

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра гастроэнтерологии и нутрициологии

Кафедра общей врачебной практики

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРИЕМОМ
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
СРЕДСТВ**

Минск, БелМАПО
2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра гастроэнтерологии и нутрициологии

Кафедра общей врачебной практики

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫЕ
С ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
СРЕДСТВ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2022

УДК 616.33/.34-06:615.276(075.9)

ББК 54.13я78

Н 56

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 10 от 30.12.2021

Авторы:

Адаменко Е.И., доцент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

Жарская О.М., доцент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

Карасева Г.А., доцент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

Мараховский Ю.Х., заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Международной Академии Наук Евразии

Силивончик Н.Н., профессор кафедры общей врачебной практики БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор

Ситник Г.Д., доцент кафедры общей врачебной практики БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Алексейчик С.Е., заведующий 1-ой кафедрой внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент

Юпатов Г.И. заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

Н 56

Нежелательные реакции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных средств : учеб.- метод. пособие / Е.И. Адаменко [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2022. – 44 с.

ISBN 978-985-584-759-6

В учебно-методическом пособии представлен критический систематизированный анализ клинически значимых междисциплинарных достижений в патофизиологии и клинической вариантности нежелательных реакции на нестероидные противовоспалительные средства.

Данное учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям:

1-81 02 07 Гастроэнтерология» (дисциплины: «Клиническая патофизиология в гастроэнтерологии», «Заболевания пищевода и желудка», «Заболевания кишечника»), повышения квалификации врачей терапевтического и хирургического профилей, а также для помощи врачам терапевтического и хирургического профилей в их повседневной клинической практике.

УДК 616.33/.34-06:615.276(075.9)

ББК 54.13я78

ISBN 978-985-584-759-6

© Адаменко Е.И. [и др.], 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Патофизиология поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, индуцированных НПВС/АСК	8
Особенности НПВС индуцированной гастропатии	10
Классификация нестероидных противовоспалительных средств	13
Клинико-эндоскопическая характеристика НПВС - гастропатии	15
Общая оценка риска гастроинтестинальных повреждений, ассоциированных с приемом НПВС	19
Менеджмент НПВС-гастропатии	26
Поражение других отделов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта	31
Заключение	38
Литература	39

Список сокращений

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
НПВП,	нестероидные противовоспалительные средства
НСПВП,	нестероидные противовоспалительные средства
NSAID	нестероидные противовоспалительные средства
ПГ	простагландины
РКИ	рандомизированные клинические исследования
СИОЗС	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
тНПВС	традиционные НПВС
ЦОГ	циклооксигеназа
ПГ12	простагландин I2 (простациклин)
СН	сердечная недостаточность
ТхА2	тромбоксан
H. pylori	Helicobacter pylori
OR	Отношения шансов

Введение

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе ацетилсалициловая кислота (АСК), широко используются в клинической практике для лечения боли, лихорадки и воспаления, для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и цереброваскулярных ишемических событий и, в последние годы, активно изучаются для лечения и профилактики некоторых видов рака [47]. Ежедневно 30 млн. людей в мире принимают НПВС для купирования болевого синдрома [12]. Примерно 50 миллионов американцев начали принимать аспирин за последние два десятилетия XX в. [8,20]. В настоящее время НПВС являются одними из самых популярных в мире безрецептурных препаратов и составляют 5% от всех прописываемых лекарств в мире [17].

При всей несомненной терапевтической выгоде применение НПВС и АСК связано с развитием широкого спектра нежелательных реакций со стороны печени, почек, сердечно-сосудистой системы, кожи и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Побочные эффекты со стороны ЖКТ являются наиболее распространенными и включают широкий спектр клинических проявлений от диспепсии, изжоги и дискомфорта в животе до более серьезных осложнений, таких как кровотечение и перфорация [45]. По данным F.K.L. Chan и D.Y. Graham 25% постоянных потребителей НПВС имеют гастроинтестинальные побочные эффекты [20]. Исследования, проведенные в Республике Беларусь группой под руководством профессора С.И. Пиманова (Витебск), показали, что желудочные осложнения развиваются у 30,5% пациентов, регулярно принимающих НПВС [1].

Среди всех отделов ЖКТ наиболее хорошо изучены поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, которые в целом определяются термином «НПВС-гастропатия»; НПВС/АСК после инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 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. [7, 8, 44] и в настоящее время общепринят и представляет собой субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы желудка, реже — двенадцатиперстной кишки, развивающиеся на фоне приема НПВС, выявляемые при эндоскопическом исследовании, и характеризующиеся развитием желудочно-кишечных кровотечений и перфораций.

По данным литературы, при использовании «классических» или «традиционных» НПВС (тНПВС) примерно у 15-25% пациентов, длительно принимающих НПВС, выявляются язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, у 1% пациентов в течение года развиваются серьезные гастродуоденальные осложнения – кровотечения или перфорации [8, 20]. Распространенность гастро-дуоденальной язвы у пациентов, принимающих низкие дозы аспирина (LDA) составляет около 10% [54]. Моделирующее исследование Kanno T. и Moayyedi P. [36], основанное на данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и когортных

исследований, предсказывает летальный исход у одного из 1200 – 2000 пациентов, постоянно принимающих НПВС [36,51]. Все это приводит к большим дополнительным затратам по профилактике, выявлению и лечению гастроинтестинальных осложнений и обуславливает поиск новых подходов к менеджменту НПВС-индуцированных поражений ЖКТ.

Для уменьшения повреждения ЖКТ, обусловленного приемом НПВС, Американская коллегия гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology - ACG) предложила ряд стратегий, включая назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2 и совместное использование гастропротективных лекарственных средств (ЛС) [38]. Эти стратегии основаны на выявлении множественных факторов риска развития НПВС-гастропатий. Было также замечено, что риск желудочно-кишечного кровотечения увеличивается, если пациентам, уже получающим с целью уменьшения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий антитромбоцитарную терапию с использованием тиенопиридинов, таких как клопидогрел, одновременно назначают НПВС. В 2008 г. совместно американскими гастроэнтерологами и кардиологами (ACG, American College of Cardiology, and American Heart Association) были опубликованы согласительные рекомендации по снижению желудочно-кишечных осложнений у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию вместе с НПВС [16], которые были обновлены в 2010 г. [10].

Последние согласительные рекомендации по этой проблеме – International Consensus On NSAID-Gastropathy (ICON-G) - были сформулированы группой экспертов из 9 стран во время совещания в рамках Международного конгресса специалистов по заболеваниям ЖКТ Gastosphere 2.0 совместно с международной организацией – «Инициатива по здоровому желудку – Healthy Stomach Initiative (HIS)»), проведенного в Дубае (ОАЭ) 1-4 декабря 2016 г. Практические рекомендации предназначены в первую очередь для врачей первичного звена и опубликованы в Евразийском гастроэнтерологическом журнале в 2018г. [35].

Поражения других отделов ЖКТ – пищевода, кишечника – обсуждаются реже, однако они также занимают важное место в клинической практике [8].

В последние годы также 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 [7,8]. Европейское медицинское агентство (ЕМА) инициировало исследование сравнительной гастроинтестинальной 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 риска НПВС и используются в принятии решений ЕМА [14, 19, 25].

Основные положения в данной области могут быть сформулированы следующим образом [8]:

- 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 лекарственной терапии;
- потенциальную опасность НПВС/АСК нужно понимать и стремиться оптимизировать лечение, а также профилактику побочных эффектов.

Патофизиология поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, индуцированных 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 реакции, считаются главным образом результатом уменьшения 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 связаны 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 [7,8].

Эффекты простагландинов в желудочно-кишечном тракте

Презипиталиальные

- Стимуляция секреции бикарбонатов
- Стимуляция секреции слизи
- Стабилизация 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 [7,8].

НПВС также оказывают прямое цитотоксическое действие на клетки слизистой оболочки желудка, вызывая повреждения. Исследования показали, что прямая цитотоксичность не зависит от подавления активности ЦОГ. Предполагается, что НПВС вызывают повышение проницаемости мембран, что приводит к нарушению эпителиального барьера, также они способны вызывать некроз и апоптоз в клетках слизистой оболочки желудка [47]. Кроме того, ингибирование синтеза ПГ НПВС приводит к одновременной активации липоксигеназного пути и усилению синтеза лейкотриенов. Лейкотриены вызывают воспаление и ишемию тканей, что также приводит к повреждению слизистой оболочки желудка. Наряду с этим, усиливается продукция провоспалительных медиаторов, таких как факторы некроза опухоли, что вызывает повреждение сосудов в слизистой ЖКТ, снижение кровотока в желудке и высвобождение свободных кислородных радикалов, которые, реагируя с полиненасыщенными жирными кислотами слизистой оболочки, приводят к перекисному окислению липидов и повреждению тканей [47].

