

DOI: 10.29296/25877305-2018-05-04

НПВП-ГАСТРОПАТИИ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ

А. Хударова,
М. Осадчук, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
E-mail: rude_panda@mail.ru

Проблема гастропатии, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), приобретает все большее медико-социальное значение в связи с широким и зачастую бесконтрольным применением НПВП и опасностью развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: гастроэнтерология, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), НПВП-гастропатии, ингибиторы протонной помпы.

Для цитирования: Хударова А., Осадчук М. НПВП-гастропатии: прогнозирование течения и исходов // Врач. – 2018; 29 (5): 17–23. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-04

Ежедневно в мире более 30 млн человек применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в качестве обезболивающих, противовоспалительных и антиагрегантных средств [10]. Так, с начала нынешнего столетия рост потребления НПВП каждые 10 лет увеличивается в 2–3 раза [1] (рис. 1).

Бесконтрольное применение НПВП чревато развитием таких серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как кровотечение и перфорация. В связи с этим в настоящее время при использовании НПВП большое внимание уделяется их безопасности.

Являясь лекарственной группой 1-й линии в лечении болевого синдрома и профилактике сердечно-сосудистых осложнений, НПВП оказывают специфическое негативное действие на слизистую оболочку всех отделов ЖКТ, приводя к существенному снижению его защитного потенциала, провоцируют повреждение на фоне действия различных экзо- и эндогенных факторов [7, 8].

Масштаб применения НПВП можно оценить по уровню продаж: только в 2013 г. в нашей стране реализовано 103 777 084 упаковок этих препаратов [5]. При этом реализация ацетилсалициловой кислоты (АСК; аспирин кардио) в РФ с каждым годом увеличивается, но в существенно меньшей степени, чем НПВП (рис. 2).

В странах Западной Европы из 1000 выписанных рецептов 278 связаны с назначением НПВП [18]. В Европе НПВП являются базовыми препаратами более чем у 7,7% всех пациентов, однако с высокой степенью вероятности эти цифры являются заниженными [28]. В США в 2004 г. в общей сложности 111 млн рецептов предписывали применение НПВП; прогнозируется дальнейший рост их использования, что связано с ростом числа пациентов с патологией суставов. При этом необходимо подчеркнуть, что НПВП являются неотъемлемой частью базисного лечения многих хронических неинфекционных заболеваний. Положение усугубляется и тем, что НПВП могут вызвать повреждения различной степени выраженности на всем протяжении ЖКТ за счет снижения продукции простагландинов и ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ1). Так, по данным ряда исследователей, при приеме НПВП повреждения оболочки слизистой пищеварительного тракта отмечаются у 30–50% пациентов. При этом у большинства они протекают бессимптомно [31]. Положение усугубляется тем, что только в 15–30% случаев при эзофагогастроуденоскопии диагностируются дефекты в слизистой оболочке желудка. У остальных больных повреждения возникают

