С.И. ПИМАНОВ, д.м.н., профессор, **Е.В. МАКАРЕНКО**, д.м.н., доцент, **Е.А. РУСЕЛИК**, ВГМУ, г. Витебск, Республика Беларусь

ПРОФИЛАКТИКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭФФЕКТОВ

НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ: ПРАВИЛА ВЫБОРА

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко востребованы в клинической практике, однако их применение сопряжено с рядом неблагоприятных побочных эффектов, прежде всего с риском эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, а также, как свидетельствуют новые данные, с усилением агрегации тромбоцитов, ведущим к развитию или усугублению сердечно-сосудистой патологии. Международные согласительные документы, разработанные в последние годы, направлены на снижение опасности, связанной с применением НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, язва желудка, дуоденальная язва, Helicobacter pylori, ингибиторы протонной помпы, антиагреганты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются широко востребованными в клинической практике, несмотря на возникающие при их применении неблагоприятные побочные эффекты, регистрируемые почти в 5% случаев [1]. Наиболее часто наблюдаются эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно слизистой оболочки желудка — НПВП-гастропатия. Весьма настораживающими стали появившиеся в последние годы данные о неблагоприятных кардиологических эффектах НПВП. Особенно значим данный побочный эффект при использовании НПВП с селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (сЦОГ-2). Для нивелирования этого действия возможно применение ацетилсалициловой кислоты (АСК), которая, однако, усугубляет гастропатию. Другие антиагреганты и антикоагулянты, применяемые совместно с НПВП, также способствуют развитию этой патологии. Группа гепатотоксических эффектов НПВП, включая крайне редко встречающуюся острую печеночную недостаточность, определяется в первую очередь индивидуальной чувствительностью, которую предугадать невозможно, а также дозой и длительностью применения препарата.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются широко востребованными в клинической практике, несмотря на возникающие при их применении неблагоприятные побочные эффекты, регистрируемые почти в 5% случаев.

В последние годы анализ пользы и риска различных групп НПВП и антиагрегантов, а также разработка путей снижения неблагоприятных эффектов этих лекарственных средств стали предметом пристального внимания экспертов, участвующих в разработке международных консенсусов [1—6]. Общим подходом в международных согласительных документах стало создание алгоритма выбора НПВП, исходящего из наличия или отсутствия желудочно-кишечного и сердечно-сосудистого риска, т. е. вероятности фатального исхода или возникновения опасного для жизни заболевания, которое может привести к смерти (инфаркт, инсульт, язвенное кровотечение или перфорация). В свою очередь, вероятность такого развития событий определяется наличием стандартизированных факторов желудочно-кишечного и сердечно-сосудистого риска.

Высокий сердечно-сосудистый риск предполагает наличие любого из следующих условий: 1) ИБС; 2) любые сердечно-сосудистые заболевания, требующие профилактического приема Аспирина; 3) 10-летний сердечно-сосудистый риск больше 10—20%. Сердечно-сосудистый риск рассчитывается по хорошо известной шкале SCORE и по фремингемской шкале. Обычно критичное значение сердечно-сосудистого риска, совпадающее с необходимостью назначения АСК в малых дозах, составляет, по рекомендациям Американской ассоциации сердца (American Heart Association — AHA), 10% и более [1].

При оценке желудочно-кишечного риска оцениваются следующие факторы: язвенное кровотечение в анамнезе, гастродуоденальная язва в анамнезе, пожилой или старческий возраст пациента, высокая доза НПВП, сочетание двух НПВП, сопутствующий прием НПВП с АСК (даже в малых дозах) или с другим антиагрегантом, антикоагулянтом или кортикостероидами. Существуют другие факторы желудочно-кишечного риска, оказывающие влияние на НПВП-индуцированный язвогенез, которые обычно не учитываются в итоговых алгоритмах профилактики НПВП-гастропатии. Такими факторами риска являются наличие инфекции *H. pylori,* курение, употребление алкоголя, состояние слизистой оболочки желудка, характер основной патологии и пр. В октябре 2008 г. в журна-

ле «Circulation» был опубликован консенсус 2008 г. ACCF (American College of Cardiology Foundation) / ACG (American College of Gastroenterology) / AHA по снижению гастроинтестинального риска от антиагрегантной терапии и НПВП, в котором отмечено, что факторами желудочно-кишечного риска при приеме НПВП являются даже блокаторы кальциевых каналов. В этом авторитетном документе был также представлен ряд важных положений, одно из них, в частности, гласит, что использование Аспирина в таблетках с кишечнорастворимым покрытием не снижает риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) (*табл.*) [1].

