



Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта?

И.Г. Пахомова¹, Г.Ю. Кнорринг²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть наиболее часто встречающиеся нежелательные эффекты от применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обусловленные поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): НПВП-эзофаго-, гастродуодено- и энтеропатии, а также возможную тактику ведения пациентов и использование различных терапевтических подходов с целью минимизации рисков развития данной патологии.

Основные положения. НПВП являются эффективными анальгетическими и противовоспалительными средствами, широко используемыми в клинической практике. В основном потребители НПВП — это больные с хронической патологией суставов и позвоночника. Поскольку немало пациентов, принимающих НПВП, имеют коморбидный фон, у них достаточно часто возникают нежелательные реакции на прием лекарств, в том числе НПВП, и необходим более тщательный контроль при назначении данной терапии с учетом индивидуальных особенностей. Применение селективных НПВП, в частности нимесулида, обладающего высокой биодоступностью, эффективностью обезболивания, выраженными противовоспалительными свойствами и относительной безопасностью, позволяет минимизировать частоту возникновения гастротоксических нежелательных реакций.

Заключение. Необходимо еще раз подчеркнуть, что проблема НПВП-индуцированных поражений ЖКТ остается актуальной и может усугубляться при наличии коморбидной патологии. Первостепенное значение имеют своевременная профилактика и диагностика НПВП-индуцированных повреждений слизистой гастроинтестинальной зоны, а также рациональный и индивидуальный подход к назначению НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, коморбидность, НПВП-гастродуоденопатия, НПВП-энтеропатия, нимесулид, Найз.

Вклад авторов: Пахомова И.Г. — разработка концепции статьи, обработка источников литературы, подготовка рукописи; Кнорринг Г.Ю. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта? Доктор.Ру. 2020; 19(7): 68–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75



Details of the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Comorbid Patients. Ways to Minimise the Risks of NSAID-induced GIT Complications

I.G. Pakhomova¹, G.Yu. Knorring²

¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; St. Petersburg, Russian Federation 197341

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

Пахомова Инна Григорьевна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, доцент кафедры пропедевтики и сестринского дела ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7798-9476. <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>. E-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: knorring@mail.ru

ABSTRACT

Objective of the Review: to discuss the most common adverse events from the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) for GIT: NSAID-induced esophago-, gastroduodeno- and enteropathy, possible management and the use of various therapies in order to minimise the risks of this pathology.

Key Points. NSAIDs are efficient analgetics and anti-inflammatory products widely used in clinical setting. NSAIDs are prescribed mostly to patients with chronic joint and spine conditions. As a lot of patients who take NSAIDs are comorbid, they have frequent adverse reactions to drugs, including NSAIDs, and need stricter control if this is a therapy of choice. Selective NSAIDs (nimesulide) are characterised by good bioavailability; they are efficient pain killers, possess marked anti-inflammatory properties and are relatively safe, thus making it possible to minimise the rate of adverse reactions for GIT.

Conclusion. It should be emphasised that the issue of NSAID-induced GIT disorders is still challenging and can be aggravated in comorbid patients. Of prime importance are timely prevention and diagnosis of NSAID-induced GIT disorders and sustainable and individualized NSAID prescription.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, comorbidity, NSAID-induced gastroduodenopathy, NSAID-induced enteropathy, nimesulide, Nise.

Contributions: Pakhomova, I.G. — article concept, review of references, manuscript preparation; Knorrning, G.Yu. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Pakhomova I.G., Knorrning G.Yu. Details of the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Comorbid Patients. Ways to Minimise the Risks of NSAID-induced GIT Complications. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 68–75. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75

Для коморбидных пациентов, страдающих различными хроническими заболеваниями, прежде всего с поражением опорно-двигательного аппарата, и нуждающихся в НПВП, ныне неуклонно растет. Боль, являющаяся основным клиническим проявлением наиболее распространенных заболеваний суставов и позвоночника, значительно снижает качество жизни пациентов. Следовательно, максимально полное и быстрое купирование болевого синдрома — первоочередная задача терапии, в связи с чем больным рекомендуется прием НПВП. Вместе с тем около 75% пациентов предпочитают вообще не обращаться к врачу и решать проблему самостоятельно либо получить помощь в аптеке у фармацевта-провизора [1].

НПВП являются доступным и обоснованным средством не только анальгетической, но и патогенетической терапии острой или хронической боли. Общеизвестно, что в основе действия НПВП лежит угнетение синтеза простаноидов, которое обусловлено торможением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — основного фермента, участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты. НПВП не только обеспечивают значимый анальгетический эффект и способны влиять на периферический и центральный механизм ноцицепции, но и оказывают противовоспалительное действие.