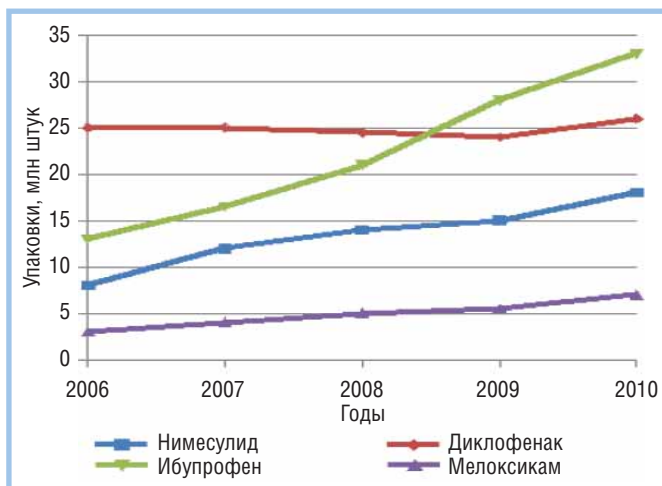


Рис. 1. Динамика продаж различных НПВП в России

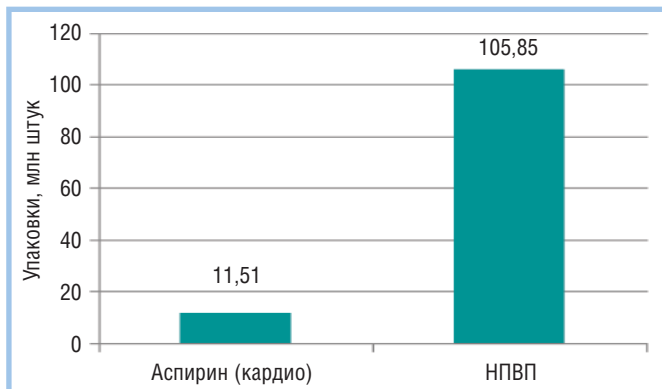


Рис. 2. Продажи НПВП и аспирина (кардио) в РФ (2013)

в кишечнике, и для их верификации необходимы колоноскопия, энтероскопия и капсульная эндоскопия [29].

Настораживает также рост осложнений вследствие приема НПВП, связанный с тем, что уже в первый год их применения симптоматические язвы диагностируются с частотой до 4–5% [12]. Статистика подтверждает, что в США побочные эффекты от приема НПВП являются причиной 107 тыс. ежегодных госпитализаций и 16,5 тыс. смертей (смертность сопоставима с таковой от СПИДа и лейкемии) [14, 19].

Динамика распространенности язвенной болезни (ЯБ) и ее осложнений в период активного включения эрадикационных схем в клиническую практику демонстрирует меньшую зависимость частоты кровотечения от снижения уровня инфицированности *Helicobacter pylori*. На основании полученных данных авторы [15] делают вывод об увеличении потребления НПВП, что повышает частоту язвенных кровотечений (табл. 1).

Анализ динамики частоты язвенных кровотечений, позволяет заключить, что за последние 10 лет смертность от кровотечений и перфораций при ЯБ понизилась с 11,6 до 7,4% и возросла с 14,7 до 20,9% у больных, принимавших АСК и НПВП [11]. Такую же тенденцию можно проследить и в отдельных регионах России, например, в Санкт-Петербурге (рис. 3) [2].

В свете изложенного можно констатировать, что НПВП-гастропатия является существенной проблемой

как медицинской, так и социальной сферы, требующей поиска оптимальной терапии, которая сведет к минимуму риск развития побочных реакций со стороны ЖКТ.

Механизм повреждающего действия НПВП на слизистую оболочку хорошо известен. Установлено, что данная группа препаратов ингибирует активность ЦОГ, имеющей 2 изомера – ЦОГ1 и ЦОГ2. В результате угнетения активности ЦОГ1 происходят нарушение синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и расстройство функций тромбоцитов. Последнее служит фактором развития высокой частоты желудочно-кишечных кровотечений. В то же время подавление активности изомера ЦОГ2 определяет противовоспалительное действие данных препаратов.

Позже были открыты и другие возможные механизмы ulcerогенного действия НПВП. Большинство этих средств по химическому составу являются слабыми кислотами, способными оказывать прямое раздражающее влияние на слизистую оболочку желудка и кишечника. Кроме этого, прием НПВП ведет к снижению кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшению выработки желудочной слизи и бикарбонатов, стимуляции секреции соляной кислоты и продукции пепсиногена, усилению апоптоза, десквамации эпителиальных клеток, изменению гастродуоденальной моторики, повышению образования свободных радикалов, фактора некроза опухоли и увеличению хемотаксиса нейтрофилов. Ска-

занное объясняет, почему не выявлено существенной связи между способом введения НПВП (перорально, парентерально или ректально) и частотой развития эрозивно-язвенных поражений: дело в том, что основной повреждающий эффект обусловлен системным токсическим действием данных препаратов.

Ряд факторов влияет на риск развития НПВП-гастропатий (табл. 2). Выделены 3 группы риска (табл. 3) по степени токсического воздействия НПВП на пищеварительный тракт [17, 27].

Существует вероятность влияния и фармакокинетических особенностей применяемых препаратов, в частности прием ретардных форм (НПВП с длительным периодом выведения). Суммарный относительный

Таблица 1

Данные ретроспективного эндоскопического исследования по обращаемости (анализируемая выборка – 917 больных)

Заболевание	Частота выявления, %			p
	1990 г.	1994 г.	1998 г.	
ЯБ	22	15	3	0,025
Хеликобактериоз (среди всех обратившихся)	62	39	30	0,032
Язвенные кровотечения*	22	14	13	0,008

Примечание. * – динамика частоты язвенных кровотечений менее выраженная, чем при ЯБ и инфицированности *H. pylori*, что обусловлено увеличением частоты приема НПВП.



Рис. 3. Соотношение числа больных ЯБ, поступающих в стационар в экстренном порядке, и больных с осложненной ЯБ (Санкт-Петербург)

риск развития пептических язв возрастает также при одновременном приеме НПВП и антикоагулянтов.

В рамках обсуждаемой проблемы *H. pylori* выступает независимым и дополнительным фактором риска, который нужно рассматривать отдельно. Роль инфекции *H. pylori* как фактора риска НПВП-гастропатии исследована в метаанализе [16]. Авторами сделан вывод о наличии синергизма между приемом НПВП и инфекцией *H. pylori* в отношении риска развития пептических язв, несмотря на присутствие в этой взаимосвязи до сих пор неизвестных дополнительных факторов гетерогенности. Согласно данным другого метаанализа рандомизированных исследований, а также Маастрихтскому соглашению IV, инфекция *H. pylori* и прием НПВП признаны независимыми факторами риска развития гастродуоденальных язв и язвенных кровотечений. При этом риск развития гастродуоденальной язвы при сочетанном влиянии НПВП и *H. pylori* возрастает в 61,1 раза, а риск развития язвенных кровотечений – в 6,13 раза по сравнению с изолированным влиянием (соответственно в 4,85 и 1,79 раза).

Лечение НПВП-гастропатии представляет собой трудную задачу, поскольку полная отмена НПВП без назначения кислотосупрессивных препаратов не приводит к заживлению язв и эрозий у 60% пациентов в течение ближайших 1–3 мес.

Целями терапии являются: купирование клинических симптомов, эпителизация дефектов слизистой оболочки, профилактика осложнений и рецидивов, повышение качества жизни пациентов.

В терапии эрозивно-язвенных поражений при приеме НПВП в настоящее время используются препараты 3 групп: синтетические аналоги простагландина E1, блокаторы H2-рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Алгоритм лечения НПВП-ассоциированной гастропатии предполагает прежде всего решение вопроса о возможности отмены АСК и других неселективных НПВП и замене их другими анальгетиками или селективными ингибиторами ЦОГ2. В ходе рандо-

мизированных многоцентровых исследований (SCUR, OPPULENT, ASTRONAUT, OMNIUM) по сравнительной оценке результатов применения названных препаратов для лечения и профилактики эрозий и язв желудка и ДПК у больных, получающих НПВП, был сделан вывод, что наиболее эффективными из упомянутых групп лекарственных средств являются ИПП.

При невозможности отмены АСК и неселективных НПВП лечение гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений осуществляется на фоне их продолжающегося приема. После эпителизации язвы назначают постоянную поддерживающую терапию стандартными (или двойными) дозами ИПП [30]. При применении ИПП, метаболизирующихся системой цитохрома P450, могут остро вставать вопросы конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизм которых также осуществляется с помощью указанной системы. Среди всех ИПП самое низкое сродство к системе цитохрома P450 проявляют пантопразол и рабепразол, основной метаболизм которых происходит без участия данной ферментной системы. Нужно также отметить, что применение данных препаратов (включая эзомепразол) обеспечивает максимальный эффект эрадикации.

Таблица 2

Факторы риска развития кровотечения на фоне приема НПВП

Факторы риска		
зависящие от пациента	обусловленные особенностями применения НПВП	вероятные
Возраст старше 60 лет*	Применение относительно более токсичных НПВП	Длительность применения НПВП
		Женский пол
ЯБ в анамнезе	Высокие дозы НПВП (или сочетанное применение ≥ 2 НПВП)	ИБС
		Инфекция <i>H. pylori</i>
		Курение
		Злоупотребление алкоголем
	Сочетанное применение антикоагулянтов и (или) ГКС	Диспепсия на фоне приема НПВП в прошлом
		Сопутствующая патология* (сердечная, почечная, печеночная недостаточность)

Примечание. ГКС – глюкокортикостероиды; * – данный факт объясняется вовлечением атеросклероза в патогенез формирования язвенных дефектов у пожилых при НПВП-гастропатии [32].

Таблица 3

Стратификация риска по степени токсического воздействия НПВП на ЖКТ

Высокий риск	Умеренный риск (1–2 фактора риска)	Низкий риск
Осложненная язва желудка или ДПК в анамнезе (особенно недавняя)	Возраст старше 65 лет	Отсутствие факторов риска
	Высокая доза НПВП	
Множественные факторы риска (≥ 2)	В анамнезе – неосложненная язва желудка или ДПК	
	Одновременный прием АСК (в том числе в низких дозах), ГКС или антикоагулянтов	

Примечание. ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Повысить эффективность курсового лечения НПВП-ассоциированных гастродуоденальных язв можно при приеме в течение 4 нед комбинации стандартных доз ИПП и висмута трикалия дицитрата [6]. При умеренном риске возникновения НПВП-гастропатии используют антисекреторные препараты или мизопростол, либо прибегают к назначению селективных ЦОГ2 (уровень доказательности 1). При высоком риске возникновения НПВП-гастропатии назначают ингибиторы ЦОГ2 в комбинации с ИПП или мизоприостолом (уровень доказательности – 1А) [4]. В случае обнаружения у больных инфекции *H. pylori* (при применении быстрого уреазного теста, дыхательного уреазного теста, морфологического метода, определении антигена *H. pylori* в кале с помощью серологического метода) проводится эрадикационная терапия.

На данном этапе развития гастроэнтерологии разработаны меры, позволяющие повысить эффективность стандартной тройной терапии:

- назначение дважды в день повышенной (удвоенной по сравнению со стандартной) дозы ИПП;
- увеличение продолжительности тройной терапии ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней;
- добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки;
- добавление к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii* (энтерол – по 250 мг 2 раза в сутки);
- подробное инструктирование пациента и контроль точного соблюдения назначенного режима приема лекарственных средств [4].

Все же следует акцентировать внимание на том факте, что ИПП защищают слизистую оболочку и снижают риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ, не выходя за пределы ниже ДПК, что обусловлено антисекреторным действием данных препаратов. Однако риск развития кровотечений из нижних отделов ЖКТ не снижается, так как отсутствует зависимость от уровня pH [20, 22].

Приняты следующие международные утверждения и рекомендации в отношении инфекции *H. pylori* и приема НПВП [24]:

1. Инфекция *H. pylori* ассоциирована с увеличением риска неосложненных или осложненных язв желудка и ДПК у пациентов, принимающих НПВП или АСК в низких дозах.

2. Эрадикация *H. pylori* снижает риск развития осложненных или неосложненных язв желудка и ДПК у пациентов, принимающих НПВП или АСК в низких дозах.

3. Эрадикация *H. pylori* оказывает определенное протективное воздействие перед началом приема НПВП. Она абсолютно показана пациентам с ЯБ в анамнезе.

4. Эрадикация *H. pylori* не снижает частоту возникновения язв желудка и ДПК у пациентов, уже принимающих НПВП в течение длительного времени. В этом случае, помимо эрадикации, рекомендован длительный прием ИПП.

5. Пациентам с ЯБ в анамнезе, принимающим АСК, показано проведение тестов на наличие *H. pylori*. По результатам проспективного наблюдения, после эрадикации частота язвенных кровотечений у таких пациентов низкая даже при отсутствии гастропротективного лечения. Алгоритм профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии зависит от риска возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК у больного, получающего НПВП.

Для профилактики и лечения НПВП-гастропатии в современной клинической практике наиболее эффективными являются ИПП. Согласно рекомендациям Американской ревматологической ассоциации (2002), при высоком риске возникновения повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны на фоне приема НПВП (≥ 2 факторов риска, осложнения в анамнезе) необходимо вместо классических (неселективных) НПВП назначать селективные ингибиторы ЦОГ2 в комбинации с ИПП; при наличии 1 фактора риска можно ограничиться только селективным ингибитором ЦОГ2, а при низком риске (факторов риска нет) – применять классические НПВП [21]. Алгоритм назначения НПВП в зависимости от риска осложнений со стороны ЖКТ приведен в табл. 4 [30].

Важно подчеркнуть, что в клинической практике, и прежде всего врачу-терапевту, зачастую приходится сталкиваться с сочетанными проблемами ревматологии и неврологии, когда болевой синдром сочетается с воспалительной реакцией со стороны опорно-двигательного аппарата, а также необходимостью длительного назначения НПВП. Общеизвестно, что именно торможение активности ЦОГ1 во многом определяет гастротоксические эффекты традиционных (неселективных) НПВП. В этой связи, безусловно, предпочтение отдается ингибиторам ЦОГ2, обладающим селективностью, которые менее токсичны, чем традиционные препараты данной группы лекарств, и сочетают быстрое обезболивающее действие с мощным противовоспалительным эффектом. Тем не менее несмотря на то, что селективные ингибито-

Таблица 4

Алгоритм назначения НПВП (с изменениями, 2017)

Риск осложнений со стороны ЖКТ		
низкий	умеренный	высокий
Любые НПВП	Неселективные НПВП + ИПП, селективные НПВП	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП

ры ЦОГ2 снижают риск язвообразования, при наличии у пациента ≥ 2 факторов повреждения слизистой оболочки ЖКТ частота развития НПВП-ассоциированных осложнений приближается к одинаковому показателю независимо от селективности НПВП. Так, по данным британских исследователей, у 9407 пациентов с язвой желудка, принимавших НПВП, сохранялся довольно высокий риск развития кровотечения, независимо от селективности применяемого НПВП. Кроме того, с появлением сообщений о нежелательных побочных эффектах некоторых из селективных ингибиторов ЦОГ2 на сердечно-сосудистую систему (ССС) прекратились контролируемые клинические исследования в этом направлении и широкое использование их в клинической практике.

Следует отметить также наличие работ, показывающих присутствие ЦОГ2 в некоторых тканях (головной и спинной мозг, почки, костная ткань) в качестве «конститутивной» изоформы [9]. При этом фермент ЦОГ2 может быть необходим для защиты желудка, а ЦОГ1 — участвовать в развитии воспаления, особенно на ранних стадиях.

Таким образом, с учетом сказанного, необходимы активный научный поиск и создание новых лекарственных веществ, способных конкурентно ингибировать ЦОГ2. В настоящее время разрабатываются препараты, ингибирующие как ЦОГ2, так и липооксигеназу (последняя, как известно, наряду с ЦОГ участвует в метаболизме арахидоновой кислоты). Предполагается, что двойной механизм противовоспалительного действия будет минимизировать риск развития НПВП-индуцированной гастропатии.

Альтернативным подходом является применение NO-ассоциированных НПВП. Это — класс соединений, являющихся производными от обычных НПВП, измененных путем добавления к ним молекулы оксида азота (NO).

Важное значение в регуляции гемостаза и гастропротекции придает NO. Его физиологические эффекты многогранны: связаны с влиянием на ССС (обусловлено активацией гуанилатциклазы, образованием цГМФ и активацией протеинкиназы G), участием в механизмах функционирования гладкомышечной клетки (вазодилатация), расслаблении гладких мышц бронхов. NO обеспечивает поддержание мозгового кровотока. Окись азота оказывает и ряд других эффектов: участвует в поддержании целостности сосудистой стенки, снижает адгезию лейкоцитов к эндотелию, тормозит миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, регулирует гемостаз (подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов). Образование NO с участием индуцируемой NO-синтазы в макрофагах, лимфоцитах и нейтрофилах играет значимую роль в воспалении и иммунных реакциях, что, возможно, и проявляется в бактерицидной, противовирусной и противоопухолевой активности макрофагов. В то же время NO

тормозит пролиферацию лимфоцитов и ослабляет иммунный ответ на чужеродные антигены. Кроме того, индуцируемая NO-синтаза может играть роль в процессах апоптоза.

Известно, что NO является важным фактором защиты слизистой оболочки желудка наряду с простагландинами. К защитным эффектам относятся стимуляция секреции слизи, регуляция кровотока в слизистой оболочке и подавление адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. Кроме того, немаловажное значение имеет обеспечение моторной функции ЖКТ, а также регуляции поступления желчи в кишечник; в частности, NO вызывает снижение моторики ЖКТ, расслабление сфинктера Одди и нижнего пищеводного сфинктера.

Общеизвестен и тот факт, что ЖКТ имеет обширную афферентную иннервацию. При этом чувствительные терминалы выполняют не только афферентную, но и местную эффекторную функцию. За последние годы накоплено много дополнительных доказательств в поддержку местной эффекторной функции чувствительных нервных окончаний в регуляции кровотока, проницаемости сосудов, трофических и иммунных процессов, активности вегетативных ганглиев и гладких мышц ЖКТ [3].

Отечественными учеными проведены исследования, важным элементом которых оказался капсаицин — жгучий ингредиент острого красного перца, впервые примененный в экспериментальных исследованиях венгерским ученым N. Jancso более 55 лет назад. Большое значение в действии капсаицина на первичные афференты придает ванилиновой группе. В 1997 г. капсаициновые (ванилоидные) рецепторы впервые были клонированы.

Следует особо подчеркнуть селективность действия капсаицина, который избирательно влияет на большинство чувствительных тонких немиелинизированных С-волокон и частично — на тонкие миелинизированные ноцицептивные А-дельта волокна. При этом он не влияет на энтеральные и автономные нервы (хотя в высоких концентрациях может оказывать на них неспецифическое действие). Отметим, что действие капсаицина зависит от дозы и длительности экспозиции. Так, низкие дозы капсаицина активируют чувствительные терминалы, что приводит к релизingu нейротрансмиттеров; некоторые из них способны резко увеличивать локальный кровоток и оказывать трофическое действие. Данное обстоятельство объясняет, почему у некоторых пациентов, страдающих ЯБ, нарушающих щадящую диету и употребляющих острый красный перец, отмечается улучшение состояния и ускоренное заживление язв. Увеличение дозы и (или) длительности экспозиции капсаицина сопровождается анальгезирующим эффектом.

Описанные эффекты NO и механизм действия капсаициновых (ванилоидных) рецепторов легли в основу

создания нового НПВП — амтолметин гуацила (АМГ). Согласно результатам экспериментальных исследований, АМГ ингибирует биосинтез простагландинов, но одновременно с этим оказывает прямое защитное воздействие на стенку желудка за счет стимуляции высвобождения желудочно-кишечных пептидов, в том числе кальцитонин-ген-связанного пептида, а также стимуляции рецепторов капсаицина (ванилоидные рецепторы), что приводит к увеличению продукции NO, защищающего стенку желудка от разрушения [23]. Активация рецепторов капсаицина происходит при прямом контакте молекул этого лекарственного вещества со слизистой оболочкой желудка, и максимальное проявление данного эффекта наблюдается при приеме пищи натощак.

Согласно результатам экспериментальных исследований на крысах, АМГ, в отличие от неселективных НПВП, не вызывает геморрагических или некротических повреждений даже при внутривенном введении в дозах, в 6 раз превышающих необходимые для уменьшения интенсивности кожного воспаления. Продемонстрировано [23], что АМГ снижает секрецию кислоты желудочного сока и уменьшает поражения желудка, вызванные индометацином, у крыс. Кроме того, АМГ значительно повышал активность синтазы оксида азота и образование NO в ЖКТ, в то время как его метаболиты (толметин, МЕД5 и гваякол) не обладали такой активностью.

В клинических исследованиях продемонстрировано, что противовоспалительный, обезболивающий и жаропонижающий эффекты АМГ сравнимы с таковыми для неселективных НПВП [26].

Данные метаанализа [13] указывают на то, что при приеме АМГ наблюдается значительно меньше (соответственно 7,2 и 28,3%) нежелательных явлений со стороны желудка, чем при применении традиционных НПВП. Частота и степень тяжести поражения слизистой оболочки желудка, по результатам эндоскопии, была меньше при приеме АМГ, чем других НПВП; отношение шансов для среднего поражения составило 0,3 (95% доверительный интервал — ДИ — 0,1–0,7) для тяжелого и 0,1 (95% ДИ — 0,1–0,4). В дополнение можно отметить, что для АМГ были продемонстрированы гастропротективные свойства в отношении повреждающего действия НПВП.

Подводя итог сказанному, можно утверждать, что АМГ является перспективным лекарственным препаратом с сопоставимым по сравнению с традиционными НПВП противовоспалительным, анальгетическим и антипиретическим эффектами и хорошим профилем безопасности для ЖКТ и ССС. Данное обстоятельство приобретает важное значение у полиморбидных пациентов, особенно у пожилых, когда необходим длительный прием НПВП.

Таким образом, лечение и профилактика НПВП-гастропатии является важной задачей здравоохранения, особенно у больных с заболеваниями ССС,

опорно-двигательного аппарата и страдающих хроническим болевым синдромом. Пациентам без факторов риска можно применять неселективные НПВП, в то время как лицам с факторами риска следует назначать селективные НПВП (в сочетании с ИПП при >1 фактора риска). Однако нужно помнить, что риск развития НПВП-гастропатии есть и в группе пациентов без факторов риска развития ЖКТ-патологии, но с другими факторами-провокаторами (например, при курении, нерегулярном питании, стрессах, употреблении алкоголя, при инфекции *H. pylori*). Крайне важно и перспективно дальнейшее изучение факторов агрессии и резистентности слизистой оболочки желудка при НПВП-гастропатиях с целью улучшения понимания патогенетических особенностей данной патологии и создания на этой основе новых методов их коррекции. Синтезирование новых представителей препаратов данной группы и усовершенствование технологий производства будет способствовать снижению частоты осложнений от терапии и лечения НПВП за счет профилактики и улучшения течения основных заболеваний.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Барскова В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации? // Современная ревматология. — 2011; 5 (3): 68–73.
2. Власюк В.Б. Лечение осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: современные тенденции в терапевтической и хирургической практике // Современная медицина. — 2010. URL: <http://www.medblog.com.ua/articles/diseases/2371>
3. Золотарев В.А. Ноздрачев А.Д. Капсаицин-чувствительные афференты блуждающего нерва // Росс. физиол. журн. — 2001; 87 (2): 182–204.
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Бранская Е.К. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Клинические рекомендации / М., 2014.
5. Каратеев А.Е. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. — 2015; 9 (1): 4–23.
6. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. и др. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонной помпы и висмута трикалия дигидрата // Тер. арх. — 2009; 81 (6): 62–6.
7. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // РМЖ. — 2006; 25: 1769.
8. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов по результатам совещания группы экспертов // Научно-практ. ревматол. — 2017; 55 (4): 452–6.
9. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий // РМЖ. — 2014; 10: 772.
10. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие, 2017.
11. Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Кайбышева В.О. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения Согласительного совещания Маастрихт-V (2016) // Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол. и колопроктол. — 2017; 27 (1): 35–43.
12. Carli D., Pires R., Rohde S. et al. Peptic ulcer frequency differences related to *H. pylori* or aines // Arq. Gastroenterol. — 2015; 52 (1): 46–9.

13. De Pretis G., Tasini E. Tollerabilità gastrica dell'antiinfiammatorio Amolmetina Guacil: meta-analisi dei trials terapeutici / *Med. Ther.*, 2002.
14. Hawkey C., Wight N. NSAIDs and gastrointestinal complications / London: Life Science Communications, 2001; p. 1–56.
15. Harry Hua-Xiang Xia et al. Reduction of Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* Infection but Increase of Reflux Esophagitis in Western Sydney Between 1990 and 1998 // *Dig. Dis. Sci.* –2001; 46 (Issue 12): 2716–23.
16. Ramakrishnan K., Salinas R. Peptic Ulcer Disease // *Oklahoma Am. Fam. Physician.* – 2007; 76 (7): 1005–12.
17. Lanas A., Garcia-Rodriguez L., Arroyo M. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations // *Gut.* – 2006; 55: 1731–8.
18. Lanas A., Hunt R.. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies // *Ann. Med.* – 2006; 38: 415–28.
19. Lain L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the high-risk patients // *Gastroenterology.* – 2001; 2: 594–606.
20. Lanas A., Garcia-Rodriguez L., Arroyo M. et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015; 13 (5): 906–12.
21. Lanas A., Tornero J., Zamorano J.. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010; 69 (8): 1453–8.
22. Lué A., Lanas A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits // *World J. Gastroenterol.* – 2016; 22 (48): 10477–81.
23. Lyseng-Williamson K., Foster R. Infliximab: a pharmacoeconomic review of its use in rheumatoid arthritis // *Pharmacoeconomics.* – 2004; 22 (2): 107–32.
24. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. European Helicobacter Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV // *J. Florence Consensus Report. Gut.* – 2012; 61 (5): 646–64.
25. Mearin F., Ponce J. Potent acid inhibition: summary of the evidence and clinical application // *Drugs.* – 2005; 65 (Suppl. 1): 113–26.
26. Montrone F., Santandrea S., Caruso I. et al. Amolmetin guacyl versus piroxicam in patients with osteoarthritis // *J. Int. Med. Res.* – 2000; 28 (2): 91–100.
27. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009; 29: 481–96.
28. Shaheen N., Hansen R., Morgan D. et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006; 101: 2128–38.
29. Sostres C., Jerusalem C., Lanas A. Interaction between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights // *World J. Gastroenterol.* – 2014; 20 (28): 9439–50.
30. Straube S., Tramèr M., Moore R. et al. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use // *BMC Gastroenterol.* – 2009; 9: 41.
31. Tannenbaum H., Bombardier C., Davis P. et al. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference // *J. Rheumatol.* – 2006; 33: 140–57.
32. Yakabi K., Kamiichi H., Ohno S. et al. Arteriosclerosis and gastroduodenal ulcer // *Nippon Rinsho.* – 2004; 62 (3): 525–31.

NSAID GASTROPATHIES: PREDICTING THEIR COURSE AND OUTCOMES

A. Khudarova; Professor **M. Osadchuk**, MD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

The problem of NSAID gastropathy is becoming a greater sociomedical importance due to the wide and frequently uncontrolled use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and to the risk of serious gastrointestinal complications.

Key words: gastroenterology, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), NSAID gastropathy, proton pump inhibitors.

For citation: Khudarova A., Osadchuk M. NSAID gastropathies: predicting their course and outcomes // *Vrach.* – 2018; 29 (5): 17–23. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-04