В различных международных согласительных документах нет полного единства в определении желудочно-кишечного риска, что затрудняет действия практического врача по профилактике НПВП-гастропатии. Хотя основной состав группы экспертов различных консенсусов один и тот же, в определении факторов риска нередко существуют некоторые нюансы. Традиционно желудочно-кишечный риск разделялся на высокий, умеренный и низкий. Низкий риск означает его отсутствие как такового. Первая Международная рабочая группа по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВП и антиагрегантов (2008) ограничилась разделением на группу высокого и низкого риска [1]. К факторам высокого риска причислили любой из следующих: возраст ≥ 70 лет; наличие в анамнезе осложненной или неосложненной, но с клиническими проявлениями язвы; сопутствующий прием Аспирина или любого другого антиагреганта, а также антикоагулянта или глюкокортикостероида.

Через несколько месяцев после выхода ACCF/ACG/AHA консенсуса — 2008 по снижению гастроинтестинального риска от антиагрегантной терапии и НПВП и рекомендаций Первой Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВП и антиагрегантов было опубликовано руководство Practice Parameters комитета ACG (комитет, который определяет практические рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов) по предупреждению НПВП-зависимых язвенных осложнений [5]. Авторы руководства выделили 3 группы риска. К группе низкого риска отнесли пациентов без факторов желудочно-кишечного риска. В группу высокого риска вошли пациенты с осложненной язвой в анамнезе или наличием более 2 факторов желудочно-кишечного риска. К умеренному риску отнесли наличие одного или двух из следующих факторов: 1) возраст старше 65 лет; 2) высокая доза НПВП, неосложненная язва в анамнезе; 3) сопутствующий прием Аспирина (включая малые дозы),

Таблица. Рекомендации ACCF/ACG/AHA консенсуса (2008)

1. Использование совместно с кардиологическими дозами Аспирина любых НПВП, включая сЦОГ-2, традиционные (неселективные) и безрецептурного отпуска, повышает риск появления осложненных гастродуоденальных язв и требует протективной терапии при наличии риска у пациента.
   Отмечено, что ежегодный желудочно-кишечный риск (осложненной и неосложненной клинически проявляющейся гастродуоденальной язвы) при приеме НПВП составляет 2,0—4,5%, риск осложнения — 0,2—1,9% среди пациентов, принимающих НПВП.
2. Использование низких доз Аспирина для кардиопрофилактики ассоциировано с 2—4-кратным увеличением числа случаев клинически проявляющейся гастродуоденальной язвы. Прием Аспирина в таблетках с кишечнорастворимым покрытием не снижает риск ЖКК, а их рост отмечается вместе с увеличением дозы Аспирина. Поэтому при постоянном применении Аспирина доза препарата, как правило, не должна превышать 81 мг.
   AHA рекомендует прием Аспирина в малых дозах, если 10-летний сердечно-сосудистый риск ≥ 10%.
3. Комбинация Аспирина и антикоагулянтной терапии (включая нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин и варфарин) ассоциирована со значительно повышенным риском больших экстракраниальных (чаще всего верхних желудочных) кровотечений. Такая комбинация должна быть использована при наличии определенных строгих показаний и сопровождаться терапией ИПП. В случаях, когда варфарин назначается дополнительно к Аспирину и Клопидогрелу, международное нормализованное отношение (МНО) должно находиться в пределах 2,0—2,5.
4. Не рекомендуется замена Аспирина Клопидогрелом для снижения риска язвенных кровотечений у больных с высоким желудочно-кишечным риском. В этих случаях предпочтительнее комбинация Аспирина с ИПП.
5. Комбинация Клопидогрела и варфарина значительно повышает риск больших кровотечений в сравнении с монотерапией каждым из этих препаратов. Комбинация антиагрегантов и антикоагулянтов обоснованна только в случаях превышения пользы над риском.
6. ИПП являются препаратами выбора для лечения и профилактики НПВП/Аспирин-ассоциированных желудочно-кишечных повреждений.
7. Определение и эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвенным анамнезом рекомендуется перед началом постоянной антиагрегантной терапии.
   H. pylori является независимым фактором риска кровотечения (OR = 4,7). Другие факторы риска: язвенный анамнез (OR = 15,2), алкоголь (OR = 4,2), блокаторы Ca^{++}-каналов (OR = 2,5).
8. Решение о прекращении приема Аспирина после возникновения кровотечения принимается индивидуально с учетом кардиологического и желудочно-кишечного риска, возможности тромботических и геморрагических осложнений.
9. Эндоскопическое лечение кардиологических больных с высоким риском может быть выполнено в сочетании с антиагрегантной (антикоагулянтной) терапией. При этом необходимо сотрудничество кардиологов и эндоскопистов, которые должны сбалансировать риск кровотечения и тромбоза с возможностью временной остановки антиагрегантной терапии.