Негативное влияние на верхние отделы ЖКТ объясняется способностью НПВП воздействовать на функцию слизистой оболочки пищеварительного тракта через блокаду ЦОГ-1, приводящую к уменьшению локального синтеза физиологических простагландинов, к стимуляции моторики ЖКТ и усилению секреции соляной кислоты и т. д., что существенно снижает защитный потенциал слизистой ЖКТ и ее устойчивости к повреждающему действию факторов агрессии.

При выборе любого лекарственного средства большое значение имеет не только его высокая эффективность, но и безопасность, которая чрезвычайно актуальна для коморбидных пациентов с хронической болью, вынужденных принимать НПВП ежедневно и зачастую длительно. Данные обстоятельства диктуют необходимость более пристального внимания к вопросам безопасности и правильного использования препаратов из группы НПВП.

Наиболее часто встречающиеся нежелательные эффекты применения НПВП со стороны ЖКТ: НПВП-индуцированная диспепсия, НПВП-эзофагопатия, gastroduodeno- и энтеропатия [2].

ДИСПЕПСИЯ, СВЯЗАННАЯ С ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Прием НПВП может ассоциироваться с возникновением различных неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ (чувство жжения и тяжести в эпигастральной области, тошнота и др.), часто при отсутствии определяемого при эндоскопическом исследовании повреждения слизистой оболочки [3]. По данным эпидемиологических исследований, НПВП вызывают диспепсию гораздо чаще, чем препараты иных фармакологических групп (ГКС, метилксантины, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ) [2, 3].

Патогенез диспепсии в большей степени связан с контактным действием НПВП, способностью в определенной степени ускорять или замедлять моторику ЖКТ. Влияние инфицированности слизистой оболочки желудка бактерией *Helicobacter pylori* на развитие НПВП-ассоциированной диспепсии не доказано.

Неприятные ощущения со стороны ЖКТ, возникающие при приеме НПВП, носят неспецифический характер. Диспепсию способны вызывать все НПВП, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК).

НПВП-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЭЗОФАГОПАТИЯ

Известно, что прием НПВП (в т. ч. низких доз АСК) может существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры [4].

Патогенетические механизмы, опосредующие развитие НПВП-индуцированного поражения пищевода, включают:

- усиление желудочной секреции и снижение pH;
- контактное раздражающее действие НПВП на слизистую оболочку пищевода (локальную абсорбцию лекарственных препаратов слизистой оболочкой пищевода, внутрислизистое накопление в токсических концентрациях);
- снижение выработки бикарбонатов и изменение поверхностных свойств слизи;
- торможение перистальтики желудка, провоцирование гастроэзофагеального рефлюкса и увеличение его частоты.

В целом повреждающее действие НПВП в большей мере обусловлено опосредованным снижением эффективности

защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой пищевода к повреждающему действию данного класса препаратов.

Прием НПВП также может считаться независимым фактором риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

НПВП-ГАСТРОДУОДЕНОПАТИИ

Механизмы возникновения НПВП-индуцированных побочных эффектов обусловлены ulcerогенным действием препаратов на слизистую оболочку ЖКТ. Механизм действия всех НПВП основывается на ингибировании фермента ЦОГ, что нарушает синтез простагландинов, которые являются важными физиологическими и патологическими медиаторами [5].

Известны две основные изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Выделение в экспериментальных условиях третьей изоформы ЦОГ-3 как варианта ЦОГ-1 остается дискуссионным.

Посредством ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 обеспечиваются основные фармакодинамические свойства НПВП: обезболивающее, противовоспалительное, жаропонижающее. ЦОГ-1 («конститутивная» изоформа) постоянно присутствует в большинстве тканей, функционирует как постоянный клеточный фермент и регулирует физиологические эффекты простагландин в тканях и органах (в первую очередь простагландин E1), контролирующей желудочную секрецию и защищающих слизистую оболочку ЖКТ. Следовательно, ингибирование данного фермента обуславливает развитие нежелательных реакций со стороны ЖКТ [6].

Существенная роль в патогенезе НПВП-гастропатии отводится индивидуальным особенностям пациента. У большинства людей через несколько часов после приема НПВП отмечается появление геморрагий и эрозий слизистой оболочки желудка. Дальнейшее зависит от индивидуальной реакции организма. Либо происходит заживление ранних повреждений, либо они сохраняются в виде эрозий, либо разрушение слизистой продолжается вплоть до появления истинной пептической язвы.

НПВП-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ

В последние годы накоплены данные о том, что поражение тонкой кишки на фоне приема НПВП встречается достаточно часто. Так, у 44–70% пациентов, принимающих НПВП, развиваются те или иные поражения тонкой кишки, даже при кратковременном, в течение 7–14 дней, лечении НПВП [7, 8].