Yeomans N.D. и соавт. высказали предположение, что НПВС также вызывают повышенную моторику желудка, за которой следуют микрососудистые повреждения и активация нейтрофилов, что ведет к повреждению желудка. Гипермоторика желудка и последующие сосудистые нарушения связаны с дефицитом ПГ, вызванного ингибированием ЦОГ-1 и усиленной экспрессией ЦОГ-2 [54].

Все НПВС 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 [7,8].

Особенности НПВС-индуцированной гастропатии

Известно, что участок биопсии слизистой заживает в течение 7-14 дней. В то же время, именно на слизистой оболочке формируются различного рода повреждения от выраженной воспалительной реакции до эрозий и язв. Показано, что повреждение слизистой при наличии достаточного уровня защиты вызывает каскад реакций в самой слизистой уже через час.

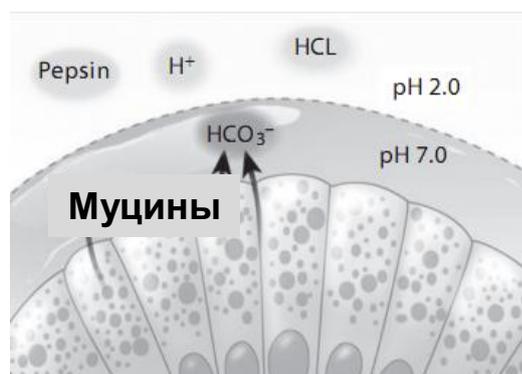


Рисунок 1 – Общая схема взаимодействия внутриполостных компонентов и поверхностного слоя слизистой оболочки желудка

Существенное значение в гастропротекции отводится полноценности муцинового покрова слизистой оболочки. Полноценный муциновый покров в англоязычных публикациях называют “unstirred layer of mucus” (не перемешиваемый слой слизи). Детализация этой характеристики выглядит так: есть полноценный слой муцинов (слизи), который представляет из себя устойчивый гель, неполноценный слой представляет из себя золь, проницаемость которого для веществ из полости значительно повышена. Таким образом, формируется избыточная проницаемость слизистой оболочки. Вещества из полости быстрее и в большем количестве достигают клеточного слоя и повреждают клетки. Например: H^+ -ионы и пепсины при контакте с клетками слизистой оболочки вызывают их некроз. Именно состав гликопротеинов и является критическим моментом, обеспечивающим первый уровень защиты слизистой от действия повреждающих факторов. Среди последних значатся самые разнообразные факторы в виде химических и лекарственных веществ (нестероидные противовоспалительные средства - НПВС, желчегонные, ионы водорода и т.д.), бактериальная колонизация, вирусные воздействия. Таким образом, модулируя состав гликопротеинов возможно изменить и степень неблагоприятного действия факторов, повреждающих слизистую. На рисунке 4 представлена общая схема гастропротекции.

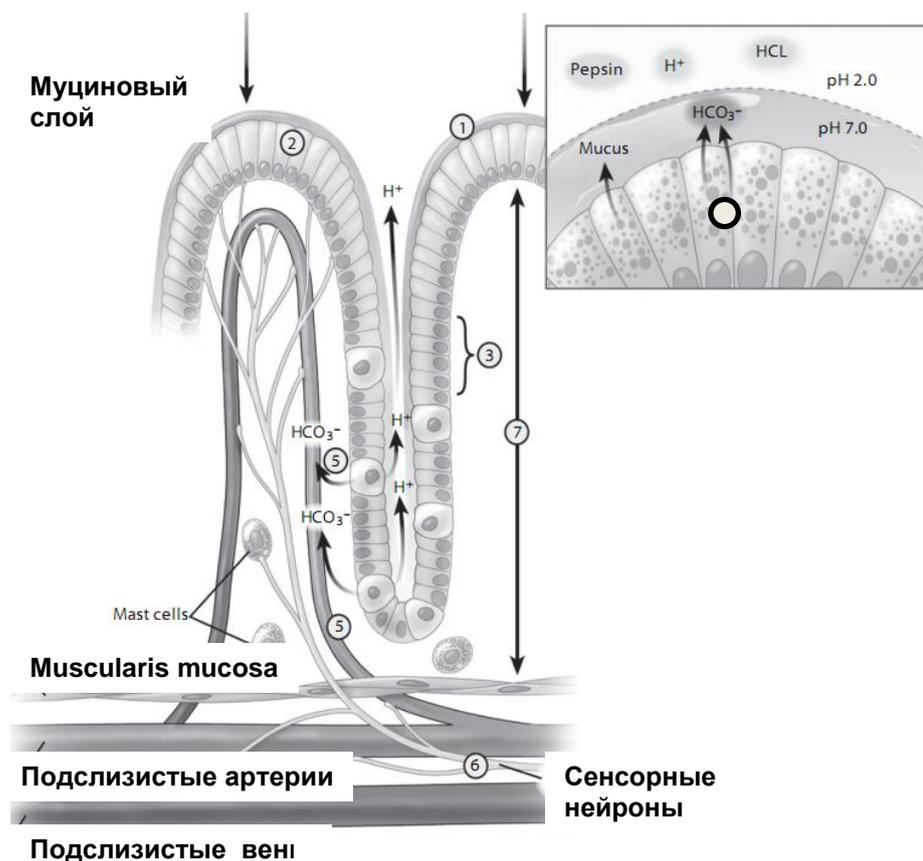


Рисунок 2 – Общая схема гастропротекции

1 – полноценный муциновый покров (гель), 2 -клетки поверхностного слоя секретируют муцины, бикарбонаты, простагландины, белки теплового шока (heat shock proteins, трифолиевые пептиды, антимикробные кателициды (cathelicidins), 3 - обновление клеток слизистой оболочки из клеток-предшественников стимулируется факторами роста (FGF и IGF-1), и рецептор EGF, 4 – «щелочной» поток, 5 - микроциркуляция через капилляры поддерживается непрерывной генерацией простагландинов, оксида азота и сероводорода, которые защищают эндотелиальные клетки от повреждения и предотвращают агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, 6 -Слизистая оболочка и подслизистые сосуды имеют богатую сенсорными нейронами сеть (первичные афферентные сенсорные нейроны). Нервные волокна из этого сплетение проникают в собственную пластинку (сопровождая капиллярные сосуды) и оканчиваются непосредственно под эпителиальными поверхностными клетками, 7 - Простагландинов (PGE2 и PGI 2) поддерживают и укрепляют все механизмы защита слизистых оболочек, синергично с оксидом азота.

Описанные основные блоки, обеспечивающие адекватную гастропротекцию, послужили научным обоснованием для поиска лекарственных средств с цитопротективным (гастропротективным) действием.

Дополнительный комментарий

Гастропатию по особенностям развития делят на сосудистую (васкулярную) и химическую (реактивную). Реактивная гастропатия – это повреждение эпителия и его регенерация без классической иммунно-воспалительной реакции слизистой оболочки желудка. Реактивная гастропатия (аббревиатура RG в англоязычных публикациях) - частая патология желудка. Она также известна как химическая гастропатия, и некорректно называется химическим гастритом. Пытаются различать следующие варианты гастропатии: алкогольную, рефлюсную, гиперсекреторную и лекарственную.

Гастропротекция.

Поиск и сбор публикаций проводили с использованием следующих основных ключевых слов: cytoprotection, gastroprotection, gastric, gastric mucosa, gastric mucosal, gastric lesion, gastritis, erosion, mucosa, mucosa lesion, damage, cells, protection, cox, ros, compound, prostoglandines, drug, medicines, ethanol, всего 21 ключевых позиций и около 60 их сочетаний. Кроме того, использовали медицинские предметные рубрики «MeSH Categories».

В медицинских предметных рубриках (Mesh) базы публикаций PubMed имеется следующее определение цитопротекции: «Cytoprotection. The process by which chemical compounds provide protection to cells against harmful agents».

Таким образом, цитопротекция - это процесс, посредством которого химические соединения обеспечивают защиту клеток от вредных факторов (агентов). [agent –агент, фактор, средство - по словарю АБВУ Lingvo 12 /Medical (En-Ru).

Для научно обоснованного ответа особо следует отметить проведение десяти международных симпозиумов с общим названием «International Symposia on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection», в материалах которых опубликованы результаты многочисленных исследований по цитопротекции. 10-ый симпозиум проведен 28-30 июня 2018г. в Киото (Япония) (10th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organo- protection (10th ISCTICO 2018) being held in Kyoto, Japan on June 28-30, 2018)).

