

НПВП-гастропатия в поликлинической практике

М. А. Осадчук, д.м.н., проф., зав. кафедрой, заслуженный деятель науки России

Н. В. Киреева, к.м.н., доцент

А. Е. Лазарева, ассистент

Д. А. Шорина, ассистент

А. А. Хударова, клинический ординатор

Е. Д. Миронова, клинический ординатор

Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО
«Первый Московский государственный медицинский университет имени
И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

NSAID-gastropathy in polyclinical practice

M. A. Osadchuk, N. V. Kireeva, A. E. Lazareva, D. A. Shorina, A. A. Hudarova, E. D. Mironova
First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

НПВП-гастропатия является одной из наиболее актуальных медицинских и социально-экономических проблем здравоохранения, стоящей на стыке многих терапевтических направлений. На сегодняшний день ацетилсалициловая кислота является одним из наиболее широко используемых лекарств в мире. По данным международных кардиологических и гастроэнтерологических ассоциаций, использование АСК в дозе 75 мг приводит к увеличению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в 2–4 раза. Данный факт обуславливает важность по ведению таких пациентов со стороны врачей — участков терапевтов, а также профилактики НПВП-гастропатии среди населения в целом.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, профилактика, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы протонной помпы.

Summary

NSAID-gastropathy is one of the most relevant medical and social problems of health care, which is at the crossroads of many therapeutic areas. Nowadays acetylsalicylic acid is one of the most widely used drugs in the world. According to the international cardiological and gastroenterological associations, the use of ASA in a dose of 75 mg leads to an increase in side effects from the gastrointestinal tract by 2–4 times. This fact determines the importance of the management of such patients by the doctors of the district physicians, as well as the prevention of NSAIDs-gastropathy in general.

Key words: NSAID-gastropathy, prophylaxis, acetylsalicylic acid, proton pump inhibitors.

НПВП-гастропатия по распространенности, наличию осложнений, нередко с фатальным исходом, является одной из актуальных проблем здравоохранения. По данным консенсуса Американской коллегии кардиологов и Американской коллегии гастроэнтерологов, использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75 мг приводит к увеличению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в 2–4 раза, особенно в комбинации с антикоагулянтами [2].

В настоящее время АСК в дозе 75–325 мг является одним из наиболее широко используемых лекарств в мире и краеугольным камнем терапии многих неинфекционных хронических заболеваний. В исследовании системы общественного здравоохранения Соединенных Штатов Америки National Health Interview Survey было продемонстрировано, что более трети взрослого населения регулярно принимают низкодозовую АСК. В Англии в рамках первичного звена здравоохранения в течение года выдается более 30 миллионов рецептов на АСК. Вме-

сте с тем ввиду отсутствия централизованного сбора информации о нежелательных реакциях и широкомасштабных эпидемиологических исследований трудно сделать вывод о распространенности НПВП-гастропатии в России. Однако стоит обратить внимание на объемы продаж нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в нашей стране. Так, только в 2013 году он составил 103 777 084 упаковок [1].

Впервые термин «НПВП-гастропатия» был предложен S. H. Roth в 1986 году, которым автор объединил группу заболеваний с характерными эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема НПВП. Побочные действия НПВП на слизистую оболочку желудка (СОЖ) ассоциированы с двумя основными механизмами: системным эффектом за счет ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и путем прямого токсического действия.

Из-за низкой константы диссоциации НПВП остаются в неионизированной липофильной форме в сильноокислой среде просве-



М. А. Осадчук



Н. В. Киреева



А. Е. Лазарева



Д. А. Шорина



А. А. Хударова



Е. Д. Миронова



Рисунок. Механизм действия НПВП [8]. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ФНО-α — Фактор некроза опухоли α; ИЛ — интерлейкин; ЦОГ 1,2 — Циклооксигеназа 1,2; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; (-) — ингибирование; (+) — активация

та желудка. Данное событие создает благоприятные условия для миграции препарата через СОЖ сквозь плазматические мембраны эпителиальных клеток, в которых происходит ионизация молекул. В результате свободные ионы водорода вызывают повреждение эпителиальных клеток [8].

Системный эффект НПВП обусловлен уменьшением синтеза простагландинов (ПГ) в СОЖ (рис.). Предполагается, что снижение способности СОЖ синтезировать ПГ Е2 и последующее влияние факторов агрессии пролонгируют повреждение СОЖ и после применения НПВП.