Выделяют три основных патогенетических механизма негативного воздействия НПВП на кишечный эпителий:

1) местное контактное воздействие препарата на слизистую оболочку после его перорального приема (особо актуальное при использовании кишечнорастворимых форм препаратов, например АСК), повреждение митохондрий, нарушение связей между энтероцитами, приводящее к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника для потенциальных патогенных факторов (бактерий и их токсинов, желчных кислот) и к нейтрофильной активации;

2) системные побочные эффекты НПВП после абсорбции препарата из просвета кишки (ингибирование ЦОГ-1);

3) повторное местное проявление токсического влияния препарата на эпителиоциты после прохождения его метаболитов через энтерогепатический путь рециркуляции [9].

Важную роль играет нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке кишечника вследствие подавления синтеза не только простагландинов, но и оксида азота.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НПВП-ГАСТРОДУОДЕНО- И ЭНТЕРОПАТИИ

Побочное действие НПВП проявляется не у всех пациентов. Объяснение данного феномена связано с наличием факторов риска развития повреждений слизистой оболочки ЖКТ, среди которых можно назвать пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез (желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе), прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких препаратов этой группы (в том числе низких доз АСК), тяжелые сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность и др.), сопутствующий прием ГКС, антикоагулянтов. К дополнительным факторам риска относят курение, употребление алкоголя, инфекцию *H. pylori*. Оценка факторов риска производится с учетом их градации для каждого пациента индивидуально [10]:

1) умеренный риск: пожилой возраст, язвенный анамнез (редкие рецидивы), прием ГКС, курение и употребление алкоголя, инфицированность *H. pylori*;

2) высокий риск: язвенный анамнез, прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (антиагрегантов, антикоагулянтов);

3) максимальный риск: осложненные язвы (кровотечение, перфорация), часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные), комбинация двух и более факторов риска.

Среди факторов риска, ассоциированных с повышенной частотой НПВП-индуцированной патологии пищевода, выделяют пожилой возраст, мужской пол, прием ГКС, алендроната, низких доз АСК. Эрозивный эзофагит значительно чаще выявляется у больных с наличием язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [11].

В отличие от НПВП-гастропатии при поражении тонкой кишки факторы риска до конца не изучены. Вместе с тем к наиболее вероятным из них относят пожилой возраст, сопутствующий прием ГКС и антикоагулянтов, хронические заболевания кишечника (целиакию, болезнь Уиппла, болезнь Крона).

НПВП-индуцированные эрозивно-язвенные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

Клинически НПВП-ассоциированные повреждения пищевода проявляются симптоматикой ГЭРБ. При этом важно подчеркнуть значимость внепищеводных проявлений ГЭРБ у коморбидных пациентов, в том числе с избыточной массой тела или ожирением, когда, например, наряду с изжогой или регургитацией отмечаются возникновение приступов кашля и/или удушья, преимущественно в ночное или утреннее время, режес после еды, а также утренняя осиплость голоса, халитоз и др. [12]. Данный факт может быть обусловлен увеличением градиента давления нижнего пищеводного сфинктера на фоне приема НПВП.

Нельзя не отметить, что НПВП-ассоциированные эзофагиты зачастую сопровождаются выраженными клиническими симптомами и риском развития опасных осложнений: пептической язвы, кровотечения и стриктуры нижней трети пищевода.

НПВП-гастродуоденопатия может проявляться в разных клинических вариантах, таких как желудочная диспепсия (10–50% случаев), клиническая картина гастрита, эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе острых язв,

кровотечений из эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, реже — перфорации язв [13].

Отмечается несоответствие симптоматики и эндоскопической картины поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, например, при наличии у пациента выраженных жалоб (боли или чувства тяжести в эпигастриальной области, тошноты, рвоты, изжоги и других признаков диспепсии) эндоскопические проявления могут быть минимальными, а при наличии эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка клиническая картина может быть стертой. Стертая клиническая картина у пациентов старших возрастных групп отмечается чаще, чем у лиц более молодого возраста, и обусловлена в первую очередь анальгезирующим эффектом самих НПВП.

При этом в пожилом возрасте может наблюдаться более тяжелое течение НПВП-гастроуденопатий (ослабление защитных свойств слизистой оболочки гастродуоденальной зоны), которое проявляется прежде всего в более значительных размерах язвенного дефекта и высоком риске развития осложнений: кровотечения или перфорации [13].