В контексте цитопротекции слизистой оболочки желудка следует обратить внимание на материалы 7-го симпозиума, значительная часть которых посвящена цитопротекции слизистой оболочки желудка. В материалах этих международных симпозиумов подчеркивается, что определение gastroprotection (гастропротекция) является более сложным процессом, чем ранее представлялось, и эксперты по цитопротекции, основываясь на результатах междисциплинарных исследований в большом числе лабораторий по всему миру, дали следующее определение гастропротекции: основой гастропротекции является сохранение субэпителиальных эндотелиальных клеток и микроциркуляции,

обеспечивающее выжившим фовеолярным (foveolar cells) клеткам слизистой оболочки желудка возможность к миграции и пролиферации, что в совокупности обеспечивает адекватную репарацию эпителиальных клеток поверхностного слоя слизистой оболочки. Цитата из решения: «Желудочная цитопротекция = гастропротекция» – это профилактика химически индуцированных геморрагических эрозий желудка веществами, отличными от оказывающих ингибирующее действие на кислотную секрецию в желудке, при этом сохранение микроциркуляции является ключевым элементом. Эксперты по цитопротекции считают очевидным, что одной из важных форм гастропротекции является «адаптивная цитопротекция», которая предназначена для защиты слизистой от раздражителей, обладающих мягким (легким, слабым) действием на слизистую оболочку. Это такие вещества, как 5% NaCl, 10-20% этанол. Обнаружено, что если на слизистую желудка действуют мягкие раздражители, то слизистая оболочка становится более устойчивой к действию жестких раздражителей (25% NaCl, 50-60% этанол). По-видимому, адаптивная гастропротекция, индуцируемая слабыми экзогенными раздражителями (соляная кислота, гипертонические растворы, желчные кислоты, алкогольные напитки), обеспечивает «тренировку» резистентности клеток слизистой оболочки желудка.

Классификация нестероидных противовоспалительных средств

Официальная международная классификация - Анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств (АТХ/АТС).

https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M01AB&showdescription=no

М Скелетно-мышечная система

M01 Противовоспалительные и противоревматические препараты

M01A Противовоспалительные и противоревматические препараты, нестероиды

M01AB Производные уксусной кислоты и родственные им вещества.

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

Простое разделение

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

Детализация разделения НПВС

Выраженная активность в отношении ЦОГ-1: Аспирин, Индометацин, Кетопрофен, Пироксикам, Сулиндак.

Умеренная активность в отношении ЦОГ-1: Диклофенак, Ибупрофен, Напроксен и др.

Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2: Лорноксикам

Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2: Этодолак, Мелоксикам, Нимесулид, Набуметон

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2: Целекоксиб, Рофекоксиб.

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.

НПВС также можно разделить по продолжительности действия:

ЛС короткого действия (период полураспада в плазме менее 6 часов), такие как аспирин, диклофенак и ибупрофен;

ЛС длительного действия (период полувыведения примерно более 10 часов), такие как напроксен, целекоксиб.

ЛС с коротким периодом полувыведения, такие как, например, ибупрофен, проявляют быстрое начало действия и поэтому подходят для лечения острой боли. Другие ЛС, например, напроксен, имеют более длительный период полувыведения и эффективны для лечения хронических состояний [17].

Относительно безопасности НПВС и рисков гастроинтестинальных осложнений выполнено огромное число исследований. Согласно данным большинства из них **наименее токсичными ЛС для ЖКТ** среди неселективных НПВС являются ацеклофенак, ибупрофен, диклофенак и **наиболее токсичными** – кеторолак, кетопрофен и индометацин.

Разделение НПВС по выраженности основных фармакологических свойств представлена в таблице.

Таблица 1

Выраженности основных фармакологических свойств НПВС

Интенсивность противовоспалительного действия средних доз НПВП (от выраженного до слабого)	Интенсивность анальгезирующего действия средних доз НПВП(от выраженного до слабого)
↓ Кеторолак	↓ Индометацин
↓ Кетопрофен	↓ Флурбипрофен
↓ Диклофенак натрия	↓ Диклофенак натрия
↓ Индометацин	↓ Пироксикам
↓ Флурбипрофен	↓ Кетопрофен
↓ Амидопирин	↓ Напроксен
↓ Пироксикам	↓ Ибупрофен
↓ Напроксен	↓ Амидопирин
↓ Ибупрофен	↓ Аспирин
↓ Аспирин	

Гипотеза ионного захвата НПВП. Внутриклеточная концентрация НПВП в желудке зависит от взаимодействия между логарифмической преобразованной константой диссоциации кислоты (рКа) НПВС и рН просвета, а также скорость выхода из клетки, которая также зависит от рКа препарата. Кроме того, растворимость липидов, размер и метаболизм НПВП и связывание с белками играют роль в захвате абсорбции. Чем более кислый НПВП, тем больше он зависит от низкого рН желудка (незаряженный НПВП проникает через поверхностную клеточную мембрану более эффективно, чем заряженный) для проникновения в эпителиальные клетки. На рисунке показана схема гипотезы ионного захвата.

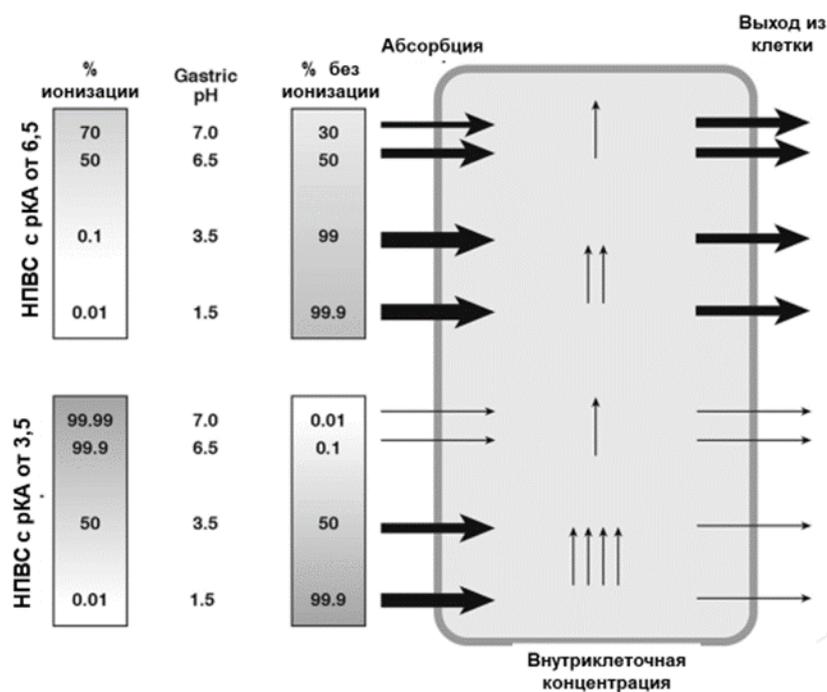


Рисунок 3 – Схема ионного захвата НПВС в желудке

Клинико-эндоскопическая характеристика НПВС - гастропатии

Клинические проявления НПВС-гастропатии включают ряд особенностей [7,8].

- 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 могут быть 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 один-два дня в неделю.

Эндоскопические характеристики

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

Эрозивно-язвенные изменения имеют определенное своеобразие: чаще локализуются в антральном отделе желудка, эндоскопическая картина более соответствует «острой язве» – небольшая неглубокая язва, которая может заживать без рубца [7,8].

LanzaF.L. и соавт. (1990) предложили эндоскопическую оценку выраженности НПВС-гастропатии (эрозивно-язвенная шкала), которая дает ориентировочное представление о степени поражения слизистой оболочки желудка (таблица 2).

Таблица 2

Количественная шкала оценки повреждений желудка LanzaF.L. и соавт. [37]

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

Развитие прижизненной высокоразрешающей эндоскопии позволило выявлять особенности строения ямочной части слизистой оболочки желудка, что получило название - pit pattern (пит паттерн), и может означать - «ямочный узор». Данный термин начал активно использоваться в гастроэнтерологии после введения в практику эндоскопической классификации пит паттерна слизистой оболочки желудка, предложенной японскими специалистами. При этом международно акцептированном определении понятия гастропротекции подчеркивается следующее: сохранение субэпителиальных эндотелиальных клеток и микроциркуляции, обеспечивающее выжившие фовеолярных (foveolar cells) клеток слизистой оболочки желудка, их способности к миграции и пролиферации, что в совокупности обеспечивает адекватную репарацию эпителиальных клеток поверхностного слоя слизистой оболочки. Следует напомнить основные характеристики фовеолярных клеток. Это клетки, располагающиеся на поверхности слизистой оболочки желудка, продуцирующие муцины, которые покрывают поверхность слизистой, особенно в местах желудочных желез, защищая её от повреждающего действия различных веществ, находящихся в полости желудка. Эти клетки располагаются в местах желудочных желез, имеющих впадины (ямки- pit) на поверхности (gastric pits или foveolae), их и называют фовеолярными (foveolar cells). Схема желудочных желез с покровно-ямочным эпителием представлена на рисунке 3.

