную» кишку

Возможно развитие ряда состояний и осложнений:

- колит;
- проктит при использовании ректальных форма (10-30% пациентов, получающих суппозитории);
- язвы;
- кровотечения;
- перфорации;
- стриктуры.

Воздействие на кишку, измененную предшествующим заболеванием

- Рецидивы воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита и болезни Крона)
- Перфорация дивертикулов при дивертикулярной болезни (доказана роль НПВС/АСК в качестве фактора риска перфорации дивертикула)
- Развитие дивертикулита при дивертикулярной болезни
- Развитие кровотечения при дивертикулах, в том числе рецидивирующее

Продолжение приема НПВС – наиболее значимый фактор риска рецидива кровотечения при дивертикулярной болезни (RR 4,6 (95% ДИ 2,2-9,4) [36].

Предполагаемые эффекты

НПВС/АСК рассматриваются в качестве возможной причины развитие микроскопического и коллагенозного колита.

Менеджмент

- Избегать и с осторожностью назначать НПВС/АСК пациентам с имеющимся воспалительным заболеванием кишечника, другими колитами, дивертикулярной болезнью кишечника
- Применять с целью цитопротекции диосмектит
- Возможно применение метронидазола
- Возможно применение сульфасалазина

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не смотря на доступность противоязвенных ЛС и новые НПВС, частота осложнений лечения НПВС сравнительно высокая. Недостаточный учет факторов риска, ненадлежащее применение НПВС, непроведение профилактики НПВС-гастропатии у пациентов повышенного риска обеспечивают значительную долю поддающихся профилактике связанных с лечение НПВС/АСК осложнений. Обучение врачей, оказывающих первичную медицинскую помощь, и информирование пациентов трудно переоценить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дикарева, Е.А. Оценка риска развития гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных средств, на основе международных согласительных документов / Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко, С. И. Пиманов // Вестник ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 39-45.
2. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике : клинические рекомендации / А. Е. Каратеев [и др.] // Совр. ревматология. – 2015. - № 1. – С. 4-23.
3. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами / С. И. Пиманов [и др.] // Consilium Medicum. – 2009. –Т. 11, № 8. – С. 23-33.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза [Электронный ресурс] // Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». - Режим доступа: [https://pharm-spb.ru/docs/lit/Revmatologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20osteoartroza%20\(ARR,%202013\).pdf](https://pharm-spb.ru/docs/lit/Revmatologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20osteoartroza%20(ARR,%202013).pdf). – Дата доступа 18.07.2022.
5. Physical characteristics, pharmacological properties and clinical efficacy of the ketoprofen patch: a new patch formulation / H. Adachi [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011, № 15. – P. 823-830.
6. Is nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? / D. Adebayo, I. Bjarnason // Postgrad. Med. J. – 2006, № 82. – P. 186-191.
7. Al-Saeed, A. Gastrointestinal and cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / A. Al-Saeed // Oman. Med. J. – 2011, № 26. – P. 355-391.
8. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs / M. C. Allison [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1992, № 327. P. 749–754.
9. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study / A. Arfè [et al.] // BMJ. – 2016, № 354.
10. Altman, R. Topical therapies for osteoarthritis / R. Altman, H. Barthel // Drugs. – 2011, № 71. – P. 1259–1279.
11. Ballinger, A1. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the colon / A1. Ballinger // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2008, № 10. – P. 485-489.