кортикостероидов или антикоагулянтов. *H. pylori* расценивается как независимый фактор риска. Примечательно, что граничный возраст (уровень cut-off) варьирует в разных рекомендациях от 60 до 75 лет.

Опыт показывает, что, как правило, имеет место гиподиагностика пациентов с угрозой НПВП-гастропатии, что влечет за собой отсутствие должной профилактики. Поэтому более оправданной представляется система факторов риска, сформулированная в рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов (AGA), которая имеет более широкий охват больных с потенциальной НПВП-гастропатией.

■ *В группу ИПП входят омепразол, пантопразол, лансопразол и рабепразол, которые различаются между собой радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах, а также некоторыми фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.*

МААСТРИХТ IV/ФЛОРЕНТИЙСКИЙ КОНСЕНСУС О ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИИ *H. PYLORI* В СЛУЧАЕ ПРИЕМА НПВП

На течение НПВП-гастропатии выраженное влияние оказывает независимый фактор риска — хеликобактерная инфекция. Маастрихт IV/Флорентийский консенсус, прошедший в 2010 г., сформулировал с позиций доказательной медицины ряд положений, посвященных, в частности, особенностям ведения пациентов с инфекцией *H. pylori,* принимающих НПВП [7]:

■ *H. pylori* повышает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв у пациентов, принимающих НПВП и низкие дозы АСК.

Уровень доказательности — 2a, степень рекомендаций — B.

■ Эрадикация *H. pylori* снижает риск осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв, ассоциированных с приемом НПВП или низких доз АСК.

Уровень доказательности — 1b, степень рекомендаций — A.

■ Эрадикация *H. pylori* полезна для пациентов, начинающих прием НПВП. При язвенном анамнезе она обязательна.

Уровень доказательности — 1b, степень рекомендаций — A.

■ Вместе с тем только эрадикация *H. pylori* не уменьшает частоту гастродуоденальных язв у пациентов, длительно принимающих НПВП. Такие пациенты требуют как эрадикации, так и длительного приема ИПП.

Уровень доказательности — 1b, степень рекомендаций — A.

■ Исследование на *H. pylori* должно выполняться у принимающих АСК пациентов с язвенным анамнезом. Пациенты, получавшие эрадикационную терапию в течение длительного срока наблюдения, имеют низкую частоту язвенных кровотечений даже при отсутствии гастропротективной терапии.

Уровень доказательности — 2b, степень рекомендаций — B.

Большинство приведенных положений представляют собой повторение или уточнение позиций предыдущего консенсуса. Целесообразность лечения хеликобактерной инфекции у больных, начинающих лечение НПВП или АСК, не вызывает сомнений. Наиболее спорным положением из-за недостаточности необходимых исследований является обоснование эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов, уже длительно принимающих НПВП. Ряд международных рекомендаций указывают на необходимость такого лечения [1, 6]. Нам также представляется этот подход оправданным. Аргументами могут служить известное положение о том, что *H. pylori* является независимым фактором риска гастропатии, а также имеющееся в Маастрихтском консенсусе положение о необходимости эрадикационной терапии в случае многолетнего применения ИПП у *H. pylori*-позитивных пациентов.

Эрадикационное лечение инфекции *H. pylori* должно осуществляться по соответствующим положениям Маастрихт IV/Флорентийского консенсуса [7, 8].

ПРАВИЛА ПРОФИЛАКТИКИ НПВП-ГАСТРОПАТИИ

Новые данные о кардиотоксических эффектах большинства НПВП (кроме напроксена) и особенностях сочетанного использования антиагрегантов привели к изменению рекомендаций по профилактике НПВП-гастропатии. На сегодняшний день, в соответствии с вышеперечисленными международными консенсусами, выбор НПВП становится дифференцированным, а схема терапии определяется следующими клиническими ситуациями:

I. Нет высокого сердечно-сосудистого риска (обычный риск), нет повышенного желудочно-кишечного риска.

Используются НПВП (любой) без каких-либо дополнительных профилактических мероприятий.