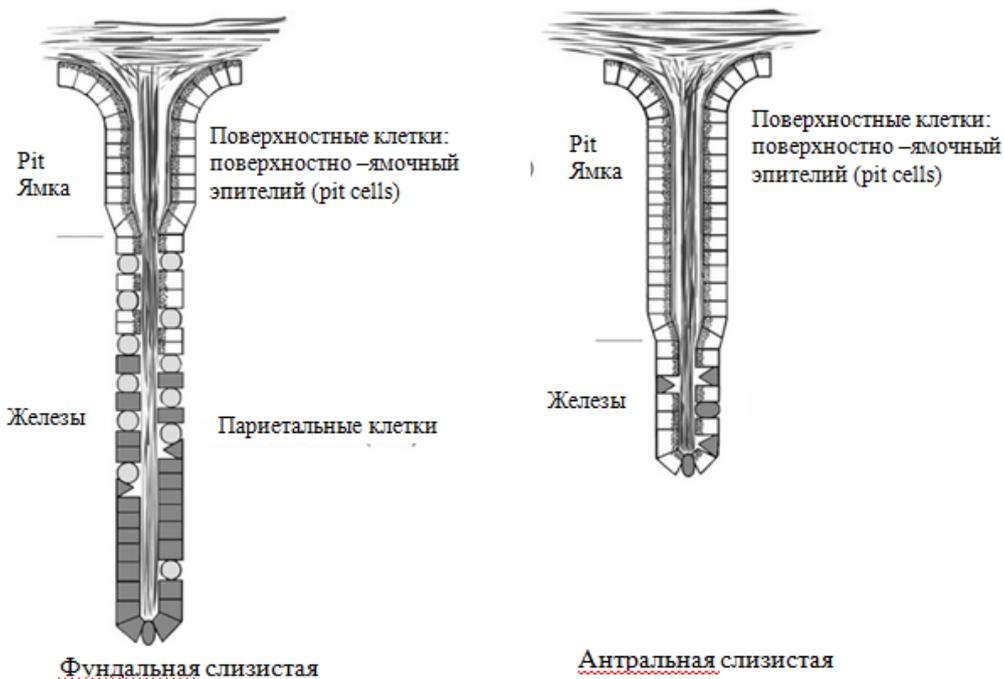


Рисунок 4 – Схема строения желудочных желез с покровно-ямочным эпителием

Используется эндоскопическая диагностика малых повреждений слизистой оболочки желудка с применением высокоразрешающей и

узковолновой эндоскопии. Описание критериев представлено ниже и на рисунке 4.

Критерии определения изменений архитектоники микрососудов:

- дилатация: присутствие группы микрососудов чей калибр в два или более раз больше, чем калибр окружающих сосудов,
- резкое сужение: присутствие группы микрососудов, чей калибр резко изменяется, становясь более чем в два раза меньше оригинального (обрыв микрососудов) включается в данный критерий,
- плотность: наличие группы микрососудов, занимающих площадь больше в два раза, чем референтные,
- гетерогенность формы: присутствие группы микрососудов, чья форма уникальна и вариабельна,
- извилистость: наличие группы микрососудов имеющих свернутую или спиральную форму,
- региональность: очаговость.

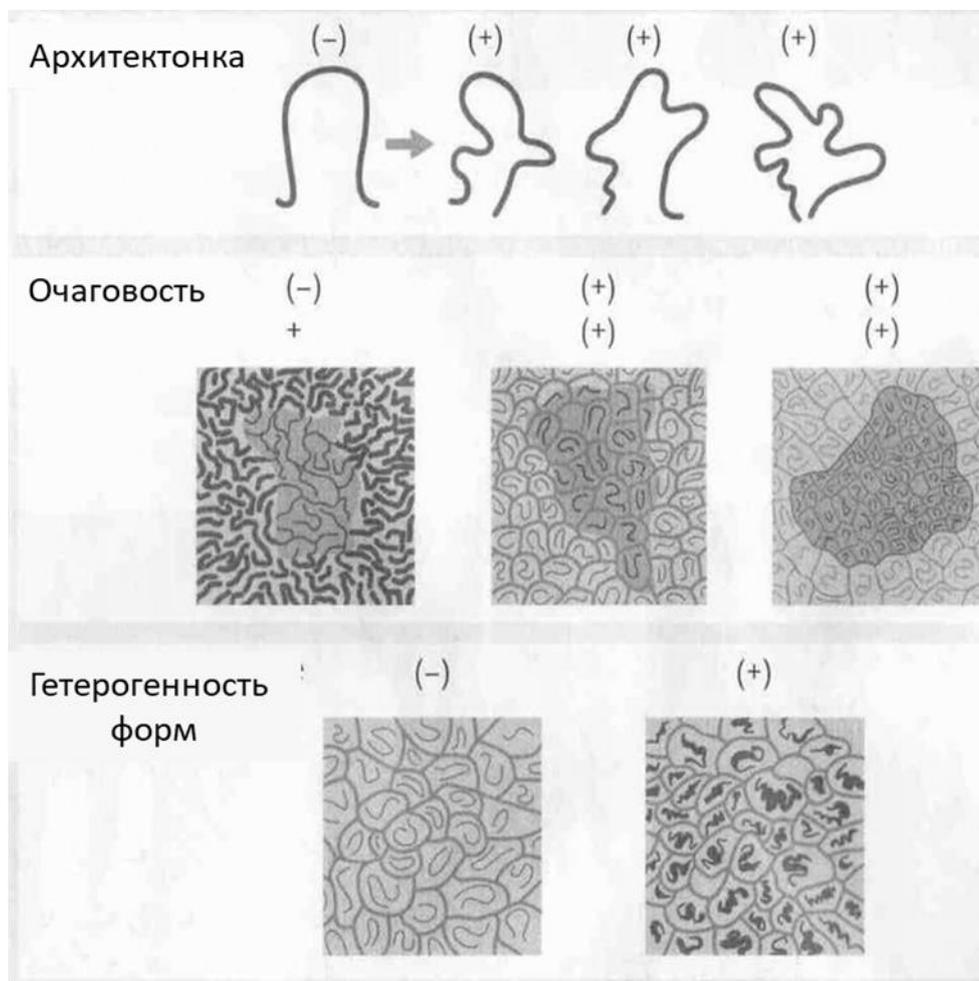


Рисунок 5. Схематическое изображений изменений слизистой оболочки

Более того, было показано, что нормальная (без значительных изменений и при отсутствии микроба *H.pylori*) слизистая оболочка желудка при увеличительной эндоскопии имеет различные варианты паттернов в

антральном отделе и теле желудка Применение такого варианта эндоскопии дополнялось, прежде всего, разработкой методов оценки микроархитектоники сосудов слизистой оболочки желудка, что собственно имеет прямое отношение к ключевой характеристике цитопротекции - сохранение микроциркуляции является ключевым элементом защиты слизистой оболочки желудка, т.е. объективной эндоскопической оценке НПВС-ассоциированной гастропатии.

Общая оценка риска гастроинтестинальных повреждений, ассоциированных с приемом НПВС

Поскольку клинические симптомы не являются надежным индикатором повреждения слизистой оболочки, важно определить факторы, которые предсказывают риск неблагоприятных событий со стороны ЖКТ у пользователей НПВС. При назначении пациенту НПВС/АСК врач с учетом анамнеза должен выявить факторы риска и оценить суммарную степень риска гастроинтестинальных нарушений.

К настоящему времени проведены множественные исследования, создан ряд национальных и международных согласительных документов по оценке и стратификации факторов риска НПВС-гастропатии, однако единое мнение отсутствует [8].

Наиболее обсуждаемые факторы риска

Наличие в анамнезе осложненной или неосложненной язвы

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

Пожилкой 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)[26]. У стариков, особенно женщин, НПВС-гастропатия чаще по сравнению с молодыми протекает латентно и сопровождается угрожающими жизни осложнениями (кровотечение, перфорация).

Причины [8]:

- 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

Избирательные против ЦОГ-2 НПВС имеют улучшенный профиль безопасности для верхних отделов ЖКТ по сравнению с традиционными (неселективными) соединениями, что широко показано в эндоскопических исследованиях и исследованиях клинических исходов [45].

Длительность приема НПВС

Симптомы со стороны ЖКТ обычно развиваются в течение первых нескольких дней после начала терапии НПВС и могут возникнуть даже после первой дозы ЛС. Хотя в некоторых исследованиях было высказано предположение, что первые 2 месяца лечения представляют собой период наибольшего риска осложнений с относительным риском 4,5%, имеющиеся данные (как из РКИ, так и из наблюдательных исследований) показывают, что риск осложнений со стороны ЖКТ остается постоянным во времени как при краткосрочном, так и при длительном применении НПВС [34]. Следовательно, даже короткий курс терапии НПВС (например, при послеоперационной боли или остром скелетно-мышечном повреждении) сопряжен с риском желудочно-кишечных осложнений, аналогичным таковому при длительном лечении. Как следствие, стратегии профилактики должны применяться независимо от продолжительности терапии, особенно у пациентов с более чем одним фактором риска [45].

Высокие дозы НПВС

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

Дозы НПВС, превышающие указанные в таблице 3 средние дозы, рассматриваются как высокие, вместе с тем и низкие дозы НПВС, в частности АСК, имеют определенный риск гастропатии (таблица 4).

Таблица 3

Средние дозы НПВС

Лекарственные средства	Средние дозы (внутри)
Ацеклофенак	100 мг 2 раза/сут.
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.