НПВП-энтеропатия

Клиническая симптоматика НПВП-ассоциированных энтеропатий неспецифична: признаки данной патологии могут быть мало выражены либо вовсе отсутствуют, однако наличие черного жидкого стула (пусть даже однократного) должно всегда настораживать. Чаще всего НПВП-энтеропатия манифестирует осложнениями: хронической железодефицитной анемией, не поддающейся коррекции препаратами железа, и потерей белка (альбумина) через поврежденную слизистую оболочку («протеинуряющая» энтеропатия), реже — тонкокишечной непроходимостью [9].

ДИАГНОСТИКА НПВП-ЭЗОФАГО- И ГАСТРОДУОДЕНОПАТИЙ

Специфических лабораторных маркеров НПВП-эзофаго- и гастродуоденопатий нет. Однако из-за возможных осложнений (кровотечения, перфорации) необходима оценка общего анализа крови, анализа кала на скрытую кровь.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия является основным методом диагностики или исключения НПВП-гастропатии. Обязательна диагностика инфекции *H. pylori*. При необходимости выполняется суточная рН-импедансометрия пищевода и желудка.

Проведение диагностических мероприятий для выявления НПВП-энтеропатии показано больным, регулярно принимающим НПВП, в случае наличия у них клинических симптомов (диареи, метеоризма, абдоминальной боли), признаков кишечного кровотечения или железодефицитной анемии, гипоальбуминемии. Для диагностики поражения слизистой тонкой кишки используют эндоскопические методы, позволяющие визуализировать тощую и подвздошную кишку, — капсульную энтероскопию, для диагностики стриктур применяют энтерографию с контрастным веществом, для диагностики воспаления — анализ кала на кальпротектин. Обязательным является исследование кала на скрытую кровь.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Поскольку НПВП отличаются по степени негативного действия на органы и системы организма, при назначении реко-

мендуется использовать более безопасные препараты при наличии факторов риска. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями, при наличии факторов риска ЖКТ-осложнений показано назначение селективных НПВП [2, 10]. Среди последних хорошо известен и активно применяется в клинической практике препарат нимесулид (Найз), имеющий заслуженную клиническую репутацию, фармакологические особенности которого хорошо изучены и известны [14–16]. Нимесулид оказывает меньшее влияние на ингибирование ЦОГ-1, поэтому его прием сопровождается более низким риском развития гастроинтестинальных осложнений, чем прием неселективных НПВП.

Показательными в отношении риска НПВП-индуцированных поражений на фоне приема нимесулида и некоторых других НПВП являются данные масштабного эпидемиологического исследования J. Laporte и соавт., в котором анализировались причины 2813 эпизодов ЖКТ-кровотечения (7193 пациента в качестве группы контроля). Нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП: ОР кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака — 3,7, мелоксикама — 5,7, рофекоксиба — 7,2 [17].

Нельзя не отметить и вклад отечественных ученых. Так, за период с 1995 по 2009 г. в России проведено 21 испытание, в которых нимесулид назначался в дозах от 200 до 400 мг/сут на срок от 7 дней до 12 мес (всего 1590 больных) при различных нозологических профилях: пациентам с ревматическими заболеваниями, острыми травмами, после стоматологических операций, страдающим урологической патологией. Группу контроля составляли больные, которые принимали другие НПВП (преимущественно диклофенак, парацетамол), трамадол и гомеопатический препарат Артрофоон (n = 526).

Полученные данные подтвердили как эффективность (не уступал или превосходил препараты группы контроля), так и безопасность нимесулида (количество больных с диспепсией при применении нимесулида составило 9,1%, препаратов сравнения — 10,8%; язвы ЖКТ развились у 1,6% и 10,6% соответственно, $p < 0,001$) [18].

К преимуществам нимесулида (Найза) относятся высокая биодоступность, сильное и быстрое обезболивание, хорошее проникновение в синовиальную жидкость, мощный противовоспалительный эффект, низкая частота побочных эффектов. Высокая скорость реализации анальгетического воздействия при использовании Найза связана с так называемым 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки [19].

Интересно отметить, что существенную роль в быстром и продолжительном анальгетическом влиянии нимесулида играет широкий спектр свойств, не связанных с ингибированием ЦОГ-2. Так, нимесулид уменьшает синтез провоспалительных цитокинов, в их числе ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8, и лейкотриена В₄, уровень аллогенной субстанции Р, а за счет снижения синтеза фосфодиэстеразы IV он уменьшает активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих ключевую роль в патогенезе острой воспалительной реакции [16, 20, 21].

Кроме того, нимесулид ингибирует продукцию реактивных кислородных радикалов и лейкотриена С₄, продуцируемого эозинофилами. Нимесулид ингибирует секрецию гистамина тучными клетками, связанную как с иммунными, так и с неиммунными стимулами, что облегчает болевой синдром и что важно для минимизации поражений ЖКТ.

В эксперименте показано, что нимесулид уменьшал стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты в желудке опытных животных [22].

