

НПВП-ГАСТРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ И ПОЗВОНОЧНИКА

Морозова Т.Е., Рыкова С.М., Чукина М.А.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

NSAID GASTROPATHY IN PATIENTS WITH COMORBID DISEASES

Morozova T.E., Rykova S.M., Chukina M.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Морозова
Татьяна Евгеньевна,
Morozova Tatyana E.
E-mail:
temorozova@gmail.com**

*Морозова Т.Е., доктор медицинских наук, профессор,
Рыкова С.М., кандидат медицинских наук,
Чукина М.А. клинический ординатор кафедры
Morozova T.E., MD, Professor,
Rykova S.M., PhD,
Chukina M.A.*

Резюме

Широкое использование в клинической практике нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) во многом обусловлено общей тенденцией к старению населения и, как следствие, увеличению числа лиц с коморбидными состояниями и заболеваниями, среди которых большую распространенность имеют заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания суставов и позвоночника, требующие проведения терапии препаратами, сочетающими в себе противовоспалительные и анальгетические свойства. Однако НПВП обладают не только благоприятными эффектами, но и имеют довольно большой спектр нежелательных явлений, большое место среди которых занимает НПВП-индуцированная гастропатия. В статье рассматриваются вопросы рационального выбора НПВП у пациентов в зависимости от степени сердечно-сосудистого и гастроинтестинального риска, а также возможности профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии. Особое внимание уделяется выбору отдельных НПВП с учетом их фармакологических свойств.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-ассоциированная гастропатия, коморбидные состояния, профилактика, факторы риска, селективные НПВП, коксибы, ингибиторы протонной помпы, ИПП.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 118 (6): 64–70

Summary

The widespread use in clinical practice of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), largely due to the general trend towards an aging population and, as a consequence, increase the number of individuals with comorbid conditions and diseases, including the most common are diseases of the cardiovascular system, diseases of the joints and spine, requiring of therapy with, combining the anti-inflammatory and analgesic properties. However, NSAIDs not only have favorable effects, but have quite a wide range of adverse effects, an important place among which is NSAID-induced gastropathy. The article deals with the rational choice of NSAIDs in patients depending on the degree of cardiovascular risk and gastrointestinal, as well as the possibility of preventing NSAID-associated gastropathy. Particular attention is paid to the choice of individual NSAIDs with regard to their pharmacological properties.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID-associated gastropathy, comorbid conditions, prevention, risk factors, selective NSAIDs, coxibs, proton pump inhibitors, PPIs.

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2015; 116 (4): 64–70

Введение

Современную клиническую практику трудно представить без нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые широко назначают своим пациентам врачи самых разных специальностей — и терапевты, и педиатры, и кардиологи, и ревматологи, и врачи общей практики и пр. Препараты данного класса обладают широким спектром клинических эффектов и поэтому используются при заболеваниях костно-мышечной системы, соединительной ткани, сердечно-сосудистых заболеваниях и при целом ряде других состояний и заболеваний. Ежедневно в мире более 30 млн. человек принимают их в качестве обезболивающих, противовоспалительных и антиагрегантных средств [1–3]. НПВП используются пациентами всех возрастных групп, но чаще пожилыми людьми. Так, например, в США 70 % лиц старше 65 лет принимают НПВП хотя бы 1 раз в неделю, а 34 % из них — ежедневно.

Высокая распространенность НПВП во многом обусловлена общей тенденцией к старению населения и, как следствие, увеличению числа лиц с коморбидными состояниями и заболеваниями, среди которых большую распространенность имеют заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания суставов и позвоночника, требующие проведения терапии противовоспалительными

препаратами и анальгетиками и антиагрегантами. Так, многие больные ишемической болезнью сердца (ИБС) принимают малые дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), назначаемые кардиологами для первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений, или препараты, тормозящие агрегационную способность тромбоцитов (клопидогрел), рекомендуемые в течение длительного времени после стентирования коронарных артерий, которые в комбинации с НПВП значительно повышают риск развития неблагоприятных побочных реакций последних.

Следует учитывать и тот факт, что НПВП относятся к так называемым препаратам группы ОТС (over-the-counter), или безрецептурным лекарственным средствам, и многие больные самостоятельно принимают их в качестве жаропонижающих или обезболивающих средств, не учитывая возможные взаимодействия с лекарственными препаратами, принимаемыми одновременно по поводу других заболеваний. Это, безусловно, дополнительно повышает риск развития неблагоприятных побочных реакций, наиболее распространенной и опасной среди которых является НПВП-индуцированная гастропатия [4].

НПВП-гастропатии

Термин НПВП-гастропатия (Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) -gastropathy) был предложен в 1986 г. S. H. Roth и этим термином в мире принято обозначать эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, связанные с приемом НПВП и имеющие характерную клинико-эндоскопическую картину [5, 6]. Под НПВП-гастропатиями понимают патологию верхних отделов пищеварительного тракта, возникающую в хронологической связи с приемом НПВП и характеризующуюся повреждением слизистой оболочки — развитием эрозий, язв и их осложнений в виде кровотечения, пенетрации, перфорации [7].

НПВП-индуцированное поражение может затрагивать не только гастродуоденальную область, но также пищевод и тонкий кишечник [8].

Медико-социальная значимость проблемы настолько велика, что ревматологи, а именно в ревматологической практике эти препараты назначаются наиболее часто, называют НПВП-гастропатию «второй ревматической болезнью» [1]. Риск образования язв и возникновения кровотечений существенно возрастает при одновременном назначении ряда других лекарств, в первую очередь кортикостероидов и антикоагулянтов [2].

Риск развития НПВП-гастропатий

НПВП принимает очень большое количество пациентов, в том числе на протяжении многих лет, однако ассоциированные с ними гастропатии возникают далеко не у каждого. В связи с этим важным является вопрос — у кого риск выше?

С целью оптимизации ведения пациентов, получающих НПВП, необходимо проводить индивидуальную оценку риска развития НПВП-гастропатий.

Данные ряда мета-анализов позволяют выделить наиболее значимые факторы, существенно повышающие риск развития НПВП-гастропатий [9–13]. Это:

- наличие в анамнезе осложнений язвенной болезни (ЯБ) — относительный риск (ОР) 13,5;
- одновременный прием нескольких НПВП — ОР 9,0;
- прием высоких доз НПВП — ОР 7,0;

- одновременный прием антикоагулянтов — ОР 6,4;
- наличие в анамнезе неосложненной ЯБ — ОР 6,1;
- возраст старше 70 лет — ОР 5,6;
- одновременный прием кортикостероидов — ОР 2,2.

Помимо этого существуют и дополнительные факторы риска возникновения НПВП-гастропатий, такие как:

- продолжительность лечения — наибольшая вероятность развития гастродуоденальных эрозий и язв отмечается в 1-й мес. приема НПВП, затем она несколько снижается и стабилизируется после 4-го мес. лечения;
- курение, особенно в сочетании с указанием на наличие в анамнезе ЯБ;
- злоупотребление алкоголем;

Табл. 1.
Категории риска развития НПВП-гастропатии [16].

| Высокий риск | Умеренный риск (1-2 фактора риска) | Низкий риск |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • В анамнезе осложненная язва, особенно недавняя • Множественные (>2) факторы риска | <ul style="list-style-type: none"> • Возраст старше 65 лет • Высокая доза НПВП • В анамнезе неосложненная язва • Одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, кортикостероидов и антикоагулянтов | <ul style="list-style-type: none"> • Нет факторов риска |

Рис. 1
Относительный риск развития гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений при приеме различных НПВП [17].

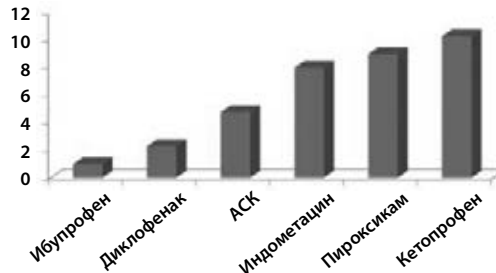


Табл. 2.
Риск развития НПВП-гастропатий при приеме различных НПВП [2].

| Препарат | Суточная доза | Кратность приема в сутки | Комментарии |
|--------------|---------------|--------------------------|---|
| Низкий риск | | | |
| Ибупрофен | < 1600 мг | 3–4 | Незначительный противовоспалительный эффект в этих дозах |
| Этодолак | 600 мг | 1 | Частично селективный ингибитор ЦОГ-2 |
| Миелоксикам | 7,5–15 мг | 1 | Частично селективный ингибитор ЦОГ-2 |
| Средний риск | | | |
| Ибупрофен | 1600–2400 мг | 3–4 | |
| Напроксен | 500–1000 мг | 1–2 | |
| Диклофенак | 75–100 мг | 2–3 | Повышение активности функциональных печеночных тестов |
| Высокий риск | | | |
| Индометацин | 50–200 мг | 3–4 | Высокая частота развития диспепсии и побочных эффектов со стороны ЦНС |
| Кетопрофен | 100–200 мг | 2–4 | |

- применение НПВП перед едой, а не после приема пищи.
Существенно повышает риск данного осложнения и наличие предшествующих или сопутствующих заболеваний пищевода, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктуры пищевода, а также различные коморбидные заболевания, среди которых необходимо отметить системную склеродермию с поражением пищевода и желудка, цирроз печени (особенно осложнившийся портальной гипертензионной гастропатией), заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническую болезнь почек [11–12].
Наличие этих факторов риска позволяет выявить пациентов высокого риска, которым больше всего показана профилактика ЖК осложнений.
 - Помимо этого обсуждается также негативная роль и таких факторов, как
 - наличие хеликобактерной инфекции,
 - употребление кокаина,
 - стресс,
 - цитомегаловирусная инфекция (CMV),
 - вирус герпеса (HSV),
 - совместное назначение химиотерапевтических препаратов, бисфосфонатов, ингибиторов обратного захвата [13].
- Наиболее актуальные вопросы, связанные с применением НПВП, нашли отражение в стандартах диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний [14, 15].
Для того, чтобы выбрать наиболее адекватную тактику приема НПВП целесообразно оценить категорию риска развития НПВП-гастропатии в каждом отдельном случае в зависимости от наличия тех или иных факторов риска (табл. 1).

Риск развития НПВП-гастропатий при приеме различных НПВП

Помимо индивидуальных особенностей самого пациента риск может быть обусловлен и особенностями самих НПВП — он выше при применении относительно более токсичных НПВП, при высоких дозах или сочетании 2-х и более препаратов.

Мета-анализ работ, посвященных изучению ulcerогенных свойств различных НПВП, показал, что ОР развития гастро-дуоденальных эрозивно-язвенных поражений при их приеме неодинаков. Если принять ОР возникновения эрозий

и язв желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме ибупрофена — препарата с наименьшим риском развития НПВП — ассоциированной гастропатии — за 1.0, то для диклофенака он составит 2.3, для АСК — 4.8, для индометацина — 8.0, для пироксикама — 9.0, для кетопрофена — 10.3 [17]. Схожие результаты были получены и в других исследованиях. Так, анализ банка данных 17 центров США и Канады, насчитывающего 36 тыс. больных с ревматическими заболеваниями, также показал, что наименьший уровень язвенности среди НПВП обладают ибупрофен и салицилаты, наибольшей — индометацин и кетопрофен [18].

Как известно, неодинаковая язвенность различных НПВП связана с разным соотношением ингибирующих эффектов применительно к активности фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), отвечающей за цитопротективные свойства слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в реализации воспалительных реакций. Были синтезированы новые НПВП, обладающие слабым ингибирующим действием в отношении активности ЦОГ-1 (мелоксикам, нимесулид) или же селективно подавляющие активность ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб). Применение этих препаратов, действительно, несколько снижает частоту возникновения

НПВП-гастропатии, однако риск развития гастроудуоденальных эрозивно-язвенных поражений при их назначении все равно сохраняется. Так, если при приеме неселективных НПВП ОР возникновения осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ составлял 1,77, то при применении селективных НПВП (нимесулид, мелоксикам, коксибы) — 1,30–1,33. [18]. Был проведен мета-анализ 26 исследований, сравнивавших способность коксибов уменьшать риск возникновения диспепсических жалоб по сравнению с традиционными НПВП, а также по сравнению с применением комбинации традиционных НПВП и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Оказалось, что коксибы снижали ОР возникновения симптомов диспепсии лишь на 12 %, тогда как применение традиционных НПВП с комбинации с ИПП уменьшало этот риск на 66 % [12]. В 2004 г. рофекоксиб был отозван с фармацевтического рынка из-за доказанного повышения частоты инфаркта миокарда у больных, получавших данный препарат с целью профилактики рецидива колоректального рака. В настоящее время признано нежелательным назначение коксибов пожилым больным с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений [20].

Данные о потенциальном риске развития НПВП-гастропатий при приеме различных НПВП препаратов суммированы в таблице 2.

Симптоматика НПВП –гастропатий

Характерными симптомами НПВП –гастропатий являются боли и диспептический синдром. Боли локализуются, чаще в эпигастриальной области, связаны с приемом препарата (пациенты переходят на его прием после еды, чтобы снизить неприятные ощущения). Диспептический синдром — ощущение тяжести после еды, чувство быстрого насыщения, вздутие в области эпигастрия, реже — тошнота, рвота. Для болевого и диспептического синдромов не характерна сезонность в отличие от «классической» язвенной болезни. Клинически НПВП-ассоциированные повреждения пищевода проявляются симптоматикой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) — прежде всего изжогой [8, 19].

Также нужно помнить, что анальгетический эффект НПВП приводит к тому, что у больных могут отсутствовать боли и диспептические симптомы, которые могли бы насторожить пациентов и указать на возможное неблагоприятное побочное действие препаратов, и тогда первым клиническим проявлением осложнений лекарственной терапии являются желудочно-кишечное кровотечение или прободение язвы.

Следует особо подчеркнуть дисбаланс между клиническими проявлениями НПВП-гастропатии и выраженностью эндоскопической картины. Примерно у 30–40 % обследуемых, получающих длительную (более 6 нед) терапию НПВП, отмечаются симптомы диспепсии, которые не коррелируют с данными, полученными при эзофагогастроудоденоскопии (ЭГДС). Так, до 40 % больных с эрозивно-язвенными изменениями слизистой верхних отделов ЖКТ не предъявляют жалоб, и, наоборот, до 50 % пациентов с диспепсией имеют нормальную слизистую оболочку [22].

Следует помнить, что у лиц, предъявляющих жалобы на неприятные ощущения со стороны ЖКТ и имеющих эндоскопические признаки, характерные для НПВП-гастропатии, серьезные осложнения выявляются чаще, чем у тех, кто не испытывает неприятных ощущений. Эта группа больных с клиническими и эндоскопическими проявлениями НПВП-гастропатии должна находиться под особым наблюдением лечащего врача [22, 23].

Фармакотерапевтическая тактика профилактики и лечения НПВП-гастропатий

При выборе фармакотерапевтической тактики профилактики и лечения НПВП-гастропатий необходимо учитывать множество факторов, связанных как с самим пациентом (особенности статуса пациента, спектр заболеваний, данные анамнеза и пр.), так и данные о фармакологических особенностях отдельных лекарственных препаратов. Для выработки наиболее оптимальной терапевтической тактики необходимо вспомнить ключевые моменты

патогенеза НПВП-гастропатии, знание и понимание которых поможет в выборе препаратов.

Патогенез НПВП-гастропатии включает в себя несколько механизмов [24]. Ключевую роль играет ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего два изомера ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Угнетение активности ЦОГ-1 (структурной) приводит к снижению синтеза простагландинов P_gE₂ и P_gI₂, которые выполняют «цитопротективную» функцию

в слизистой оболочке желудка [5]. Спектр основных физиологических эффектов простагландинов включает: стимуляцию секреции защитных гидрокарбонатов и слизи; усиление местного кровотока слизистой оболочки; активацию пролиферации клеток в процессах нормальной регенерации [25]. Угнетение активности ЦОГ-2 (индуцированной) собственно и определяет противовоспалительное действие. Таким образом, снижение синтеза простагландинов, а, следовательно, защитных резервов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) является основной причиной НПВП-гастропатии.

Однако простагландиновый механизм не является единственным объяснением неблагоприятного влияния НПВП на слизистую оболочку [26]. Известно, что эффектами, оказываемыми НПВП, являются: снижение кровотока слизистой оболочки, зависящее не только от простагландинового, но и от секреторного фактора, непосредственное изменение секреции соляной кислоты, образование «белых тромбов» [26–28], как следствие воспалительной адгезии нейтрофилов на сосудистый эндотелий [28,29], изменение молекул эндотелиальной и лейкоцитарной адгезии [19], а также функции эндотелия сосудов в месте воспаления [31]. Определенный интерес с практической точки зрения представляет и изменение на фоне приема НПВП моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [32], которое приводит к усугублению язвенно-геморрагических повреждений слизистой [26, 33, 34]. До настоящего времени не совсем ясно значение *Helicobacter pylori* в патогенезе НПВП-гастропатии [22].

Кроме того, известен и топический эффект НПВП на слизистую оболочку, который не связан с простагландиновым механизмом. Прямое «контактное» повреждающее действие НПВП обусловлено их способностью, непосредственно проникать в клетки эпителия в кислой среде, где они вызывают обратную диффузию H⁺, нарушают качество слизи и снижают концентрацию бикарбонатов [25, 32]. Вследствие этого слизистая оболочка желудка становится более доступной для местного токсического повреждения соляной кислотой, желчными кислотами и кислотными печеночными метаболитами НПВП, панкреатическими ферментами на фоне дуоденогастрального рефлюкса [5, 36, 37].

Эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК (сопровождающиеся диспепсией или бессимптомные) обнаруживаются при эндоскопическом исследовании практически у 40 % больных, длительно принимающих НПВП [22].

В клинической практике при выборе того или иного препарата следует придерживаться следующих принципов ведения пациентов в зависимости от степени сердечно-сосудистого и гастро-интестинального риска.

Больным с высоким сердечно-сосудистым риском:

- Следует отдавать предпочтение неселективным ингибиторам ЦОГ-2. Их применение не исключает полностью риск развития гастропатии, но он ниже, чем при использовании других препаратов.

- Пациентам высоким сердечно-сосудистым риском назначают низкие эффективные дозы аспирина.
- Целесообразно проводить ЭГДС с целью определения исходного состояния слизистой оболочки желудка и ДПК в следующих случаях: перед началом приема антикоагулянтов и дезагрегантов; перед коронарографией со стентированием; перед аортокоронарным шунтированием и другими вмешательствами на сердце и сосудах, требующими назначения антикоагулянтов и дезагрегантов [15].
- Пациентам с высоким сердечно-сосудистым и низким гастроинтестинальным риском может применяться напроксен
- При необходимости комбинированного назначения напроксена и аспирина, к терапии следует добавить гастропротектор, к примеру, ингибитор протонной помпы (ИПП).

Больным с высоким гастро-интестинальным риском:

- Целесообразно комбинировать НПВП и ингибиторы протонной помпы (ИПП), или мизопростол, что позволяет снизить риск развития язв и осложнений у пациентов высокого риска.
- Коксибы и ИПП могут обеспечить хорошую гастроинтестинальную защиту пациентам с очень высоким риском развития осложнений в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта.
- Необходимо проводить исследование на *Helicobacter pylori* у пациентов с высоким риском НПВП-ассоциированным гастроинтестинальным кровотечением.
- Успешная эрадикация *H. pylori* снижает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме НПВС и аспирина, в том числе низких доз последнего. Назначение эрадикации обязательно больным, у которых планируется длительное применение НПВС и аспирина, а также пациентам с анамнезом язвенной болезни, особенно при осложнениях этого заболевания. Однако только эрадикация *H. pylori* полностью не исключает риск возникновения гастродуоденальных язв у больных, длительно принимающих НПВС [38]

Больным с высоким сердечно-сосудистым и гастро-интестинальным риском:

- По возможности следует избегать назначения НПВП. Если это невозможно, то врач должен расставить приоритеты между рисками сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений. Если первостепенным является гастроинтестинальный риск, назначаются ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП, если сердечно-сосудистый — напроксен и ИПП, особенно, если пациент уже применяет аспирин [15].

Важным представляется также вопрос о том, что эффективнее в терапии НПВП-гастропатий — ИПП, в частности омепразол и пантопразол, или H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов. Результаты исследований показывают, что предпочтение имеют ИПП, эффективность которых достигает 96–98 %, а эффективность H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов — 84 % Эффективность H₂-блокаторов в составе комплексной консервативной терапии

при гастродуоденальных кровотечениях у больных с ССЗ еще ниже — 43,5 %, поэтому у больных с гастродуоденальными кровотечениями использование Н2-блокаторов не рекомендуется [39, 40].

При выборе ИПП предпочтение следует отдавать препаратам пантопразола, так как омепразол

чаще вызывает нежелательные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, в т.ч. инфаркт миокарда в 4 % случаев. Также при использовании омепразола реже возникают нежелательные явления, связанные с межлекарственным взаимодействием.

Профилактика НПВП-гастропатии в зависимости от категории риска

В настоящее время разработан определенный алгоритм профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии, который определяет тактику врача в зависимости от риска возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у конкретного пациента (см. табл. 1) [14,16].

У больных с низким риском профилактические мероприятия сводятся к назначению наименее ulcerогенных неселективных НПВП (например, ибупрофена), причем, по возможности, не в полной (2,4 г/сут), а в минимально эффективной суточной дозе. При среднем (умеренном) риске возникновения НПВП-гастропатии к перечисленным выше мерам добавляют антисекреторные препараты или мизопростол, либо прибегают к назначению селективных ЦОГ-2. При этом применение ИПП признано более предпочтительным, чем назначение

Н2-блокаторов. Поскольку прием мизопростола в полной дозе (800 мкг) нередко сопровождается появлением диареи и схваткообразных болей в животе, то его дозу целесообразно снизить до 600 мкг/сут.

Если же риск развития эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки расценивается как высокий, то пациентам назначают ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП или мизопростолом.

Наконец, при очень высоком риске возникновения НПВП-гастропатии (наличие многих факторов риска и анамнестических осложнений язвенных поражений) следует, по возможности, отказаться от назначения НПВП. Если это сделать не удастся, то необходимо отдавать предпочтение применению селективных ЦОГ-2 в комбинации с ИПП и/или мизопростолом [15].

Заключение

Таким образом, НПВП — класс препаратов, которые широко распространены в клинической практике, используются при разных заболеваниях в разных возрастных группах в качестве обезболивающих, противовоспалительных и антиагрегантных средств. В то же время НПВП обладают риском развития неблагоприятных побочных реакций, наиболее распространенной и опасной среди которых является НПВП-индуцированная гастропатия.

При выборе того или иного НПВП с целью профилактики НПВП-ассоциированной

гастропатии следует учитывать, с одной стороны, особенности пациента, наличие у него коморбидных заболеваний и характер сопутствующей терапии, с другой — различия между отдельными препаратами данного класса. При высоком риске развития осложнений в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта предпочтение следует отдавать коксибам, а также добавлять к терапии ИПП, которые обеспечивают хорошую гастроинтестинальную защиту.

Литература

1. Насонова В. А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практических врачей / Под общ. ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. — М.: Литтерра, 2003. — 507 с.
2. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Всероссийское общество кардиологов. Секция рациональной фармакотерапии. 2011 г
3. Топчий Н. В., Топорков А. С. Оптимизация применения нестероидных противовоспалительных препаратов в общей медицинской практике. РМЖ 2011; 19 (2):27–32
4. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // Рус. мед. журн. — 2006. — № 15. — С. 1073–1078.
5. Новиков В. Е., Крюкова Н. О., Крикова А. В. НПВП-индуцированные гастропатии и их профилактика // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 26–30.
6. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K. et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33, N 1. — P. 99–105.
7. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. «Пятое московское соглашение», приняты XII съездом НОГР (Петербургским) 12 марта 2013 г
8. Каратеев А. Е., Успенский Ю. П., Пахомова И. Г. и др. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита // Эксперим. клин. гастроэнтерология. — 2008. — № 3. — С. 11–16.
9. Richy F., O. Bruvere, Ethgen O. et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach // Ann. Rheum. Dis. 2004. Vol.63. P. 759–766.
10. Vonkeman H. E., Fernandes R. M., van der Palen J. et al. Proton-pump inhibitors are associated with a reduced risk for bleeding and perforated gastroduodenal ulcers attributable to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a

- nested case-control study // *Arthritis Research & Therapy*. 2007. Vol.9: R52
11. *Helin-Salmivaara A., Huttunen T., Gronroos J.M. et al.* Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRI: a case control study in the general population // *Eur. J. Clin.Pharmacol.* 2007. Vol. 63. P. 403–408.
 12. *Spiegel B.M.R., Farid M., Dulai G.S.* Comparing rates of dyspepsia with coxibs vs NSAID + PPI: a meta-analysis // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. P. 27–36. Буеверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита // *Фарматека*.— 2006.— № 1.— С. 1–5.
 13. *Barry Schlansky, Joo ha Hwang* Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy // *J. Gastroenterol.* 2009. 44 [Suppl XIX]: 44–52.
 14. *Lanza F.J. et al.* Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. P. 728–738.
 15. *Targownik L.E., Thomson P.A.* Gastroprotective strategies among NSAID users. Guidelines for appropriate use in chronic illness // *Can. Pharm. Physician.* 2006. Vol. 52. P. 1100–1105.
 16. *Карамеев А.Е.* Рекомендации по применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ревматических заболеваниях. Доступно на <http://www.rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec17.pdf>
 17. *Garcia Rodrigues L.A.* Variability in risk of gastrointestinal complications with different non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Am. J. Med.* 1998. Vol. 104 (3A). P.30S–34S.
 18. *Singh G., Rosen Ramey D.* NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective // *J. Rheumatology.* 1998. Vol. 25. (Suppl. 51). P. 8–16.
 19. *Пахомова И.Г.* НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения // *Consilium Medicum*.— 2009.— № 2.— С. 71–76.
 20. *Шентулин А.А.* Как снизить риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) //— *РМЖ*.— 2014.— № 10.
 21. *Нефрология. Ревматология / под. Ред. Николаса А. Буна, Ники Р. Колледа, Брайана Р. Уолкера, Джона А. А. Хантера; пер. с англ. Под ред. Н.А. Мухина.*— М.: ООО «Рид Элсивер», 2010.— 240 с.
 22. *Ким В.А.* НПВП-гастропатия и роль простагландинов в ее возникновении, профилактике и лечении // *Эксперим. клин. гастроэнтерология*.— 2008.— № 8.— С. 84–91.
 23. *Natalie Schellack* An overview of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *S. Afr. Pharm.*— 2012.— 79 (4): 12–18.
 24. *Wallace J.L., McKnight W., Miyasa-ka M. et al.* Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-induced gastric mucosal injury // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*— 1993.— Vol. 265.— P. 993–998.
 25. *Лапина Т.Л.* Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, лечение, профилактика // *Consilium Medicum*.— 2001.— Т. 3, № 9.— С. 438–442.
 26. *Wallace J.L.* Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself // *Physiol. Rev.*— 2008.— Vol. 88.— P. 1547–1565.
 27. *Kitahora T., Guth P.H.* Effect of aspirin plus hydrochloric acid on the gastric mucosal microcirculation // *Gastroenterology*.— 1987.— Vol. 93.— P. 810–817.
 28. *Wallace J.L., Keenan C.M., Granger D.N.* Gastric ulceration induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 1990.— Vol. 259.— P. 462–467.
 29. *Asako H., Kubes P., Wallace J. et al.* Modulation of leukocyte adhesion in rat mesenteric venules by aspirin and salicylate // *Gastroenterology*.— 1992.— Vol. 103.— P. 146–152.
 30. *Asako H., Kubes P., Wallace J. et al.* Indomethacin-induced leukocyte adhesion in mesenteric venules: role of lipoxygenase products // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 1992.— Vol. 262.— P. 903–908
 31. *Wallace J.L., Arfors K.E., McKnight G.W.* A monoclonal antibody against the CD18 leukocyte adhesion molecule prevents indomethacin-induced gastric damage in the rabbit // *Gastroenterology*.— 1991.— Vol. 100.— P. 878–883.
 32. *Takeuchi K., Tanaka A., Hayashi Y. et al.* COX inhibition and NSAID-induced gastric damage-roles in various pathogenic events // *Curr. Top. Med. Chem.*— 2005.— Vol. 5, N 5.— P. 475–486.
 33. *Mersereau W., Lehotay D.C., Hinchey E.J.* Relative roles of acid and mucosal compression in ulcerogenesis in indomethacin-insulin-treated rat // *Dig. Dis. Sci.*— 1988.— Vol. 33.— P. 1454–1458.
 34. *Ueki S., Takeuchi K., Okabe S.* Gastric motility is an important factor in the pathogenesis of indomethacin-induced gastric mucosal lesions in rats // *Dig. Dis. Sci.*— 1988.— Vol. 33.— P. 209–216.
 35. *Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г.* Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.*— 2006.— № 6.— С. 16–23.
 36. *Gurtis W.D., Griffin J.W.* NSAID-induced gastro-duodenal injury // *Ther. Recommendation. Aliment. Pharmacol.*— 1991.— Vol. 5 (suppl. 1).— P. 99–109.
 37. *Kitahora T., Guth P.H.* Effect of aspirin plus hydrochloric acid on the gastric mucosal microcirculation // *Gastroenterology*.— 1987.— Vol. 93.— P. 810–817.
 38. *Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол.* 2012. № 1. С. 87–89.
 39. *Шулешова А.Г., Голикова З.Н., Минушкин О.Н., Масловский Л.В.* Лечение кровотечений из эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с сердечной патологией, получающих антикоагулянтную/антиагрегантную терапию // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.— 2013.— № 5.— Т. XXIII.— С. 30.
 40. *Amer MI, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN.* Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev.* 2010 Jul-Aug;18 (4):204–12]