Таблица 4

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: системными глюкокортикостероидами (ГКС), антикоагулянтами (прямыми и непрямыми, в том числе новыми - дабигатраном, ривароксабаном), антитромбоцитарными ЛС – клопидогрелем, тиклопидином), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Хотя роль ГКС, антиагрегантов и антикоагулянтов в развитии НПВС-гастропатий давно известна, синергетический эффект СИОЗС до недавнего времени игнорировался. За последние 15 лет несколько эпидемиологических исследований, обобщенных тремя недавними метаанализами, показали связь между использованием СИОЗС и возникновением желудочно-кишечных кровотечений, и обнаружили, что этот риск еще больше увеличивается среди пациентов, которые одновременно принимают НПВС и / или имеют инфекцию *H. pylori* [45]. Наиболее вероятные механизмы, лежащие в основе этого эффекта, включают снижение содержания серотонина в тромбоцитах с последующим нарушением их агрегации в ответ на повреждение и удлинение времени кровотечения, а также увеличение секреции желудочной кислоты с потенциальной язвеногенной активностью [45]. При одновременном приеме с НПВС СИОЗС также могут подавлять их метаболизм, повышая уровень НПВС в крови, и вследствие нарушения гемостаза могут способствовать более сильному кровотечению. Поскольку одновременный прием обоих этих ЛС приводит к значительно более высокому риску развития желудочно-кишечных кровотечений, чем любой из них по отдельности [43], по возможности следует избегать этой комбинации и, если это неизбежно, с самого начала следует принять адекватную гастропротекцию [45].

Следует обратить внимание на группу антидепрессантов в целом.

Поиск публикаций по желудочно-кишечным кровотечениям (ЖКК) при применении антидепрессантов (ключевые слова: "Antidepressive Agents/adverse effects"[Mesh] AND ("hemorrhage" [MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields] OR "bleeding"[All Fields]) AND ("2009/02/27"[PDAT] : "2019/02/24"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms]) показал результаты, представленные в таблице 5.

Таблица 5

Результаты анализа риска желудочно-кишечных кровотечений у лиц принимающих антидепрессанты (по эпидемиологическим данным).

Публикация (N=)	Шанс (OR) риска ЖКК	Комментарий
de Abajo et al (11899)	2.9; 95% CI, 2.0-4.2)	
Van Walraven (317824)	1.4 (95%ДИ= 1.1-1.9)	Все антидепрессанты - 7.3 на 1000 принимающих
Tata et al (64417)	2.38; 95% CI,2.08-2.72);	
Lewis et al (2248)	2.0; 95% CI, 1.4-3.0);	
Dall et al (40154)	1.67 (95% CI, 1.46-1.92)	

Публикация (N=)	Шанс (OR) риска ЖКК	Комментарий
Schelleman et al (666235)		citalopram, fluoxetine, paroxetine, amitriptyline, and mirtazapine
Castro et al (36389)	1.17 (95% CI, 1.02-1.34)	
СИОЗС	3.0 (95% ДИ= 2.1-4.4)	
СИОЗС + НПВС	15.6 95% ДИ= 6.6-36.6)	
СИОЗС + аспирин	7.2 (95% ДИ = 3.1-17.1)	

Курение

Употребление алкоголя

Тяжелое сопутствующее заболевание

Инфекция *Helicobacter pylori*

Оценка роли инфекции *H. pylori* у принимающих НПВП/АСК, остается сложной и неоднозначной [8].

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 [41]:

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.

Международные эксперты группы ICON-G [35] подтверждают, что НПВС и инфекция *H. pylori* являются не только независимыми факторами риска, но также имеют синергетический эффект на развитие язвы и язвенного кровотечения. Исследования показывают, что риск кровотечения из язвы увеличивался в 1,79 раза при инфекции *H. pylori*, в 4,85 раза при использовании НПВП, эти два фактора вместе увеличивали риск в 6,13 раза.

Практическая рекомендация 5

Инфекция *H. pylori* увеличивает риск развития НПВС-гастропатии. Рекомендуются, чтобы врачи рассмотрели возможность диагностики инфекции *H. pylori* и эрадикации до назначения НПВС. (Консенсус: голосование; полностью согласны 58%, согласны 38%, не согласны 4%)

Вместе с тем, эксперты группы ICON-G обращают внимание, что тестирование *H. pylori* может оказаться нецелесообразным для всех пациентов, особенно в учреждениях первичной медицинской помощи. Обследование должно проводиться, когда пациенту рекомендованы НПВС на длительный срок и в областях, где инфекция *H. pylori* имеет высокую популяционную распространенность [35].

Наличие нескольких факторов риска значительно увеличивает риск желудочно-кишечных осложнений [35, 45].

Стратификация факторов риска

При назначении пациенту НПВС врач с учетом всех обстоятельств должен оценить степень риска развития гастроинтестинальных нарушений. В различных согласительных документах предложены системы суммарной оценки риска у пациентов, однако единого подхода не существует. В таблице 6 приводим градацию рисков, предложенную F. K. L. Chan, D. Y. Graham (2004) [20].

Таблица 6

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 НПВС, прием нескольких НПВС, сопутствующий прием низких доз АСК или других анти-тромбоцитарных ЛС, ГКС, варфарина)
Высокий риск	3 и более факторов риска или сопутствующий прием АСК, ГКС или варфарина
Очень высокий риск	Осложнения язвы в анамнезе (особенно недавнем)

Комментарий [8]

1. Нет существенных различий между способом введения НПВС и частотой побочных явлений: свечи, инъекции, таблетки с кишечнорастворимым покрытием, быстрорастворимые, ретардные и забуференные формы, pro-drugs (набуметон, 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).

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

Kanno T. и Moayyedi P. предложили для пациентов, принимающих напроксен или низкие дозы АСК, систему бальной оценки дополнительных факторов риска (таблица 7). Тем, у кого суммарно насчитывается 6 или более баллов для принимающих напроксен или 8 и более баллов для принимающих низкие дозы АСК следует предложить долгосрочную терапию ИПП [36].

Таблица 7

Дополнительные факторы риска НПВС-гастропатии [34]

Факторы риска	Баллы
Возраст 70–79	+ 2
Возраст > 79 лет	+ 4
Язва с кровотечением	+ 6
Перенесенная неосложненная язва	+ 3
Активное злокачественное новообразование	+ 6
Почечная недостаточность	+ 5
Болезнь печени	+ 4
Респираторное заболевание	+ 2
Сердечно-сосудистое заболевание	+ 2
Сахарный диабет	+ 1
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	+ 1
Кортикостероиды	+ 1
Добавление напроксена к низкой дозе АСК	+ 4
Добавление низких доз АСК к напроксену	+ 2

Оценка баланса между гастроинтестинальными и кардиоваскулярными 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 [8, 12, 14, 19,25, 44].

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 ПГ₂ (простаглицлина) в эндотелии сосудов и его дисфункции. Возникающий под влиянием НПВС (в большей степени селективных ЦОГ-2)

дисбаланс ПГ12/ТхА2 при неблагоприятных обстоятельствах (наличие стандартных факторов сердечно-сосудистого 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 сердечно-сосудистых осложнений; из НПВС наименьший сердечно-сосудистый 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 после физической нагрузки.

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

В отчете по проекту SOS представлена суммарная оценка гастроинтестинального и сердечно-сосудистого 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 8).

Таблица 8

Риски гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых рисков отдельных НПВС [8,25]

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	-	-	-

НПВС	Исследования случай-контроль				Метаанализы			
	ЖКТ	СН	ИМ	ИИ	ЖКТ	СН	ИМ	ИИ
Пироксикам	4,1	1,3	1,2	1,1	7,4	-	-	-
Сулиндак	-	-	-	-	2,9	-	-	-
Теноксикам	2,9	-	1,0	-	4,1	-	-	-

Возможные генетические особенности.

Обсуждается значение особенностей метаболизма НПВП, опосредованная генетическими полиморфизмом их метаболизма с участием цитохрома P450, сопровождающимся существенным повышением плазменной концентрации НПВП. В Таких исследованиях показано, что мутантный вариант CYP2C9*3 ассоциировался со значимым повышением риска: кровотечения чаще возникали у носителей этой аллели гена в сравнении с носителями «дикой» формы цитохрома.

Менеджмент НПВС-гастропатии

Формулировка диагноза

МКБ-10 предполагает включение в диагноз при наличии поражений ЖКТ (без осложнений, при осложнениях) указания на их связь с НПВС [7, 8].

МКБ-10, рубрикация.

Осложнения терапевтических и хирургических вмешательств (Y40-Y84)

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

- Y45 Анальгезирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства
 - Y45.1 Салицилаты
 - Y45.2 Производные пропионовой кислоты
 - Y45.3 Другие нестероидные противовоспалительные средства
 - Y45.5 Противоревматические средства
 - Y45.8 Другие анальгезирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства
 - Y45.9 Анальгезирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства неуточненные

Nota Bene! Имеющийся локальный нормативный документ - постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 52 от 20.03.2008, содержит пункт 7, обязывающий врачей сообщать о всех нежелательных реакциях на лекарственные средства в Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении (ЦЭИЗ).