Существуют ряд факторов риска, обуславливающих развитие НПВП-гастропатии. К ним относятся возраст старше 65 лет (особенно более 70 лет), инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, использование двух и более НПВП, совместное применение НПВП с другими лекарственными препаратами (антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикоиды или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), употребление алкоголя и табака. Среди пациентов с НПВП-гастропатиями преобладают больные пожилого возраста из-за большего распространения у этой группы населения сердечно-

сосудистых заболеваний и патологии опорно-двигательного аппарата. Так, с возрастом риск осложнений НПВП-гастропатии увеличивается примерно на 4% в год, что, вероятно, связано с наличием полиорганной патологии.

В результате действия НПВП происходит ингибирование защитных ферментов и СОЖ становится более восприимчивой к повреждению, вызванному другими эндогенными или экзогенными факторами, такими как *H. pylori*. Вопрос о влиянии инфекции *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатии у пациентов, принимающих низкую дозу аспирина, неоднозначен. Риск развития язвенного дефекта при сочетанном действии *H. pylori* и НПВП на СОЖ возрастает в 61,1 раза [11]. Однако согласно Маастрихтскому соглашению V сделан вывод об отсутствии аддитивного и потенцирующего эффекта между инфекцией *H. pylori* и НПВП, хотя они являются независимыми факторами риска кровотечения у больных с ЯБ. Это диктует необходимость проведения эрадикации *H. pylori* у пациентов с ЯБ в анамнезе [9]. Однако в азиатском регионе, для которого характерна высокая распространенность инфекции *H. pylori* (более 20%), существуют разногласия в обоснованности использования стратегии «вы-

являй и лечи» *H. pylori*. Так, скрининг и лечение у *H. pylori*-положительных пациентов снижают риски НПВП-гастропатии только до начала использования НПВП или низких доз АСК, но отсутствует достоверное снижение рисков у пациентов, уже находящихся на длительной терапии НПВП. Так, в ряде работ было продемонстрировано, что частота кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП, составила 34%, а в группе контроля — 5,6%. Вместе с тем инфекция *H. pylori* диагностировалась чаще в группе пациентов с отсутствием кровотечения из верхних отделов ЖКТ в анамнезе (99,1% [98–100%]; $P < 0,001$) [5].

Клиническая картина НПВП-гастропатии характеризуется несоответствием между клинической симптоматикой и эндоскопической картиной. Для НПВП-гастропатии (табл. 1) свойственно отсутствие субъективной симптоматики, что получило название «немых» язв. Часть пациентов указывает на чувство дискомфорта в эпигастриальной области, диспепсические расстройства. Частыми симптомами являются гастроэзофагеальный рефлюкс (срыгивание и [или] изжога), отрыжка, вздутие живота, ранняя сытость и постпрандиальная тошнота. При этом у половины пациентов не обнаруживаются повреждения СОЖ по результатам гастроскопии. У другой части пациентов отсутствуют жалобы, но при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) диагностируются множественные эрозии или язвы. Нередко первыми клиническими признаками НПВП-гастропатии становятся серьезные осложнения, такие как перфорация и кровотечение. Следует отметить, что скрытое течение при НПВП-гастропатии, как правило, обусловлено фиксацией внимания больного на основном заболевании (ревматоидный полиартрит, остеоартроз и др.), а не истинным отсутствием симптоматики поражения верхних отделов ЖКТ.

Поскольку клинические симптомы не являются надежными показателями повреждения СОЖ, важно определить факторы, которые прогнозируют риск развития осложнений со стороны ЖКТ у пациентов,

принимающих НПВП. Так, в группу высокого риска осложнений НПВП-гастропатии, составляющих 2–4 на 100 пациентов-лет, следует отнести язвенный анамнез, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе, прием низких доз аспирина (до 250 мг в сутки) и (или) других антитромботических средств, а в группу низкого риска (менее 0,5 на 100 пациентов-лет) входят: пожилой возраст (более 65 лет), курение, прием глюкокортикоидов, инфицированность *H. pylori* [7].

«Золотым» стандартом диагностики НПВП-гастропатий является ЭГДС. Язвы и эрозии, индуцированные НПВП, практически всегда возникают в антральном отделе желудка, при этом язвы чаще единичные, относительно небольшого размера и неглубокие. Для эрозий, ассоциированных с приемом НПВП, напротив, характерна множественность поражения (табл. 2). Морфологические изменения СОЖ при НПВП-гастропатии носят в основном неспецифический характер и соответствуют гистологической картине «химического» гастрита. Но, как правило, данная патология маскируется сопутствующим антральным гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

Профилактика НПВП-гастропатии направлена на прекращение приема препарата, что является наиболее эффективным средством протекции, но не всегда возможным. Вопрос о зависимости частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ и дозы НПВП остается открытым. В исследовании 2013 года было продемонстрировано, что при дозе аспирина до 100 мг риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ составил 2,6 (95 %-ный доверительный интервал (ДИ): 1,9–3,7), а для доз аспирина — 300–325 мг — 3,6 (95 % ДИ: 1,7–7,3) [12]. Результаты другого мета-анализа, который включал 33622 человек, получавших аспирин, против 32365 человек, принимающих плацебо, показали, что риск НПВП-гастропатии остается высоким при любой концентрации: от 50–162,5 мг в сутки (ОШ: 1,59; ДИ: 1,40–1,81) до 162,5–1500 мг в сутки (ОШ: 1,96; ДИ: 1,58–2,43) [6].