Для профилактики при наличии факторов риска развития НПВП-эзофаго- и гастродуоденопатии, а также их лечения в современной клинической практике наиболее действенными являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [2, 10, 13]. При выявлении эрозивно-язвенных изменений прекращение приема НПВП само по себе не приводит к рубцеванию язв, но может повышать эффективность противоязвенной терапии.

Терапевтическая тактика ведения пациентов с НПВП-индуцированными поражениями пищевода аналогична терапии ГЭРБ. ИПП — это препараты выбора для лечения проявлений данной патологии, при этом предпочтение отдается ИПП, обладающему не только высокой эффективностью (выраженным антисекреторным и цитопротективным действием), но и безопасностью, например рабепразолу.

Среди ИПП с учетом коморбидного фона и возможной полипрагмазии предпочтение стоит отдавать препаратам с наименьшим риском межлекарственного взаимодействия, например пантопразолу или рабепразолу, в том числе и при совместном назначении с клопидогрелом [23]. Эффективность противоязвенной терапии может быть повышена комбинацией ИПП с препаратами висмута [24].

Важно подчеркнуть также, что, согласно консенсусу Маастрихт V, *H. pylori* и НПВП являются независимыми факторами риска развития язвенной болезни и связанных с ней кровотечений. Пациентам, планирующим длительный прием НПВП (в том числе и низких доз АСК), необходимо обязательное обследование на *H. pylori* и, при наличии инфекции,

проведение антихеликобактерной терапии с последующим назначением ИПП [25].

ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

Применение ИПП не уменьшает риск НПВП-энтеропатии. Использование селективных НПВП снижает вероятность развития или рецидива патологии тонкой кишки [9]. По некоторым данным, прием сульфасалазина и коллоидного субцитрата висмута может способствовать уменьшению кровопотери при приеме НПВП. Одновременное назначение НПВП и сульфасалазина в дозе 2 г/сут редуцирует увеличенную проницаемость кишечного эпителия (индуцированную приемом индометацина).

Дополнительное назначение метронидазола (с целью санации кишечника) способствует редукции изменений кишечной проницаемости, вызванной приемом индометацина. Могут быть также назначены препараты нитрофуранового ряда (нифурател) или невосасывающийся антибиотик рифаксимин. Кроме того, потенциальными энтеропротективными эффектами при НПВП-индуцированной энтеропатии обладает ребамипид. Ребамипид стимулирует продукцию простагландинов и гликопротеинов слизи, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [26]. Имеются данные об эффективности ребамипида при язвенной болезни, хроническом гастрите, ассоциированном с инфекцией *H. pylori* [27].

Возможная тактика ведения коморбидного пациента с целью профилактики ЖКТ-осложнений при приеме НПВП, а также терапевтические подходы к коррекции НПВП-эзофаго- и гастроэнтеропатии представлены в *таблицах 1 и 2*.

Таблица 1 / Table 1

Возможная тактика ведения коморбидного пациента с целью профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов

Possible management strategy for comorbid patients in order to prevent GIT complications from non-steroidal anti-inflammatory drugs

Степени гастроинтестинального риска / Stage of GIT risk	Показания к назначению НПВП / Indications for NSAIDs
Риск гастропатий отсутствует / No risk of gastropathy	<ul style="list-style-type: none"> Можно назначить любой НПВП / Any NSAID can be prescribed. Если длительность приема НПВП составляет более 4 недель, следует к нНПВП добавить ИПП либо назначить сНПВП (Найз) / If a NSAID is taken for over 4 weeks, PPI should be added to nNSAID or a sNSAID (Nise) should be prescribed. Контроль нежелательных эффектов: оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / AE monitoring: review of patient's complaints of GIT at each visit. При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, анализ кала на скрытую кровь / If signs of GIT pathology are seen, FGDS, full blood count, and faecal occult blood test should be performed
Риск гастропатий умеренный / Moderate risk of gastropathy	<ul style="list-style-type: none"> Тест на <i>Helicobacter pylori</i>, при необходимости — эрадикационная терапия / Test for <i>Helicobacter pylori</i>, eradication therapy (if required). сНПВП или нНПВП + ИПП (ИПП на весь период приема НПВП) / sNSAID or nNSAID + PPI (PPI for the entire NSAID duration). Контроль нежелательных эффектов: ОАК и ФГДС через месяц после начала приема НПВП / AE monitoring: full blood count and FGDS a month after NSAID initiation. Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / Review of patient's complaints of GIT at each visit. При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, анализ кала на скрытую кровь / If signs of GIT pathology are seen, FGDS, full blood count, and faecal occult blood test should be performed