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 высокого риска развития НПВС-гастропатии – профилактически принимать ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Профилактика НПВС-гастропатии

«Лучший способ профилактики – избегать назначения НПВС» (Chan F.K., Graham D.Y., 2004)[8].

Выполнить эту рекомендацию возможно далеко не всегда, и принципами профилактики являются[8]:

- оценка риска поражения ЖКТ, ассоциированного с приемом НПВС/АСК;
- максимально, насколько это возможно, оптимизация лечения НПВС;
- применение ИПП(таблица 9).

Таблица 9

Стандартные дозы ингибиторов протонного насоса [6]

Ингибитор протонного насоса	Стандартная доза:
омепразол	20 мг
лансопразол	30 мг
пантопразол	40 мг
рабепразол	20 мг
эзомепразол	20 (40) мг

НПВС снижают выработку ПГ, вызывая потерю защитных факторов слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, что ведет к повышенному риску образования язв. Блокирование выработки кислоты должно снизить этот риск [36]. Многочисленные РКИ, результаты метаанализов и систематического обзора доказали несомненное преимущество ИПП для лечения и профилактики НПВС-гастропатий по сравнению с другими антисекреторными препаратами.

Механизм действия ИПП связан с ингибированием H^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы (H^+/K^+ -АТФазы) мембран париетальных клеток (протонной помпы), что приводит к прекращению переноса ионов водорода в просвет желез желудка, и как следствие к угнетению базальной и стимулированной секреции соляной кислоты. ИПП проникает в париетальные клетки желудка из плазмы крови, откуда попадает в секреторные каналы, где происходит активация при низком (кислом) значении pH. Именно в таком состоянии ИПП может ингибировать H^+/K^+ -АТФазу, предварительно превратившись в тетрациклический сульфенамид. При этом для разных ИПП значения pH, при котором происходит их активация, что проявляется в некоторых особенностях их фармакодинамики [4, 9].

Все ИПП являются производными бензимидазола и имеют близкое химическое строение, различаясь только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах, которые индивидуализируют особенности фармакокинетики и фармакодинамики, межлекарственного взаимодействия ИПП. Сравнительная характеристика фармакокинетических свойств ИПП представлена в таблице 10.

Таблица 10

Фармакокинетические свойства ингибиторов протонной помпы [23]

ИПП	Омепразол (ОМЕ)	Эзомепразол (ЕЗО)	Лансопразол (ЛНЗ)	Декслансопразол (ДЕХ)	Пантопразол (РНЗ)	Рабепразол (РНЗ)
Биодоступность (%)	30–40%	64–90%	80–85%	NA	77%	52%
Время достижения пикового уровня в плазме (Тmax)	0,5–3,5 ч	1,5 ч	1,7 ч	1–2 часа	2–3 часа	2–5 часов
Объем распределения (л / кг)	0,13–0,35	0,22–0,26	0,4	0,54	0,15	0,34
Клиренс (мл / мин)	400–620	150–266	400–650	190–193	90–225	160–330
Связывание с белками%	95%	95%	97%	96%	96%	95–98%
Период полураспада (Т1 / 2)	0,5–1 час	1,3–1,6 ч	1,6 ч	1–2 часа	1–1,9 ч	1–2 часа
Печеночный метаболизм	СУР2С19 (основной), СУР3А4 (второстепенный)	Неферментативный клиренс, незначительный метаболизм через СУР2С19				

Рассмотрим особенности конкретного ИПП на примере пантопразола. Пантопразол вызывает необратимую блокаду протонной помпы, соединяясь сразу с двумя цистеинами - 813 и 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связи и длительность блокады протонной помпы, следовательно, и кислотной продукции [7], ее восстановление происходит только после синтеза нового белка, что обеспечивает наиболее продолжительный эффект пантопразола среди всех ИПП [4]. Пантопразол обладает максимальной рН-селективностью, что и обуславливает безопасность его длительного применения [4,7]. Несомненным преимуществом пантопразола также является его низкое сродство к ферментной системе СУР₄₅₀ и низкая ингибирующая активность в отношении

CYP2C19, что определяет низкий уровень межлекарственного взаимодействия [4,7]. Фармакокинетика пантопразола существенно не отличается у молодых и пожилых людей. Пища и антациды не влияют на биодоступность пантопразола, то есть не снижают его эффективность, кроме того, биодоступность пантопразола после первого приема выше, чем у некоторых других ИПП, что позволяет эффективно использовать пантопразол также в режиме «по требованию».

Все международные согласительные документы рекомендуют назначение ИПП для профилактики НПВС-гастропатии пациентам с высоким и очень высоким риском развития гастродуоденальных осложнений, ассоциированных с приемом НПВС.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами 2014 г. предлагают назначать ИПП, начиная с умеренного риска [2].

ИПП назначаются на весь период приема НПВС, при этом доза ИПП при длительном приеме должна периодически пересматриваться с целью назначения наименьшей дозы для контроля заболевания, что отражено в практических рекомендациях экспертов ACG 2017 г. по рациональному использованию ИПП [26].

Однако, ИПП не являются истинными гастропротекторами. Кроме того, следует обратить внимание на практическую рекомендацию №10, группы экспертов ICON-G [35]

Практическая рекомендация 10. Нет разницы в эффективности между разными ИПП (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, и рабепразол), имеющих на рынке. Все доступные ИПП в рекомендуемых дозах обладают аналогичной эффективностью снижения риска НПВС индуцированной гастропатии.

Лечение НПВС-гастропатии

- Решение вопроса о необходимости дальнейшего приема НПВС.
- При невозможности полного отказа от применения НПВС рассмотреть следующие возможные подходы (таблица 11) [8]:
 - 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
- Лечение эрозивно-язвенных поражений согласно национальным рекомендациям [6].

- После достижения репарации эрозивно-язвенного поражения назначение постоянной поддерживающей терапии ИПП на весь период приема НПВС.

Таблица 11

Программы лекарственной терапии НПВС-гастропатии [8]

Характер патологии	Варианты лечения
Желудочная диспепсия (пациент не обследован)	Эмпирическое лечение <ul style="list-style-type: none"> • Блокаторы H₂-гистаминорецепторов • ИПП в максимально эффективной дозе (стандартной/половинной дозе) • Невсасывающиеся антациды Продолжительность лечения индивидуальна
Желудочная диспепсия (пациент обследован)	<ul style="list-style-type: none"> • Блокаторы H₂-гистаминорецепторов • ИПП в стандартной дозе • Невсасывающиеся антациды Продолжительность лечения индивидуальна
Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки А. Больной прекратил прием НПВП	ИПП в стандартной/ двойной дозе Средняя продолжительность лечения: язва желудка – 8-10 недель, язва двенадцатиперстной кишки – 4-6 недель
Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки Б. Больной продолжает прием НПВП	ИПП в стандартной/ двойной дозе Средняя продолжительность лечения: язва желудка – 8-10 недель, язва двенадцатиперстной кишки – 4-6 недель Поддерживающая терапия: ИПП в стандартной /половинной дозе на все время приема НПВС

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

Вопросы эрадикационной терапии у инфицированных *H. pylori* 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 [8]. Фактически, за последнее десятилетие количество госпитализаций из-за осложнений нижних отделов кишечника, связанных с приемом НПВП, увеличилось по сравнению с патологиями верхних отделов кишечника, тем самым подчеркивая актуальность НПВП-энтеропатии [17].

Пищевод

НПВС и АСА относятся к числу ЛС, вызывающих лекарственно-индуцированные поражения пищевода (ЛИПП). У большинства пациентов обычно наблюдаются самоограничивающиеся симптомы [1,8]. 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 [32].

Факторы, способствующие развитию ЛИПП [8, 32]

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, суждение 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 [49].

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 [8, 21].

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. Kimetal (2014), наиболее частым симптомом была боль в груди (71,8%), реже наблюдались одинофагия (38,5%) и дисфагия (29,5%) [8, 37].

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 [8, 37]. На практике при развитии эзофагита лечение проводится в соответствии с правилами лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [6].

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 [8].

Тонкая кишка

Согласно данным аутопсии, язвы тонкой кишки выявляются у 8,4% принимавших НПВС лиц (у не принимавших в 0,6%) [8, 21]. 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 [31].

Повреждения, ассоциированные с НПВП, наблюдались в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке, наиболее часто в илеоцекальной области [29].

Железодефицитная анемия вследствие потерь крови из тонкой кишки выявлялась у 41% пациентов с ревматоидным артритом, получавших НПВС [8, 22].