Таблица 1
Классификация НПВП-ассоциированных заболеваний

НПВП-гастропатии
• Эрозии слизистой оболочки, язвы желудка и (или) двенадцатиперстной кишки • Осложнения (кровотечение, перфорации, пилоростеноз) • НПВП-энтеропатии • НПВП-ассоциированная диспепсия

Таблица 2
Эндоскопическая классификация по шкале Lanza для оценки поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [7]

Эндоскопическая картина	Количество баллов
Отсутствие повреждений	0
Геморрагическая эрозия	1
Одна или две эрозии	2
3–10 эрозий	3
Более 10 эрозий	4

Таким образом, связь между приемом аспирина и манифестацией НПВП-гастропатии является доказанным фактором, поэтому для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуемая эффективная доза аспирина составляет 150 мг (ESC) или 162 мг (АНА/ACCF) [2]. Применение аспирина в модифицированных лекарственных формах с кишечнорастворимой оболочкой, буферизацией, не уменьшает риски возникновения НПВП-гастропатий. Это объясняется тем, что неблагоприятные эффекты НПВП на верхние отделы ЖКТ обусловлены их системными эффектами, а не прямым токсическим действием на слизистую.

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 месяцев [4].

Внедрение в клиническую практику селективных (с-НПВП) ингибиторов циклооксигеназы ЦОГ-2 в конце 1990-х годов сулило революцию в терапии НПВП из-за сохранения противовоспалительного эффекта и меньшего риска осложнений. В частности,

прием цекоксиба реже сопровождается развитием НПВП-гастропатий, а частота кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ составила один эпизод на 100 пациентов-лет [10]. Тем не менее применение с-НПВП не является полностью безопасным: возникновение НПВП-гастропатии в группе лиц старше 65 лет, принимающих с-НПВП, в 1,9 раза превышает подобные показатели в группе контроля. К сожалению, при невозможности отмены НПВП врачи чаще всего вынуждены прибегать к использованию гастропротекторов, что является основным способом профилактики НПВП-гастропатии и носит экономически обоснованный характер. Для этих целей используются три группы препаратов: ингибиторы протонной помпы (ИПП), антагонисты H_2 -рецепторов гистамина (H_2 -блокаторы) и аналог ПГ мизопростол.

Синтетический аналог ПГ Е1 мизопростол был первым препаратом, одобренным для профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка, ассоциированных с приемом НПВП. Применение мизопростала в дозе 800 мкг в день превосходит по эффективности дозу 400 мкг в день в профилактике язв желудка (ОШ: 0,17 и 0,39 соответственно; $p = 0,0055$). В обеих группах мизопростол вызывал диарею, хотя значительно чаще при использовании максимальной суточной дозы ($p = 0,0012$). Проведенные исследования показали, что мизопростол сопоставим по эффективности с H_2 -блокаторами и ИПП в снижении риска развития НПВП-гастропатии. Однако применение мизопростала ограничено частотой появления побочных эффектов со стороны ЖКТ прежде всего из-за спастического болевого синдрома по ходу кишечника и диареи, а также с наличием низкой комплаентности, связанной с приемом препарата четыре раза в сутки. Следует отметить, что и более низкие дозы мизопростала (400–600 мкг в день) эффективны в профилактике НПВП-гастропатий при наличии профиля побочных эффектов, аналогичных плацебо [6].

H_2 -блокаторы могут использоваться у лиц, принимающих низкие дозы АСК (100–175 мг), тогда как риск кро-

Таблица 3
Рекомендации по эрадикации *H. pylori* у пациентов, принимающих НПВП или низкие дозы АСК [5]

Пациенты	Высокий риск НПВП-гастропатий	Низкий риск НПВП-гастропатий
Эпизодически использующие НПВП	Эрадикация <i>H. pylori</i> независимо от распространенности в регионе	Эрадикация <i>H. pylori</i> в регионах с низкой распространенностью (< 20%) экономически эффективна Эрадикация <i>H. pylori</i> в регионах с высокой распространенностью противоречива
Постоянно использующие НПВП	Эрадикация <i>H. pylori</i> и длительная терапия ИПП	Не рекомендуется
Постоянно использующие низкие дозы АСК	Эрадикация <i>H. pylori</i> и (или) длительная терапия ИПП	Данные противоречивы

вотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих АСК в дозе 300–500 мг, значительно ниже только при использовании ИПП [12]. В отличие от H_2 -блокаторов, которые нивелируют только один путь образования соляной кислоты, ИПП ковалентно связываются с цистеином белка протонного насоса париетальной клетки, тем самым оказывая полное супрессивное действие на образование соляной кислоты в желудке. Как отмечается в Кокрановском обзоре, имеются ограниченные данные об использовании двойной дозы H_2 -блокаторов для профилактики НПВП-гастропатии. Так использование двойной дозы H_2 -блокаторов связано со статистически значимым снижением риска как развития язв желудка по сравнению с плацебо (ОШ: 0,44; ДИ: 0,26–0,74), так и язв двенадцатиперстной кишки (ОШ: 0,26; ДИ: 0,11–0,65). Однако нет прямых сравнений эффективности двойной дозы H_2 -блокаторов и ИПП. Таким образом, следует признать тот факт, что ИПП эффективнее, чем H_2 -блокаторы в стандартной дозе для снижения случаев возникновения НПВП-гастропатии [6]. Однако длительная терапия ИПП связана с развитием нежелательных побочных явлений, например, инфекция *Clostridium difficile*, внебольничная пневмония, остеопороз, дефицит железа и витаминов, увеличение частоты развития пищевой аллергии. Также необходимо помнить, что профилактический эффект ИПП в отношении уменьшения повреждения или частоты кровотечения не распространяется дистальнее связки Трейтца. Из этого следует, что данная группа препаратов не защищает от развития НПВП-энтеропатии [3].

Антациды, препараты солей висмута, также обладающие гастропротективным эффектом, могут использоваться в качестве комбинированной терапии при лечении НПВП-индуцированных эрозий и небольших язв.

С учетом сказанного выше, для пациентов с высоким риском развития НПВП-гастропатии эрадикация *H. pylori* рассматривается как экономически эффективный метод профилактики. В регионах, где распространенность *H. pylori* низкая, стратегия «выявляй и лечи» может быть рекомендована даже пациентам с низким риском НПВП-гастропатии. Вместе с тем в регионах с высокой распространенностью *H. pylori* (более 20%) скрининг и лечение инфекции вызывает сомнения у пациентов низкого риска НПВП-гастропатий. Скрининг и эрадикация *H. pylori* у пациентов, длительно принимающих НПВП, по-прежнему является необязательной, хотя и может снизить риски осложнений со стороны ЖКТ, ассоциированных с приемом НПВП [6] (табл. 3).

Список литературы

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.А., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». // Современная ревматология. 2015; 9 (1): 4–23.
2. 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. // J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1502–1517.
3. А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Н.В. Киреева, А.А. Хударова, Е.Е. Ачкасов НПВП-индуцированная энтеропатия: современное состояние проблемы. Тера-

певтический архив. 2018; 08: 95–100. doi: org/10.26442/terarkh201890895–100.

4. Хударова А., Осадчук М. НПВП-гастропатии: прогнозирование течения и исходов // Врач. — 2018; 29 (5): 17–23. doi: 10.29296/25877305–2018–05–04.
5. Garcia Rodriguez L. A., Martín-Pérez M., Hennekens C. H., Rothwell P. M., Lanás A. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies. PLoS One. 2016; 11: e0160046.
6. Chi T. Y., Zhu H. M., Zhang M. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. Medicine (Baltimore). 2018 May; 97 (18): e0665. doi: 10.1097/MD.00000000000010665.
7. Lanza F. L., Chan F. K., Quigley E. M. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. // Am J Gastroenterol. 2009; 104: 728–738.
8. Lavie C. J., Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. // Curr Probl Cardiol. 2017 May; 42 (5): 146–164. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.01.006. Epub 2017 Feb 1.
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Gisbert J. P., Kuipers E. J., Axon A. T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D. Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T. I., Ruge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E. M. 20; Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report Gut. 2017 Jan; 66 (1): 6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016–312288. Epub 2016 Oct 5.
10. Moore A., Makinson G., Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. // Arthritis Res Ther 2013; 15 (1): 6.
11. Venerino M., Malfertheiner P. Interaction of Helicobacter pylori infection and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Gastric and Duodenal Ulcers // Helicobacter. 2010. Vol. 15. P. 239–250.
12. Szabó I. L., Mátyás R., Hegyi P., Garami A., Illés A., Sáriós P., Bajor J., Szűcs A., Mosztbacher D., Márta K., Szemes K., Csekő K., Kóvári B., Rumbus Z., Vincze Á. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. J Gastrointest Liver Dis. 2017 Dec; 26 (4): 395–402. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.264.hra.