12. Bindua, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective / S. Bindua, S. Mazumderb, U. Bandyopadhyayb // *Biochemical Pharmacology*. – 2020, № 180. – P. 114-147.
13. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans / I. Bjarnason I. [et al.] // *Gastroenterology*. – 1993, № 104. – P. 1832-1847.
14. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / O. Bruyere [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum*. – 2014, № 44. – P. 253–263.
15. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS Project). / J. Castellsague [et al.] // *Drug Saf*. – 2012. - Vol. 35, № 12. – P. 1127–1146.
16. Derry, S. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults / S. Derry, RA Moore, R. Rabbie // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2012, № 9.
17. Chan, F. K. Review article: prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment / F. K. Chan, D. Y. Graham // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 2004, № 19. – P. 1051-1061.
18. Drug-induced esophageal ulcers: case series and the review of the literature / M. S. Dağ [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol*. – 2014, № 25. – P. 180-184.
19. Davies, N. M. Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability / N. M. Davies // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1998, № 2. – P. 303–320.
20. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers / H. Endo [et al.] // *Digestion*. – 2009, № 79. – P. 44–51.
21. Fortun, P.J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine / P. J. Fortun, C. J. Hawkey // *Curr. Opin. Gastroenterol*. – 2007, № 23. – P. 134–141.
22. Gabriel S.E., Jaakkimainen L., Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis / S. E. Gabriel, L. Jaakkimainen, C. Bombardier // *Ann. Intern. Med*. – 1991, № 115. – P. 787-796

23. Gay, G. Capsule endoscopy in non-inflammatory drugs-enteropathy and miscellaneous, rare intestinal disease / G. Gay, M. Delvaux, M. Frederic // *World J. Gastroenterol.* – 2008, № 14. – P. 5237-5244.
24. Goldstein, J.L. Challenges in managing NSAID-associated gastrointestinal tract injury / J. L. Goldstein // *Digestion.* – 2004, № 69 (Suppl. 1). – P. 25-33.
25. Graham, D. Y. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies / D. Y. Graham // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009, № 7. – P. 145–148.
26. Guttman, O.R. Drug-induced esophageal injury with an occult vascular ring / O. R. Guttman, M. Zachos // *Paediatr. Child. Health.* – 2011, № 16. – P. 554–556.
27. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force / M. Hayden [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2002, № 136. – P. 161-172.
28. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis / S. H. Kim [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2014, № 20. – P. 10994–10999.
29. Endoscopic evaluation of cimetidine and sucralfate for prevention of naproxen-induced gastroduodenal injury: effects of scoring method / F. L. Lanza [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1990, № 35. – P. 1494-1499.
30. Maiden, L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy / L. Maiden // *J. Gastroenterol.* – 2009, № 44 (Suppl. 19). – P. 64–71.
31. Makris, U.E. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review / U. E. Makris, M. J. Kohler, L. Fraenkel // *J. Rheumatol.* – 2010, № 37. – P. 1236–1243.
32. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V / Florence Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // *European Helicobacter Study Group.* - 2016.
33. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / L. Mason [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders.* – 2004. – Vol. 5, № 28. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-5-28>. – Дата доступа: 18.07.2022.
34. Mazieres, B. Topical ketoprofen patch / B. Mazieres // *Drugs R D.* – 2005, № 6. – P. 337-344.
35. Impact of discontinuing non-steroidal antiinflammatory drugs on long-term recurrence in colonic diverticular bleeding / N. Nagata [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2015, № 21. – P. 1292–1298.

36. Topical delivery of aceclofenac: challenges and promises of novel drug delivery systems / K. Raza [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014.
37. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs gastropathy. We started it –can we stop it / S. H. Roth // *Arch. Intern. Med.* – 1981, № 146. – P. 1075-1076.
38. Panel discussion: treatment approaches to control gastrointestinal risk and balance cardiovascular risks and benefits: proposals and recommendations / J. M. Scheiman [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther. symp. ser.* – 2005, № 1. – P. 26-32.
39. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding / L. L. Strate [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011, № 150. – P. 1427-1433.
40. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury / Sung Chul Park [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2011, № 17. – P. 4647-4653
41. Wallace, J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies / J. L. Wallace // *Br. J. Pharmacol.* – 2012, № 165. – P. 67-74.
42. Whittle, B.J. Nitric oxide and the gut injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs / B. J. Whittle // *Inflammopharmacology.* – 2003, № 11. – P. 415–422.
43. Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin -induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1 / Y. Yoda [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2010, № 61. – P. 287–294.

Учебное издание

Силивончик Наталья Николаевна
Ситник Геннадий Демьянович

**ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРИЕМОМ
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 29.12.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,88. Уч.- изд. л. 1,43. Тираж 120 экз. Заказ 133.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.