Фактически за последнее десятилетие количество госпитализаций в США из-за поражений нижних отделов кишечника, связанных с приемом НПВП, увеличилось по сравнению с патологией верхних отделов кишечника, что подчеркивает практическую важность энтеропатии, вызванной приемом НПВП. НПВС – энтеропатия имеет многообразие проявлений: железодефицитная анемия, потери белка и гипоальбуминемия, перфорация кишечника, скрытое кровотечение, стриктуры, непроходимость и язвы. Появление современных методов эндоскопической визуализации, включая капсульную эндоскопию и двойную баллонную эндоскопию, упростило обнаружение множества поражений кишечника, включая эрозии, петехии, варикозное расширение вен, очаговую гиперемию, атрофию ворсинок и язвы. Микроскопические изменения тонкой кишки наблюдались у 80% пациентов, принимавших низкие дозы АСК в течение двух недель [24]. Показано повреждение кишки у 68% волонтеров, которым назначался диклофенак 75 мг в течение двух недель [8, 40].

Механизм повреждения тонкой кишки под влиянием НПВС отличается от такового верхнего отдела ЖКТ и выяснен недостаточно [8].

Патофизиология НПВС-энтеропатии отличается от патогенеза НПВС-гастропатии: основные расстройства связывают с разобщением митохондриального окислительного фосфорилирования, дефицитом АТФ, повышением цитозольного дисбаланса Ca^{2+} и Na^{+} / K^{+} и последующая индукция апоптоза. Далее акцент смещается на расстройства барьерной функции слизистой оболочки из-за осмотического дисбаланса кишечных эпителиальных клеток, что приводит к увеличению проницаемости и транслокации агрессивных и вредных компонентов из просвета, включая желчные кислоты, компоненты панкреатического секрета, гидролитические / протеолитические ферменты и липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Межклеточные плотные контакты существенно нарушаются, что усиливается из-за апоптотической потери энтероцитов и протеолитического разрушения кишечных капилляров. Бактериальные ЛПС вместе с TNF- α и другими активными макромолекулами (HMGB1 и DAMP), высвобождаемым из некротических энтероцитов, являются хемотаксическими сигналами для инфильтрации макрофагов и нейтрофилов в поврежденную слизистую. Кишечные патогены и желчные кислоты еще больше усиливают воспаление,

и этот процесс протекает по петле обратной связи, что приводит к серьезному повреждению тканей у хронических пользователей НПВП.

Описана гипотеза «трех ударов» [8, 27]:

- 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 транслокация липополисахаридов (LPS) Грам-отрицательной микрофлоры, бактериальная транслокация [52].

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 [18, 29].

Комментарий. Увеличение проницаемости, так и воспаление слизистой оболочки являются патофизиологическими механизмами, связанными с применением НПВП. В этом смысле биомаркеры, которые косвенно оценивают кишечную проницаемость, такие как кальпротектин, фекальный лактоферрин, экскреция с мочой хрома-51 ЭДТА (51Cr-EDTA), сцинтиграфия лейкоцитов, меченных индием-111 (In-111), и сцинтиграфия радиоактивных эритроцитов могут потенциально могут быть применимы в клинической практике. Тесты для измерения кишечной проницаемости основаны на обнаружении перорально вводимых соединений, которые выводятся с мочой. В нормальных условиях эти соединения не должны абсорбироваться, но при повреждении барьера или повреждении кишечника они попадают в систему кровообращения, где затем выводятся. Тест 51Cr-EDTA является одним из наиболее широко используемых, с помощью которого, как сообщается, у 50-70% длительно принимающих НПВП наблюдается увеличение кишечной проницаемости. Многие из этих тестов являются многообещающими, но необходимы дополнительные исследования для определить диагностического значения каждого при НПВС-ассоциированной энтеропатии.

Детализация повышенной проницаемости. Синдром избыточно проницаемой слизистой оболочки кишечника является частым компонентом многих заболеваний. В Беларуси Министерством здравоохранения утверждена инструкция по применению «Метод определения вариантов

синдрома избыточно проницаемой слизистой оболочки кишечника», утв. МЗ РБ 07.05.2015г., рег. номер 125-1114, которая представлена в приложении 1.

Проявления НПВС-энтеропатии [8, 15, 18, 24]:

- боль в животе;
 - анемия;
 - интестинальное воспаление;
 - язвы и эрозии;
 - интестинальное кровотечение;
 - интестинальные потери белка;
 - илеальная дисфункция и мальабсорбция.
 - перфорация просвета кишки
 - кишечная непроходимость
- **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)[8].

Факторы риска НПВС энтеропатии (Шанс развития энтеропатии)

Возраст ≥ 65 лет (4,16)

НПВС + антагонист H₂-рецепторов (3,95)

НПВП + ИПП (5,22)

СОХІВ + ИПП (2.7)

Предлагаемые способы профилактики и лечения НПВС-энтеропатии

Профилактика и лечение повреждений тонкой кишки НПВС не разработаны. Предлагаются следующие средства [48]:

- метронидазол
- сульфасалазин
- ланзопразол (через воздействие на гемм-оксигеназу-1 (НО-1) обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, независимыми от антисекреторной активности в желудке) [53]
- мисопростол
- эупатилин
- фармаконутриенты (лактоферрин, коммерческий гидролизат рыбного коллагена, глютамин)
- препараты висмута

Комментарий. ИПП бесполезны для предотвращения энтеропатии, вызванной НПВП, и даже могут быть вредными. Так, в поперечном исследовании с использованием капсульной эндоскопии, проведенном у пациентов с ревматоидным артритом, получавших НПВП более 3 месяцев, пациенты пожилого возраста и пользователи, принимавшие

кислотосупрессивное средство (H2RA и PPI), имели большую вероятность развития тяжелой энтеропатии. Было высказано предположение, что мизопростол, метронидазол и сульфасалазин полезны при лечении или профилактике энтеропатии, вызванной НПВП, у людей. Тем не менее, большинство исследований имеют существенные ограничения, такие как открытые, неконтролируемые исследования с небольшими размерами выборок по потенциальной ценности пробиотиков для лечения или профилактики энтеропатии, вызванной НПВП. Сообщалось, что штамм Shirota *Lactobacillus casei* защищает от поражений тонкой кишки, вызванных индометацином у крыс, и что его пробиотические эффекты могут быть опосредованы противовоспалительным действием молочной кислоты, но эти результаты не были показаны на людях. Еще недавно другие авторы продемонстрировали, что лечение смесью пробиотиков (VSL # 3), содержащей *L. casei*, значительно снижает концентрацию кальпротектина в кале у здоровых добровольцев, получавших индометацин. Ребамипид (разработан японскими специалистами) является противоязвенным цитопротектором, который стимулирует выработку эндогенных простагландинов и был использован в нескольких азиатских странах для лечения язв желудка и поражений желудка, таких как эрозии. Имеются убедительные доказательства того, что ребамипид увеличивает эндогенные уровни простагландинов, увеличивает кровоток, подавляет увеличение проницаемости слизистой оболочки, устраняет свободные радикалы и подавляет воспаление в слизистой оболочке желудка. Благодаря этим действиям ребамипид также оказался полезным для профилактики поражений желудочно-кишечного тракта, вызванных аспирином. Было даже описано, что он оказывает профилактическое действие на эрозию слизистой оболочки тонкой кишки в подвздошной кишке, вызванную аспирином, по сравнению с плацебо. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном на пациентах, получающих низкие дозы аспирина или НПВП в течение более 3 месяцев, ребамипид был эффективен при лечении эрозий и язв тонкой кишки.

Другие лекарственные средства с гастро и энтеропротективным действием, представленные в японской классификации лекарственных средств, отличаются существенным разнообразием (таблица 12).

Таблица 12

Гастропротекторы в японской АТХ

DG02008 DGroup	
Name	Gastric mucosal protectant /Протектанты слизистой желудка
Member	
<u>D00177</u>	Methylmethionine sulfonium chloride (JAN) <JP>
<u>D01529</u>	Gefarnate (JP17/INN) <JP>
<u>D01306</u>	Troxipide (JP17/INN) <JP>

DG00028	Alginic acid
D00015	Glutamine (USP); L-Glutamine (JP17) <JP/US>
D02706	Sodium gualenate hydrate (JAN) <JP>
D01121	Rebamipide (JP17/INN) <JP>
D01611	Polaprezinc (JAN/INN) <JP>
DG01871	Irsogladine
DG01877	Benexate
D01956	Sofalcone (JAN) <JP>
DG01870	Cetraxate
D01827	Teprenone (JP17/INN) <JP>
D02033	Aldioxa (JP17/USAN/INN) <JP>
D03366	Egualen sodium hydrate (JAN) <JP>
D04372	Deproteinized serum <JP>
DG01869	Ecabet
D04363	Azulene sulfonate sodium - L-glutamine mixt <JP>

Препараты, содержащие соли висмута.

Проблема создания эффективных и безопасных лекарственных средств с цитопротективным эффектом на слизистую ЖКТ имеет давнюю историю. Одним их первых подобных лекарственных средств явились соли коллоидного висмута. Лекарственные средства на основе солей коллоидного висмута (tri-potassium di-citrato bismuthate) продолжают использоваться в клинической практике. Известно, что соли висмута, такие как коллоидный субцитрат висмута (De-Nol), взаимодействуют с мицинами слизи с образованием комплекса гликопротеин-висмут, который обеспечивает уменьшение проницаемости слизи для кислоты из полости желудка. Это и является теоретическим обоснованием цитопротекции висмут содержащих лекарственных средств. Нами проведен дополнительный поиск клинических доказательств такого действия: PubMed: Bismuth Subcitrate/Humans/erosion. Получены следующие результаты: всего публикаций 850, из них по гастропротекции 4, при эрозиях – 2. При ключевых словах - Bismuth Subcitrate/Humans/Gastritis – всего 170, из них за последние 5 лет – 7 (4 азиатская популяция). Таким образом, клинические доказательства гастропротекции у препаратов на основе висмута сомнительны.

Эупатилин.

- **Толстая кишка**[8, 15, 18]

Рассматривают воздействие НПВС/АСК на «нормальную» и измененную предшествующим заболеванием кишку[8].

Воздействие на слизистую без воспаления

Возможно развитие ряда состояний и осложнений:

- Колит микроскопический;
- 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) [42].

Предполагаемые эффекты

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

Менеджмент [8]

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на доступность антисекреторных ЛС и появление селективных НПВС, частота осложнений на фоне приема НПВС остается сравнительно высокой. Недостаточный учет факторов риска, ненадлежащее применение НПВС, отсутствие обучения пациентов безопасному использованию НПВС, невыполнение профилактики НПВС-гастропатии у пациентов повышенного риска, отсутствие мониторинга риска у пациентов, длительно принимающих НПВС обеспечивают значительную долю предотвратимых связанных с приемом НПВС/АСК осложнений.

Обучение врачей проблеме поражений ЖКТ, ассоциированных с приемом НПВС, оказывающих как первичную, так и специализированную медицинскую помощь, а также информирование пациентов, трудно переоценить [8].

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. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // http://www.gastro.ru/userfiles/R_npvp_2014_6.pdf
3. Леонова, М.В. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы / М.В. Леонова // Медицинский совет. – 2015, № 17. – С. 96 - 102.
4. Выбор ингибитора протонной помпы с позиций эффективности и безопасности у конкретного пациента / Е. А. Лялюкова [и др.]. // Лечащий врач. – 2020, № 8. – С. 6 – 10.
5. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами / С. И. Пиманов [и др.]. // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 8. – С. 23 - 33.
6. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения [Электронный ресурс] : постановление Мин-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 01.06.2017 № 54 // Мин-во здравоохранения Респ. Беларусь. - Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf. – Дата доступа 15.07.2022.
7. Острые язвы желудка у критически больных пациентов (стрессовые язвы). Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатия). Диагностика, лечение, профилактика : методические рекомендации : утв. Мин-вом здравоохранения Респ. Беларусь 02.04.2001, регистр. № 37-0101.
8. Силивончик, Н.Н. Поражения желудочно-кишечного тракта, индуцированные приемом противовоспалительных средств / Н.Н. Силивончик. - М. : НиктаграфиксПлюс. - 2017. – 28 с.
9. Щербинина, М.Б. «Нольпаза» — перспективный ингибитор протонной помпы / М.Б. Щербинина // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – Т. 6, № 56. – С. 83-87.
10. Abraham N. S., Hlatky M. A., Antman E. M. 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,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 105, no. 12, pp. 2533–2549, 2010.
11. Adebayo D., Bjarnason I. Is nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? // *Postgrad. Med. J.* 2006; 82: 186-191.
 12. Al-Saeed A. Gastrointestinal and cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Oman. Med. J.* 2011; 26: 355-391.
 13. Allison M.C., Howatson A.G., Torrance C.J. et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.* 1992;327:749–754.
 14. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al.; 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 // *BMJ.* 2016; 354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
 15. Ballinger A1. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the colon // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2008;10:485-489.
 16. Bhatt D. L., Scheiman J., Abraham N. S. et al., “ACCF/ACG/AHA, 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use,” *American Journal of Gastroenterology*;2008, vol. 103, no. 11: 2890–2907.
 17. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *BiochemPharmacol.* 2020;180:114147.
 18. Bjarnason I., Hayllar J., Macpherson A.J., Russell S. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans // *Gastroenterology.* 1993; 104: 1832-1847.
 19. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. 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) // *Drug Saf.* 2012; 35: 1127–1146.
 20. Chan F.K., Graham D.Y. Review article: prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment // *Aliment. Pharmacol. Ther.*2004; 19: 1051-1061.
 21. Dağ M.S., Öztürk Z.A., Akın I. et al. Drug-induced esophageal ulcers: case series and the review of the literature // *Turk. J. Gastroenterol.* 2014;. 25:180-184.
 22. Davies N.M. Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability // *Aliment.Pharmacol.Ther.* 1998;12:303–320.

23. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):447-460.
24. Endo H., Hosono K., Inamori M. et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers // *Digestion.* 2009;79:44–51.
25. Final Report - SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) http://cordis.europa.eu/result/rcn/54210_en.html.
26. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017 Mar;152(4):706-715. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031. PMID: 28257716.
27. Fortun P.J., Hawkey C.J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine // *Curr Opin. Gastroenterol.* 2007;23:134–141.
28. Gabriel S.E., 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: 787-796
29. Gay G., Delvaux M., Frederic M. Capsule endoscopy in non-inflammatory drugs-enteropathy and miscellaneous, rare intestinal disease // *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 5237-5244.
30. Goldstein J.L. Challenges in managing NSAID-associated gastrointestinal tract injury // *Digestion.* 2004; 69 (Suppl. 1): 25-33.
31. Graham DY. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 145–148.
32. Guttman O.R., Zachos M. Drug-induced esophageal injury with an occult vascular ring // *Paediatr. Child. Health.* 2011; 16: 554–556.
33. Hayden M., Pignone M., Phillips C., Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 161-172.
34. Hunt RH, Lanas A, Stichtenoth DO, Scarpignato C. Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs. *Ann Med.* 2009;41:423–37.
35. Hunt R., Lazebnik L, Marakhouski Y, et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2018;8(2):148-160.
36. Kanno T, Moayyedi P. Who Needs Gastroprotection in 2020? [published online ahead of print, 2020 Nov 11]. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020;1-17.

37. Kim S.H., Jeong J.I.B., Koh S.-J. et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis // *World. J. Gastroenterol.* 2014; 20: 10994–10999.
38. Lanza F. L., Chan F. K., and Quigley E. M.;, “Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 104, no. 3, pp. 728–738, 2009.
39. Lanza F.L., Graham D.Y., Davis R.E., Rack M.F. Endoscopic evaluation of cimetidine and sucralfate for prevention of naproxen-induced gastroduodenal injury: effects of scoring method // *Dig. Dis. Sci.* 1990; 35: 1494-1499.
40. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy // *J. Gastroenterol.* 2009; 44 (Suppl. 19):64–71.
41. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. A. et al. on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut Online First*, published on October 5, 2016 as 10.1136/gutjnl-2016-312288.
42. Nagata N., Niikura R., Aoti T. et al. Impact of discontinuing non-steroidal antiinflammatory drugs on long-term recurrence in colonic diverticular bleeding // *World. J. Gastroenterol.* 2015; 21: 1292–1298.
43. Oka Y, Okamoto K, Kawashita N, Shirakuni Y, Takagi T. Meta-analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull.* 2014;37:947–53.
44. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs gastropathy. We started it –can we stop it // *Arch. Intern. Med.* 1981; 146: 1075-1076.
45. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016;14(1):179.
46. Scheiman J.M., Cryer B., Asaka M. et al. Panel discussion: treatment approaches to control gastrointestinal risk and balance cardiovascular risks and benefits: proposals and recommendations // *Aliment. Pharmacol. Ther. symp. ser.* 2005; 1: 26-32.
47. Sinha M, Gautam L, Shukla PK, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:258209.

48. Strate L.L., Liu Y.L., Huang E.S. et al. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding // *Gastroenterology*. 2011; 150: 1427-1433.
49. Sung Chul Park, Hoon Jai Chun, Chang Don Kang, Donggeun Sul. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury // *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4647-4653
50. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hyper-motility. *World J Gastroenterol*. 2012 May;18(18):2147–2160.
51. Tramèr MR, Moore AR, Reynolds JM, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain*. 2000;85:169–82
52. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies // *Br. J. Pharmacol*. 2012; 165: 67-74.
53. Whittle B.J. Nitric oxide and the gut injury induced by non-steroidal antiinflammatory drugs // *Inflammopharmacology*. 2003;11:415–422.
54. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov;22(9):795–801.
55. Yoda Y., Amagase K., Kato S et al. Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin -induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1 // *J. Physiol.Pharmacol*. 2010;61:287–294.

Учебное издание

Адаменко Елена Ивановна
Жарская Ольга Марьяновна
Карасева Галина Анатольевна
Мараховский Юрий Харитонович
Силивончик Наталья Николаевна
Ситник Геннадий Демьянович

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫЕ
С ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
СРЕДСТВ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 30.12.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,75. Уч.- изд. л. 2,26. Тираж 120 экз. Заказ 150.

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.