Степени гастроинтестинального риска / Stage of GIT risk	Показания к назначению НПВП / Indications for NSAIDs
Риск гастропатий высокий / High risk of gastropathy	<ul style="list-style-type: none"> • Тест на <i>H. pylori</i>, при необходимости — эрадикационная терапия / Test for <i>H. pylori</i>, eradication therapy (if required). • сНПВП + ИПП (ИПП на весь период приема НПВП). НПВП нужно стремиться назначать в малых дозах, коротким курсом (не более 1 мес) / sNSAID + PPI (PPI for the entire NSAID duration). The lowest NSAID doses should be prescribed and for a short period (max. 1 month). • Контроль нежелательных эффектов: ОАК и ФГДС через месяц после начала приема НПВП / AE monitoring: full blood count and FGDS a month after NSAID initiation • Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / Review of patient's complaints of GIT at each visit. • При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, анализ кала на скрытую кровь / If signs of GIT pathology are seen, FGDS, full blood count, and faecal occult blood test should be performed
Риск гастропатий максимальный / Extreme risk of gastropathy	<ul style="list-style-type: none"> • Тест на <i>H. pylori</i>, при необходимости — эрадикационная терапия / Test for <i>H. pylori</i>, eradication therapy (if required). • Желательно ограничиться коротким курсом сНПВП (до 14 дней) в малых дозах / A short period of sNSAID (max. 14 days) is advisable. • сНПВП + ИПП (ИПП на весь период приема НПВП) / sNSAID + PPI (PPI for the entire NSAID duration). • Контроль нежелательных эффектов: ОАК и ФГДС через месяц после начала приема НПВП / AE monitoring: full blood count and FGDS a month after NSAID initiation. • Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / Review of patient's complaints of GIT at each visit. • При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, анализ кала на скрытую кровь / If signs of GIT pathology are seen, FGDS, full blood count, and faecal occult blood test should be performed
Риск развития эзофагопатии / Risk of esophagopathy	<ul style="list-style-type: none"> • По возможности назначить сНПВП (Найз) / sNSAID (Nise) is possible. • Контроль нежелательных эффектов: оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / AE monitoring: review of patient's complaints of GIT at each visit. • При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, анализ кала на скрытую кровь / If signs of GIT pathology are seen, FGDS, full blood count, and faecal occult blood test should be performed
Риск развития энтеропатии / Risk of enteropathy	<ul style="list-style-type: none"> • Нужно стремиться назначать сНПВП в малых дозах курсом до 1 мес / The lowest NSAID doses should be prescribed and no longer than 1 month. • ИПП не предотвращают развитие НПВП-энтеропатии / PPIs do not prevent NSAID-induced enteropathy. • Контроль нежелательных эффектов: ОАК, оценка уровней альбумина, железа в крови, анализ кала на скрытую кровь через месяц после начала приема НПВП / AE monitoring: full blood count, blood albumin and Fe tests, faecal occult blood test a month after NSAID initiation. • Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / Review of patient's complaints of GIT at each visit. • При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо выполнить ОАК, оценку уровней альбумина, железа в крови, анализ кала на скрытую кровь, кала на кальпротектин, ФГДС, капсульную эндоскопию / If signs of GIT pathology are seen, full blood count, blood albumin and Fe tests, faecal occult blood test, faecal calprotectin test, FGDS, and capsule endoscopy should be performed

Примечание. Здесь и в таблице 2: ИПП — ингибиторы протонной помпы, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, нНПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты, ОАК — общий анализ крови, сНПВП — селективные нестероидные противовоспалительные препараты, ФГДС — фиброгастроэнтеродуоденоскопия.

Note. Legend for Table 1 and Table 2: PPI — proton pump inhibitors, GIT — gastrointestinal tract, nNSAID — non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, sNSAID — selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, FGDS — fiberoptic gastroduodenoscopy.

Возможная лечебная тактика у коморбидных пациентов при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов
Possible therapy of comorbid patients in case of non-steroidal anti-inflammatory drugs