II. Нет высокого сердечно-сосудистого риска (обычный риск), имеется желудочно-кишечный риск.

Следует использовать НПВП обязательно вместе с ИПП. Лучше применять сЦОГ-2 в комбинации с ИПП. При наличии в анамнезе язвенного кровотечения или сразу нескольких факторов желудочно-кишечного риска желательно избегать НПВП, а если это невозможно — использовать сЦОГ-2 в комбинации с ИПП. Длительность приема ИПП определяется продолжительностью приема НПВП (на все время использования последнего, вплоть до пожизненного). В настоящее время ИПП являются наиболее эффективными препаратами для подавления образования соляной кислоты. Препараты этой группы блокируют Н+/К+-АТФазу в секреторных канальцах париетальных клеток. Так как активация данного фермента является конечным этапом в секреции соляной кислоты, ИПП оказывают кислотодепрессивное действие независимо от механизма стимуляции ее продукции. В группу ИПП входят омепразол, пантопразол, лансопразол и рабепразол, которые различаются между собой радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах, а также некоторыми фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.

Омепразол стал первым препаратом, предложенным для использования в качестве 7-дневного теста диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В настоящее время во всех международных рандомизированных исследованиях эффективность всех новых ИПП в терапии различных кислотозависимых заболеваний сравнивается с эффективностью омепразола.

Несмотря на всеобщее признание омепразола как первого эффективного представителя ИПП, поиски в направлении его совершенствования продолжались. В 1992 г. специалисты японской фирмы Taceda синтезировали ИПП нового поколения — лансопразол. И хотя в арсенале врачей всего мира уже появились ИПП следующих генераций, лансопразол и сегодня остается одним из наиболее востребованных препаратов: он доступен по цене, при этом по эффективности и безопасности сравним с более поздними и дорогостоящими представителями ИПП.

III. Есть высокий сердечно-сосудистый риск, нет повышенного желудочно-кишечного риска.

Из группы НПВП следует выбрать напроксен. Если дополнительно применяется АСК, назначение ИПП обязательно. Если АСК не применяется, дополнительное назначение ИПП можно не осуществлять.

IV. Есть высокий сердечно-сосудистый риск и желудочно-кишечный риск.

По возможности следует избегать назначения НПВП. Если назначение НПВП необходимо, следует использовать напроксен с ИПП даже при отсутствии приема АСК.

V. Дополнительная особая ситуация: имеется инфекция H. pylori.

Если есть высокий сердечно-сосудистый или желудочно-кишечный риск, перед началом применения АСК или НПВП следует провести эрадикационную терапию. Также необходима эрадикационная терапия, если ранее обнаруживалась гастродуоденальная язва или предполагается многолетнее применение ИПП.

Можно полагать, что эрадикация *H. pylori* оправданна во всех случаях длительного применения АСК или НПВП.

VI. Дополнительная особая ситуация: осуществляется прием Клопидогрела при высоком сердечно-сосудистом риске.

Клопидогрел, как и ИПП, является пролекарством. Преобразование в активную форму Клопидогрела, как и омепразола, требует участия одной и той же ферментативной системы CYP2C19 в печени, в связи с чем возникают конкурентные взаимодействия препаратов и взаимное ослабление фармакодинамического эффекта [1, 9]. Насколько клинически значимо ослабление антиагрегантного действия Клопидогрела в такой ситуации, окончательно неясно, однако совместное использование омепразола или эзомепразола с Клопидогрелом не рекомендуется. В то же время есть данные об отсутствии нежелательного взаимодействия Клопидогрела с пантопразолом, что делает его препаратом выбора из группы ИПП в такой ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 1894—1909.
2. Abraham N.S., El—Serag H.B., Johnson M.L. et al. National Adherence to Evidence-Based Guidelines for the Prescription of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — P. 1171—1178.
3. Chan F.K.L., Abraham N.S., Scheiman J.M., Laine L. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 2908—2918.
4. Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. — 2009. — Vol. 120. — P. 2271—306.
5. Lanza F.L., Chan F.K.L., Quigley E.M.M. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104. — P. 728—738.
6. 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. — Vol. 29. — P. 481—496.
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 646—64.
8. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний: проверенные истины и новые рекомендации / С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко, Е.А. Руселик // Медицинский совет. — 2012. — №3. — С. 22—28.
9. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 105. — P. 2533—49.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.