НПВП-гастропатия / NSAID-induced gastropathy	
Лечение диспепсии / Dyspepsia management	<ul style="list-style-type: none"> • Тест на <i>Helicobacter pylori</i>, при необходимости — эрадикационная терапия / Test for <i>Helicobacter pylori</i>, eradication therapy (if required). • Перевод на сНПВП или, если необходим прием НПВП, дополнительно ИПП (ИПП на весь период приема НПВП) / Transition to sNSAIDs or (if NSAIDs are required) PPI addition (PPI for the entire NSAID duration).
Лечение эзофагопатии / Esophagopathy management	<ul style="list-style-type: none"> • Назначение ИПП в стандартных терапевтических дозах курсом не менее 4–8 недель, в дальнейшем — длительная поддерживающая терапия ИПП в половинной дозе (до 6 месяцев) / Prescription of standard therapeutic doses of PPI for at least 4–8 weeks, then – long-term maintenance with a half PPI dose (up to 6 months). • При необходимости — добавление цитопротектора / Cytoprotective agent addition (if required)
Лечение НПВП-индуцированных эрозий и язв / Management of NSAID-induced erosions and ulcers	<ul style="list-style-type: none"> • Тест на <i>H. pylori</i>, при необходимости — эрадикационная терапия / Test for <i>H. pylori</i>, eradication therapy (if required). • Прекращение приема НПВП само по себе не всегда приводит к рубцеванию язв, но может повышать эффективность противоязвенной терапии / NSAID discontinuation will not necessarily result in ulcer scarring, but it can boost efficiency of anti-ulcer therapy. • Если прием НПВП необходим, перевод на сНПВП / If NSAIDs are required, transition to sNSAID. • Назначение ИПП в стандартных дозах: при локализации небольших язв в двенадцатиперстной кишке — курсом не менее 4–6 недель, а при больших размерах и локализации язв в желудке — 8–12 недель / Standard PPI doses should be prescribed: for small duodenum ulcers – max. 4–6 weeks; for large ulcers and stomach ulcers – 8–12 weeks. • Для достижения аддитивного эффекта возможна комбинация ИПП с коллоидным субцитратом висмута (4–8 недель) или с ребамипидом / For additive effect, PPI can be combined with colloid bismuth subcitrate (4–8 weeks) or rebamipide. • В дальнейшем — ИПП в профилактической дозе на весь период приема НПВП / Then PPI maintenance for the entire NSAID duration
НПВП-энтеропатия / NSAID-induced enteropathy	
<ul style="list-style-type: none"> • Прекращение приема НПВП либо, при необходимости, перевод на сНПВП / NSAID discontinuation or transition to sNSAIDs. • Санация кишечника: метронидазол или нифурател (400 мг 2 раза в сут) 7 дней либо рифаксимин (1200 мг/сут) 7 дней / Intestine sanitation: metronidazole or nifuratel (400mg bid) for 7 days or rifaximin (1,200 mg/day) for 7 days. • ИПП не уменьшают выраженность НПВП-энтеропатии / PPIs do not reduce the severity of NSAID-induced enteropathy. • Назначение ребамипида 100 мг 3 раза в сут (на 4–6 недель), сульфасалазина до 2 г/сут (не менее 8–12 недель) либо коллоидного субцитрата висмута (240 мг 2 раза в сут) (до 8 недель) / Rebamipide 100mg tid (4–6 weeks), sulfasalazine NMT 2 g/day (min. 8–12 weeks), or colloid bismuth subcitrate (240mg bid) (up to 8 weeks). • При необходимости — препараты железа длительно / Long-term iron therapy (if required) 	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, необходимо еще раз подчеркнуть, что проблема НПВП-индуцированных поражений ЖКТ остается актуальной и может усугубляться при наличии комор-

бидной патологии. Первостепенное значение имеют своевременная профилактика и диагностика НПВП-индуцированных повреждений слизистой гастроинтестинальной зоны, а также рациональный и индивидуальный подход к назначению НПВП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Звартау Э.Э., Макарьянц М.Л. Рациональное обезбоживание. В кн.: Вейн А.М., ред. Рациональное обезбоживание в общей практике: практическое руководство для врачей. М.; 1999: 3–5. [Zvartau E.E., Makaryants M.L. Rational anesthesia. In: Vein A.M., ed. Rational anesthesia in general practice: a practical guide for physicians. M.; 1999: 3–5. (in Russian)]
2. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 151(3): 4–18. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophagogastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs "NSAID". Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018; 151(3): 4–18. (in Russian)]
3. Пахомова И.Г., Кучмин А.Н. НПВП-ассоциированная диспепсия. Возможности терапевтической коррекции. Рус. мед. журн. Медицинское обозрение. 2018; 3: 35–8. [Pakhomova I.G., Kuchmin A.N. NSAID-associated

- dyspepsia. Possibilities of therapeutic correction. Rus. Med. J. Medical Review. 2018; 3: 35–8. (in Russian)]
4. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В. и др. Сравнение эндоскопической картины при осложнениях со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызванных приемом антитромботических средств и нестероидных противовоспалительных препаратов. Acta Biomedica Scientifica. 2019; 4(5): 19–25. [Moroz E.V., Karateev A.E., Kryukov E.V. et al. Comparison of the endoscopic picture in case of complications of the upper gastrointestinal tract caused by the use of antithrombotic agents and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Acta Biomedica Scientifica. 2019; 4(5): 19–25. (in Russian)]
5. Пахомова И.Г., Хорошина Л.П. Вновь о проблеме безопасности НПВП. Рациональный выбор препарата. Consilium Medicum. 2015; 2(17): 22–6. [Pakhomova I.G., Khoroshina L.P. Again about the problem of NSAID safety. Rational choice of drug. Consilium Medicum. 2015; 2(17): 22–6. (in Russian)]
6. Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet. 2010; 376(9736): 173–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3

7. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad. Med. J.* 2006; 82(965): 186–91. DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586

8. Watarai I., Oka S., Tanaka S. et al. Comparison of small-bowel mucosal injury between low-dose aspirin and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: a capsule endoscopy study. *Digestion.* 2014; 89(3): 225–31. DOI: 10.1159/000358287

9. Вахрушев Я.М., Загребина Е.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). *Терапевтический архив.* 2012; 5: 74–9. [Vakhrushev Ya.M., Zagrebina E.A. Enteropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (pathogenesis, diagnosis, treatment). *Therapeutic Archive.* 2012; 5: 74–9. (in Russian)]

10. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология.* 2015; 1: 4–23 [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. *Clinical guidelines “Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”.* *Modern Rheumatology Journal.* 2015; 1: 4–23. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23

11. Ruszniewski P., Soufflet C., Barthelemy P. et al. NSAIDs intakes is a risk factor for gastroesophageal reflux. *Gut.* 2006; 55(suppl.5): A267.

12. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. и др. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008; 3: 6–11. [Karateev A.E., Uspenskiy Yu.P., Pakhomova I.G. et al. *Receiving NSAIDs and pathology of the esophagus: association with the main symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), the incidence of and risk factors for erosive esophagitis.* *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2008; 3: 6–11. (in Russian)]

13. Шабров А.В., Успенский Ю.П., ред. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. СПб.: ИнформМед; 2013. 283 с. [Shabrov A.V., Uspenskiy Yu.P., eds. *Lesions of the digestive system induced by the intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs.* SPb.: InformMed; 2013. 283 p. (in Russian)]

14. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety.* 2013; 22(4): 365–75. DOI: 10.1002/pds.3385

15. Rainsford K. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22(6): 1161–70. DOI: 10.1185/030079906X104849

16. Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г. Современные представления о механизмах действия нимесулида. *Доктор.Ру.* 2020; 19(4): 18–22. [Knorrning G.Yu., Pakhomova I.G. *Mechanisms of action of nimesulide: current understanding.* *Doctor.Ru.* 2020; 19(4): 18–22. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22

17. Laporte J., Ibañez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety.* 2004; 27(6): 411–20. DOI: 10.2165/00002018-200427060-00005

18. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2015; 1–2: 61–7. [Karateev A.E. *Why do russian physicians use nimesulide? Ambulatory Surgery: Hospital-Replacing Technologies.* 2015; 1–2: 61–7. (in Russian)]

19. Кнорринг Г.Ю., Вёрткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. *Доктор.Ру.* 2019; 10(165): 38–42. [Knorrning G.Yu., Vyortkin A.L. *“Correct” nimesulide: a pharmacologist’s opinion.* *Doctor.Ru.* 2019; 10(165): 38–42. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42

20. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. et al. Increased tumor necrosis factor- α and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. *Anesth. Analg.* 2007; 104(4): 949–54. DOI: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27

21. Ottoneo L., Dapino P., Pastorino G. et al. Nimesulide as a downregulator of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway. Focus on the histoprotective potential of the drug during inflammatory processes. *Drugs. Suppl.* 1993; 46(suppl.1): S29–33. DOI: 10.2165/00003495-19930461-00007

22. Tavares I.A., Borelli F., Welch N.J. Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001; 19(1 suppl.22): S13–15.

23. Niu Q., Wang Z., Zhang Y. et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2017; 22(2): 142–52. DOI: 10.1177/10742484166663647

24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018; 28(1): 55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. *Diagnosics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association.* *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018; 28(1): 55–70. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

25. Malferteiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66(1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288

26. Zhang S., Qing Q., Bai Y. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58(7): 1991–2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0

27. Haruma K., Ito M., Kido S. et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47(4): 862–7. DOI: 10.1023/a:1014716822702

Поступила / Received: 07.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.10.2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АД	— артериальное давление	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АТФ	— аденозинтрифосфат	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОР	— относительный риск
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ОШ	— отношение шансов
ГКС	— глюкокортикостероиды	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ДИ	— доверительный интервал	СД	— сахарный диабет
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИЛ	— интерлейкин	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИМТ	— индекс массы тела	ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИФН	— интерферон	НbA1c	— гликированный гемоглобин
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	Ig	— иммуноглобулин
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности		
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности		