



Протокол № 1, Приложение 1

Президент НОГР
д.м.н., проф. Л.Б. Лазебник

УТВЕРЖДЕНЫ
XVIII Съездом НОГР
Москва, 22–24 ноября 2017 г.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЭЗОФАГО-ГАСТРО-ЭНТЕРО-КОЛОПАТИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (НПВП)

Экспертная группа:

Лазебник Л. Б.¹, Голованова Е. В.¹, Алексеенко С. А.², Бакулина Н. В.³, Барановский А. Ю.⁴, Белова Г. В.⁵, Бордин Д. С.⁶, Вьючнова Е. С.¹, Гайдукова И. З.⁷, Гимаева З. Ф.⁸, Кашкина Е. И.⁷, Козлова И. В.⁷, Кокорин В. А.⁹, Лапина Е. Д.¹, Ли Е. Д.⁵, Мигуськина Е. И.¹⁰, Мирончев О. В.¹¹, Онучина Е. В.¹², Охлобыстин А. В.¹³, Пасечников В. Д.¹⁴, Пахомова И. Г.³, Позднякова О. Ю.¹⁴, Путинцева И. В.¹⁵, Сарсенбаева А. С.¹⁶, Свиридова Т. Н.¹⁷, Симаненков В. И.³, Симонова Ж. Г.¹⁸, Ситкин С. И.³, Ткаченко Е. И.³, Туркина С. В.¹⁹, Хабарова Ю. А.²⁰, Шевяков М. А.³, Яковенко Э. П.⁹, Яковлев А. А.²¹, Янковая Т. Н.²²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» (МГМСУ) Минздрава России (Москва, Россия)

² Дальневосточный государственный медицинский университет (ДВГМУ)

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

⁴ Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия)

⁵ Многопрофильный медицинский центр Центрального Банка Российской Федерации (Москва, Россия)

⁶ Московский клинический научный центр (МКНЦ) (Москва, Россия)

⁷ ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия) БОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Уфа, Россия)

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Уфа, Россия)

⁹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

¹⁰ Государственная Новосибирская областная клиническая больница (Новосибирск, Россия)

¹¹ Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия)

¹² Иркутская государственная академия последипломного образования (Иркутск, Россия)

¹³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

¹⁴ Ставропольский государственный медицинский университет

¹⁵ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ (Красноярск, Россия)

¹⁶ Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Челябинск, Россия)

¹⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Воронеж, Россия)

¹⁸ Кировский государственный медицинский университет Минздрава России (Киров, Россия)

¹⁹ Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия)

²⁰ ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» (Архангельск, Россия)

²¹ Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия)

²² ГОУ ВПО СГМА Росздрава (Смоленск, Россия)

RECOMMENDATIONS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ESOPHAGO-GASTRO-ENTERO-COLOPATHY INDUCED BY NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS "NSAID"

Lazebnik L. B.¹, Golovanova E. V.¹, Alekseenko S. A.², Bakulina N. V.³, Baranovsky A. Yu.⁴, Belova G. V.⁵, Bordin D. S.⁶, Vyupkina E. S.¹, Gaidukova I. Z.⁷, Gimaeva Z. F.⁸, Kashkina E. I.⁷, Kozlova I. V.⁷, Kokorin V. A.⁹, Lapina E. D.¹, Lee E. D.⁵, Miguskina E. I.¹⁰, Mironchev O. V.¹¹, Onuchina E. V.¹², Okhlobystin A. V.¹³, Pasechnikov V. D.¹⁴, Pakhomova I. G.³, Pozdnyakova O. Yu.¹⁴, Putintseva I. V.¹⁵, Sarsenbaeva A. S.¹⁶, Sviridova T. N.¹⁷, Simanenkov V. I.³, Simonova Zh. G.¹⁸, Sitkin S. I.³, Tkachenko E. I.³, Turkina S. V.¹⁹, Khabarova Yu. A.²⁰, Shevyakov M. A.³, Yakovenko E. P.⁹, Yakovlev A. A.²¹, Yankovaya T. N.²²

¹ State budgetary institution of high professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

² Far-Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

³ State Medical University named after I. I. Mechnikov of Russian Federation Ministry of Public Health (St. Petersburg, Russia)

⁴ Scientific and clinical center of gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg state University (St. Petersburg, Russia)

⁵ Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank of the Russian Federation (Moscow, Russia)

⁶ Moscow Clinical and Research Center (Moscow, Russia)

⁷ Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of Ministry of Healthcare of Russian Federation (Saratov, Russia)

⁸ Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

⁹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) (Moscow, Russia)

¹⁰ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital (Novosibirsk, Russia)

¹¹ Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

¹² Irkutsk State Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia)

¹³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

¹⁴ Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

¹⁵ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia)

¹⁶ State educational institution of higher professional education «Chelyabinsk State Medical Academy of Federal Agency of Health Care and Social Development» (Chelyabinsk, Russia)

¹⁷ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko (Voronezh, Russia)

¹⁸ Kirov state medical university under the Ministry of Health of the Russian Federation (Kirov, Russia)

¹⁹ Federal State Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation" (VolgSMU) (Volgograd, Russia)

²⁰ Northern State Medical University (Arhangelsk, Russia)

²¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia)

²² Smolensk state medical university (Smolensk, Russia)

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., Бакулина Н. В., Барановский А. Ю., Белова Г. В., Бордин Д. С., Вьючнова Е. С., Гайдукова И. З., Гимаева З. Ф., Кашкина Е. И., Козлова И. В., Кокорин В. А., Лапина Е. Д., Ли Е. Д., Мигуськина Е. И., Мирончев О. В., Онучина Е. В., Охлобыстин А. В., Пасечников В. Д., Пахомова И. Г., Позднякова О. Ю., Путинцева И. В., Сарсенбаева А. С., Свиридова Т. Н., Симаненков В. И., Симонова Ж. Г., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Туркина С. В., Хабарова Ю. А., Шевяков М. А., Яковенко Э. П., Яковлев А. А., Янковая Т. Н. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;151(3): 4–18.

For citation: Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., Bakulina N. V., Baranovsky A. Yu., Belova G. V., Bordin D. S., Vyupkina E. S., Gaidukova I. Z., Gimaeva Z. F., Kashkina E. I., Kozlova I. V., Kokorin V. A., Lapina E. D., Lee E. D., Miguskina E. I., Mironchev O. V., Onuchina E. V., Okhlobystin A. V., Pasechnikov V. D., Pakhomova I. G., Pozdnyakova O. Yu., Putintseva I. V., Sarsenbaeva A. S., Sviridova T. N., Simanenkov V. I., Simonova Zh. G., Sitkin S. I., Tkachenko E. I., Turkina S. V., Khabarova Yu. A., Shevyakov M. A., Yakovenko E. P., Yakovlev A. A., Yankovaya T. N. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs "NSAID". Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3): 4–18.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, антитромботические препараты, безрецептурные препараты, гастроэнтеропатия, гастроэнтеропротекторные средства, ингибиторы протонной помпы, простагландин E2, H2-блокаторы гистаминовых рецепторов

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antithrombotics, OTC drugs, gastroenteropathy, gastroenteroprotective agents, proton pump inhibitors, prostaglandin E2, H2-blockers of histamine receptors

Введение

Более 30 миллионов человек во всем мире ежегодно используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для устранения или профилактики болевого синдрома различного генеза или с иной целью [1, 2]. НПВП получили широкое распространение благодаря своей доступности: препараты этого класса отпускаются как по рецепту, так и без него (БРФ) [3].

Несмотря на доказанную эффективность НПВП для устранения боли, повышенной температуры и воспаления, зачастую их применение связано с некоторыми неблагоприятными побочными эффектами [1].

Преобладающими побочными эффектами при приеме НПВП являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2].

Ежегодно только в США 100000 пациентов госпитализируются и не менее 16000 пациентов умирают вследствие осложнений со стороны ЖКТ, связанных с применением НПВП [4].

НПВП-индуцированная гастроэнтеропатия развивается при приеме такой дозы препарата, которая ингибирует выработку простагландинов и усиливает перистальтику желудка, вызывая увеличение проницаемости слизистой оболочки, инфильтрацию нейтрофилами и образование свободных радикалов, что в конечном счете приводит к поражению слизистой пищеварительного канала [5]. Такие факторы риска, как пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний (например, анамнестическая язвенная или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктура пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, сердечно-сосудистые заболевания), длительное применение НПВП, инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), табакокурение и хронический алкоголизм, а также одновременное применение нескольких лекарственных препаратов (например, антиагрегантов, кортикостероидов), повышают вероятность НПВП-индуцированного поражения слизистой ЖКТ [2, 6, 7].

Цель и методология

На основе современных литературных данных и лечебных подходов, основанных на доказательствах а также опыта реальной клинической практики, была предпринята попытка разработать клиническое руководство по профилактике и лечению осложнений со стороны органов пищеварения, связанных с применением НПВП.

Комиссия под председательством профессора Richard H. Hunt* состояла из двенадцати ведущих гастроэнтерологов из Канады, Бельгии, России, Индии, Румынии, Украины, ЮАР, Казахстана, Беларуси, Узбекистана и Мьянмы.

Российская Федерация была представлена делегацией Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР).

Для определения уровня согласованности, силы доказательства и достижения консенсуса, относящегося к каждому утверждению, был ис-

В течение десятилетий НПВП остаются препаратами первой линии для лечения боли и воспаления различного генеза, поэтому полный отказ от применения этих препаратов сложно осуществить на практике, в особенности у пациентов с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Поэтому практикующий врач должен проявлять осмотрительность при назначении НПВП для обеспечения максимальных преимуществ лечения и минимизации побочных эффектов. Врач любой специальности (участковый врач-терапевт, врач общей практики и др.) может существенно ослабить риск развития НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии, грамотно оценивая исходное состояние пациента, наличие явных или скрытых факторов риска, рекомендуя не применять самостоятельно безрецептурные НПВП, назначая по показаниям селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в качестве препаратов первой линии и комбинируя НПВП с гастропротекторным средством (ГПС) [1, 2, 5].

К настоящему периоду уже имеется целый ряд разработанных профессиональными сообществами международных и национальных рекомендаций, используемых практически врачами для профилактики и лечения НПВП-индуцированных осложнений со стороны ЖКТ [6–12].

При составлении настоящих Национальных рекомендаций авторы взяли за основу основные утверждения международного соглашения по профилактике, ранней диагностике и лечению НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии, имевшего место 1–4 декабря 2016 г в г. Дубай (Объединенные Арабские Эмираты) в рамках Международного конгресса специалистов по заболеваниям ЖКТ GastroSphere 2.0, проводимого совместно с международной организацией – «Инициатива здорового желудка – Healthy Stomach Initiative (HIS)» (проф. P. Malferthainer).

пользован модифицированный Дельфийский процесс голосования, согласно которому в голосовании приняли участие более 30 представителей национальных профессиональных сообществ. Достигнутые соглашения в форме утверждений составили содержание документа по НПВП-индуцированной гастропатии (международное наименование “International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Gastropathy – ICON-G.”) [82].

Так же было решено, что принятые положения после адаптации и обсуждения в национальных профессиональных сообществах и адаптации к национальному опыту и потребностям будут использоваться практикующими врачами в целях профилактики, выявления и лечения НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии.

* Richard H. Hunt – Professor Emeritus, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

Для достижения этой цели совещание рекомендовало всем принимавшим в нем участие профессиональным сообществам из различных стран принять эти решения в качестве национальных рекомендаций.

Этот взятый за основу и адаптированный к российским условиям документ прошел первое обсуждение на 19-м Славяно-Балтийском гастроэнтерологическом форуме и 17-съезде Научного общества гастроэнтерологов России 15 мая 2017 г. в г. Санкт-Петербурге.

Голосование группой указанных выше экспертов было проведено также по Дельфийскому протоколу.

С учетом внесенных поправок и дополнений «Рекомендации по профилактике и лечению гастроэнтеропатии, индуцированной нестероидными

противовоспалительными препаратами (НПВП)» были рекомендованы в качестве рабочего документа.

Повторное публичное обсуждение «Рекомендаций...» было проведено на XII Национальном конгрессе терапевтов 23 ноября и одновременно на 18-м съезде Научного общества гастроэнтерологов России 2017 г. в Москве, и после внесения логистических уточнений, корректорской и редакторской правки «Рекомендации по профилактике и лечению гастроэнтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)» были приняты в качестве национальных.

Было также принято решение о проведении работы по их расширению для возможности более широкого использования в различных клинических ситуациях.

Положения рекомендаций

Положение 1:

Длительное применение НПВП повышает риск развития эзофаго-гастро-энтеро-колопатии.

Обоснование:

По результатам многочисленных патологоанатомических исследований, среди применявших НПВП пациентов наибольшее количество поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (12-ти п.к.) наблюдалось у тех, кто принимал НПВП более 6 месяцев [13].

По результатам исследования EVIDENCE (крупнейшее проспективное исследование лечения пациентов с применением НПВП в Европе в условиях реальной клинической практики), повышенный риск со стороны ЖКТ связан с пожилым возрастом (60 лет и старше), пептической(-ими) язва(-ами) или сопутствующей терапией (стероиды, антикоагулянты) в анамнезе, а также применением НПВП с целью лечения ревматических заболеваний (n=4144). Распространенность неосложненных НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий составляет 18,5 на 100 человеко-лет, а осложненных составила 0,7 на 100 человеко-лет. Также было обнаружено, что у пациентов из группы высокого риска гастроэнтеропатии наблюдаются чаще даже при сопутствующем применении ингибиторов протонной помпы (ИПП) [14].

Согласно результатам гнездового исследования методом случай-контроль для пациентов, принимающих НПВП в настоящее время, риск развития

серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ оказался в 3,7 раза выше (доверительный интервал [ДИ] 95%: 3,1 4,3) по сравнению с пациентами, не принимающими НПВП, а для больных, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2, риск выше в 2,6 раза (ДИ 95%: 1,9 3,6) [15].

Аналогичные результаты были получены в нескольких мета-анализах, выполненных с 1991 по 2004 г.: относительный риск (ОР) развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП, был в 3–4 раза выше по сравнению с больными, не принимающими НПВП [16].

Шестилетний анализ 933 больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ выявил, что у 74,5% имела гастропатия и диспепсия, у 12% колопатия, у 7% энтеропатия и у 6,5% НПВП-индуцированный эзофагит. Многие больные с преимущественными поражениями кишечника имели также характерные для НПВП-гастропатии диспепсии [39].

Таким образом, длительное лечение НПВП у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА), остеоартроз (ОА) и др., часто связано с повышенным риском эзофаго-гастро-энтеро-колопатий.

Положение 2:

Все лекарственные формы НПВП, независимо от способа введения препарата, могут повышать

риск развития НПВП-индуцированной эзофаго-гастро-энтеро-колопатии.

Обоснование:

Несмотря на то, что НПВП для местного применения более безопасны, чем НПВП перорального приема (меньше серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ), нежелательные явления наблюдались у 17,5% использующих пластыри и мази пациентов.

Было показано, что НПВП при местном применении у пяти больных усилили действие варфарина, а у одного больного развилось желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) [17].

Результаты проведенного для сравнения профиля безопасности мета-анализа различных типов НПВП, подтвердили, что ОР варьирует в зависимости от лекарственной формы, однако любые НПВП, независимо от типа и состава, могли привести к нежелательным явлениям. Наиболее низкий ОР наблюдался при применении ацеклофенака, целекоксиба и ибупрофена, а наиболее высокий при применении пироксикама, кеторолака и азапропазона. При этом было выявлено, что рофекоксиб,

сулиндак, мелоксикам, нимесулид, кетопрофен, теноксикам, напроксен, индометацин и дифлунисал демонстрируют средний уровень риска [18].

Некоторые новые лекарственные формулы НПВП более безопасны по сравнению с традиционными формами.

Так, согласно мета-анализу рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), содержащий молекулу донатора оксида азота (NO) амтолметингуацил (АМГ) – представитель нового класса НПВП, обладает мукопротективными свойствами и представляет собой эффективный противовоспалительный препарат с улучшенным профилем переносимости со стороны ЖКТ со значительно более низкой вероятностью развития гастроэнтеропатий. При эндоскопии желудка повреждений

Положение 3:

К наиболее распространенным немодифицируемым факторам риска развития НПВП-гастроэнтеропатии относятся возраст (дети или лица старше

Обоснование:

Пожилой возраст является одним из основных факторов развития неблагоприятных осложнений со стороны ЖКТ, связанных с приемом НПВП.

В большинстве исследований термин «преклонный возраст» использовался по отношению к людям старше 60 лет. Согласно результатам масштабного проспективного многоцентрового исследования с участием пациентов с ревматоидным артритом (РА) (N=2747), к основным факторам риска серьезных гастроэнтероколитов и госпитализации относились пожилой возраст, НПВП-ассоциированная язва и ее осложнения в анамнезе, применение кортикостероидов, старческая астения и хрупкость. В рамках этого исследования общая частота госпитализаций по поводу серьезных гастроэнтеропатий составляла 1,58%, риск смерти в связи с осложнениями со стороны ЖКТ во время приема НПВП у пациентов с ревматоидным артритом составил 0,19% [21].

Другое независимое исследование показало, что возраст (>60 лет), наличие осложнений со стороны ЖКТ в анамнезе, сопутствующий прием кортикостероидов в первые три месяца приема НПВП также повышают ОР серьезных гастроэнтеропатий [22].

Для оценки значимости факторов риска у 8843 пациентов с РА, принимающих НПВП в течение длительного времени, были изучены результаты семи эпидемиологических исследований по риску развития осложнений со стороны органов пищеварения, индуцированных НПВП. Риск серьезных

Положение 4:

К модифицируемым факторам риска НПВП-гастроэнтеропатии относится одновременный прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и/или других НПВП с системными кортикостероидами,

Обоснование:

Согласно результатам мета-анализа, при долгосрочной терапии ацетилсалициловой кислотой желудочно-кишечные кровотечения наблюдались у 2,47% больных, и только у 1,42%, принимавших

слизистой ЖКТ при приеме традиционных НПВП (27,6%) было больше, чем при применении АМГ (21,4%; $p < 0,05$). Аналогичным образом частота пептических язв желудка и/или 12-типерстной кишки в группе получавших НПВП была выше (14,2%), чем у больных, получавших АМГ (4,3%; $p < 0,05$) [19].

Для проведения кратковременного обезболивания у послеоперационных пациентов кеторолак является предпочтительным лекарственным препаратом.

Согласно результатам проспективного РКИ, совместное введение морфина и кеторолака в низких дозах повышает уровень анальгезии, при этом не увеличивая частоты развития НПВП-индуцированных побочных эффектов [20].

60 лет, более склонные к колопатиям), пептическая язва и связанные с ней осложнения и желудочно-кишечные кровотечения любого генеза в анамнезе.

гастроэнтеропатий удваивается при наличии любого из следующих факторов: любое заболевание органов пищеварения в анамнезе (в т.ч. и пептическая язва), одновременное применение НПВП и глюкокортикоидов (ГКС), а также ограничение физической активности, обусловленное тяжелой степенью артрита.

Одновременное применение нескольких лекарственных препаратов, смена НПВП, а также применение высоких доз НПВП повышают риск как минимум в шесть раз, причем возраст свыше 65 лет и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе повышают риск в 2–3 раза. Наличие нескольких факторов риска повышает частоту возникновения осложнений со стороны ЖКТ во время применения НПВП [23].

Подобные осложнения известны и педиатрической практике. Согласно результатам ретроспективного исследования (N=51), в результате ненадлежащего применения НПВП у 62% детей развились желудочно-кишечные кровотечения и эндоскопически подтвержденные поражения желудка, из них у 33% – поражения двенадцатиперстной кишки, у 15% – поражения пищевода. 6% детей потребовалась эндоскопическая гемостатическая терапия.

Данные результаты вызывают серьезную озабоченность, т.к. подтверждают, что дети также являются группой риска развития НПВП-гастроэнтеропатий [24].

а также антитромботическими препаратами (антиагрегантами и антикоагулянтами), или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС).

платцебо (отношение шансов 1,68; ДИ 95%: 1,511,88) [25, 26].

Согласно результатам многоцентрового клинического исследования (n=187), у пациентов,

принимающих низкие дозы аспирина (НДА) в течение длительного времени, частота развития язв составила 10,7%, эрозий – 63,1%. При последующем 3-месячном наблюдении (n=113) частота развития язв составила 7,1%, эрозий – 60,2% [27].

Мета-анализ двойных слепых РКИ указал на наличие повышенного риска ЖКК и перфорации при применении системных кортикостероидов по сравнению с плацебо. По результатам 159 исследований (n=33253) кортикостероиды повышали риск желудочно-кишечного кровотечения или перфорации на 40% (ОШ 1,43, ДИ 95% от 1,22 до 1,66) [28].

Применение двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у больных, перенесших острый коронарный синдром и/или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), повышает риск развития ЖКК. Комбинация аспирина с клопидогрелом ассоциирована с меньшей частотой ЖКК, по сравнению с комбинацией аспирина и тикагрелора или прасугрела [75, 76].

Прием ацетилсалициловой кислоты и/или других НПВП с антагонистами витамина К (АВК) или новыми (прямыми) оральными антикоагулянтами

(НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий также повышает риск развития ЖКК. По сравнению с варфарином аписабан обладает сопоставимым профилем безопасности с точки зрения развития ЖКК, в то время как прием дабигатрана или ривароксабана ассоциирован с большим риском ЖКК [77–79].

Прямые сравнительные рандомизированные исследования частоты ЖКК между различными НОАК не проводились.

Было установлено, что при совместном применении НПВП и СИОЗС последние способны подавлять их метаболизм, соответственно повышая их концентрацию в крови, провоцируя более сильное кровотечение за счет нарушения гемостаза. Коэффициент риска кровотечения в верхних отделах ЖКТ, обусловленного совместным применением НПВП и СИОЗС, составлял от 3,3 до 15,6, а общий коэффициент риска нежелательных явлений со стороны ЖКТ составлял 12,4, что значительно выше, чем суммарный риск, связанный с применением каждого препарата по отдельности [30].

Положение 5:

Инфекция *H. pylori* достоверно повышает риск развития НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии.

Обоснование:

Инфицированность *H. pylori*, наряду с применением НПВП, относится к известным факторам риска, вызывающим повреждение слизистой оболочки желудка и 12-ти п.к. Известно, что *H. pylori* вызывает экспрессию ЦОГ-2 в слизистой оболочке желудка и может приводить к иммуносупрессии [31].

Ретроспективное исследование с участием 245 пациентов, постоянно принимающих НПВП или НДА (75–325 мг) в течение как минимум 3 месяцев, показало, что наличие инфекции *H. pylori* усиливает тяжесть повреждения слизистой оболочки желудка. При проведении ЭГДС было обнаружено, что у пациентов с атрофией слизистой оболочки желудка или с ее атрофией закрытого типа средний балл по модифицированной шкале Ланца (МШЛ) был выше (2,3 и 1,6 соответственно; p=0,093), чем

у больных без атрофии. При этом доля больных с баллом по МШЛ ≥ 4 была существенно выше в группе лиц, инфицированных *H. pylori*, в сравнении с *H. pylori*-негативными пациентами (43% и 24% соответственно; p=0,043). Кроме того, было обнаружено, что наличие инфекции *H. pylori* было в значимой степени связано с серьезными НПВП-индуцированными повреждениями слизистой оболочки желудка (ОШ, 2,0; ДИ 95%, 1,23,5) [32].

У инфицированных *H. Pylori* больных при приеме НПВП чаще наблюдаются повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а не желудка. Так, через 4 месяца приема НПВП-индуцированная язва 12-ти п.к. была диагностирована у 36,8% пациентов, инфицированных *H. pylori*, и только у 3% при отсутствии *H. pylori* (p < 0,05) [33, 34].

Положение 6:

- Следует назначать НПВП только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо.
- Врачам, принявшим решение о назначении больному НПВП, предварительно до назначения

данных препаратов следует тщательно проанализировать все факторы риска развития эзофаго-гастро-энтеро-колопатии, имеющиеся у конкретного пациента.

Обоснование:

Обсервационное исследование по лечению остеоартроза в Канаде (CANOAR) с самостоятельными отчетами исследователей показало, что повышение информированности врачей о связи возраста пациентов и НПВП-повреждениями ЖКТ, способствует более правильно назначению традиционных НПВП, селективного ингибитора ЦОГ-2 и глюкокортикоидов [35, 36].

Одно из РКИ оценивало эффективность применения программы обучения врачей алгоритмам лечения остеоартроза у пожилых пациентов, которым рекомендуется по возможности избегать применения НПВП. Программа обучения позволила достичь умеренного снижения частоты применения НПВП у пожилых пациентов, не проживающих в доме

престарелых, без нежелательной замены другими лекарственными препаратами или заметного ухудшения симптомов со стороны костно-мышечной системы, однако несмотря на то, что парацетамол назначался значительно чаще, суммарная эффективность его оказалась слабее на 7% (n=209, ДИ 95%, 3–11%), что было обусловлено в том числе и уменьшением сроков (дней) его применения [37].

Проведенное в Корее обсервационное исследование у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, указало на недооценку врачами значения индивидуальных факторов риска. Так, только 51% пациентов принимали селективный ингибитор ЦОГ-2 вместо традиционного НПВП, несмотря на то,

что эти больные по шкале SCORE были отнесены к группе повышенного или очень высокого риска развития осложнений со стороны ЖКТ, а у остальных пациентов факторы риска осложнений со стороны ЖКТ вообще игнорировались [38].

Врачи разных специальностей перед назначением НПВП недостаточно часто проводят эндоско-

пическое исследование верхних отделов ЖКТ. Так, ревматологи назначали ЭГДС в 18% случаев лицам до 50 лет и только в 9% – пожилым, кардиологи предварительно обследовали 18% (в 2 раза чаще лиц старшего возраста в сравнении с молодыми), ортопеды и неврологи назначали предварительную эндоскопию лишь 3–4% больных [39].

Положение 7:

Врачам общей практики, участковым терапевтам, врачам других специальностей с целью раннего выявления желудочно-кишечного кровотечения и/или других побочных эффектов со стороны ЖКТ, следует осуществлять регулярный

персонализированный мониторинг пациентов, длительно принимающих НПВП (с обязательным учетом различных факторов риска, характера сопутствующих заболеваний, синхронно назначаемых лекарственных препаратов).

Обоснование:

Scarpignato и соавт. (2016 г.) справедливо считают, что врач не должен назначать НПВП до изучения анамнеза и проведения объективного исследования, оценивающих риски, характерные для конкретного пациента, и преимущества терапии НПВП. Кроме того, при наличии факторов риска для ЖКТ или сердечно-сосудистой

системы следует в самом начале терапии применять соответствующие методы профилактики (выбор в пользу селективных ингибиторов ЦОГ-2, назначение ИПП или мукопротекторов) и регулярно проводить оценку соблюдения режима лечения, особенно у пациентов с высокой степенью риска [40].

Положение 8:

Врач обязан предупредить пациента о недопустимости самостоятельного курсового приема НПВП и необходимости регулярного медицинско-

го наблюдения, особенно для лиц, принимающих НПВП в течение долгого времени и/или в высоких дозах.

Обоснование:

По мнению объединенной группы экспертов Испанских научных обществ – Ревматологического, Ассоциации гастроэнтерологов и Кардиологического, риск развития осложнений со стороны ЖКТ повышается при постоянном приеме высоких доз НПВП. Не рекомендуется принимать 2 или более НПВП одновременно, так как при их совместном использовании эффективность не повышается, зато токсическое действие резко усиливается [41].

В проведенном Koffeman A. R. и соавт. перекрестном исследовании была изучена распространен-

ность применения безрецептурных НПВП у 118 пациентов без выявленных факторов риска осложнений от приема НПВП, а также у 264 пациентов с высоким риском развития серьезных побочных эффектов. Выявлено, что около 20% пациентов в общей выборке и более 30% пациентов в выборке с высоким риском принимали безрецептурные НПВП более 7 дней. Препараты принимались в дозировке, превышающей рекомендуемую ежедневную максимальную дозу на 9% в общей выборке и на 3% – в выборке высокого риска [3].

Положение 9:

Клиническими признаками НПВП-эзофагопатии являются жжение в пищеводе, боль и затруднение при глотании, НПВП-гастропатии – диспептические расстройства (тошнота, рвота, метеоризм, нарушения стула) и абдоминальный болевой синдром.

Основными клиническими проявлениями НПВП-энтерокопатии являются железодефицитная анемия, гипопротемия и гипоальбуминемия, связанная с экссудацией белка (мальабсорбция),

наличие измененной крови в кале при отсутствии поражения верхних отделов ЖКТ.

Иногда эта патология может дебютировать осложнениями: перфорацией тонкой кишки, профузным кишечным кровотечением или тонкокишечной непроходимостью, связанной с формированием постязвенных стриктур.

Нередко отсутствует всякая симптоматика, кроме анемии и слабости, т.к. сами по себе НПВП обладают противоболевым эффектом.

Обоснование:

Возникновение клинических симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, таких как диспепсия (тошнота, рвота, метеоризм, нарушения стула) и абдоминальный болевой синдром, наблюдаются примерно у 40% пациентов, принимающих НПВП. У 50–60% пациентов, принимающих НПВП, осложнения со стороны ЖКТ могут быть клинически бессимптомными [42]. Нередко НПВП-индуцированные поражения органов пищеварения носят мультифокальный характер

с соответствующей симптоматикой со стороны пищевода, желудка, тонкой и толстой кишок [39].

Эти данные диктуют необходимость тщательного мониторинга пациентов, принимающих НПВП, особенно при наличии факторов риска, включая исследование уровня гемоглобина в периферической крови, наличия крови в кале или в рвотных массах и эндоскопическое исследование всех отделов пищеварительного тракта.

Положение 10:

Для ранней диагностики НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии врачу следует использовать

тщательный сбор анамнеза и лабораторно-инструментальные исследования.

Обоснование:

Стандартные методы диагностики НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии включают выявление клинико-лабораторных признаков (диспепсия, абдоминальный болевой синдром, признаки кровотечения из ЖКТ в виде анемии со снижением

гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht), положительная реакция на кровь в кале) и эндоскопию ЖКТ (включающую ЭГДС, энтероскопию, капсульную видеоэндоскопию, колоноскопию), а также иные современные методы обследования [43].

Положение 11:

Терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) является наиболее эффективным методом профилактики развития НПВП-индуцированной

гастропатии. В качестве альтернативы можно использовать блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или продуценты простагландина E₂.

Обоснование:

ИПП могут быть идеальным решением для пациентов, подверженных повышенному риску поражения ЖКТ. В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Восточной Азии, больные, имевшие в анамнезе язвенную болезнь и принимающие на момент исследования НДА для защиты сердечно-сосудистой системы, с целью предотвращения рецидива пептических язв получали ежедневно эзомепразол в дозе 20 мг. Была доказана эффективность и хорошая переносимость – доля пациентов без язв через 12 недель лечения на фоне приема эзомепразола по сравнению с плацебо составила 99,3% и 89,0% соответственно) [44].

Согласно результатам ретроспективного анализа исследования OBERON, применение эзомепразола снижает частоту развития не только язв, но и эрозий у пациентов с повышенным риском осложнений со стороны ЖКТ, принимавших НДА. К 26 неделям показатель снижения среднего количества эрозий при приеме эзомепразола в дозировке 40 и 20 мг по сравнению с плацебо составил –2,49 (ДИ 95%: –3,02, –1,96, p < 0,0001) и –2,46 (ДИ 95%: –2,99, –1,93, p = 0,0001) [45].

Результаты двух РКИ и мета-анализа продемонстрировали существенное улучшение симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, индуцированных приемом НПВП, при применении различных ИПП: наблюдалось снижение количества язвенных дефектов, в том числе язв, требующих для заживления применения эндоскопических вмешательств [46, 47].

Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ частота возникновения НПВП-ассоциированной язвы 12-ти п.к. составляла 20% в группе плацебо, 13% в группе с низкой дозой фамотидина (20 мг дважды в сутки) и 8% в группе с высокой дозой фамотидина (40 мг дважды в сутки) при наблюдении в течение 24 недель [48].

При изучении безопасности и эффективности терапии ИПП на фоне двойной антиагрегантной терапии малыми или большими дозами аспирина в течение 180 дней кривая Каплана–Майера показала существенное снижение частоты различных нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ (первичной конечной точки исследования) как в случае применения ИПП совместно с НДА

(1,2% и 3,1%, p=0,003), так и в случае применения ИПП совместно с высокими дозами аспирина (0,9% и 2,6%; p=0,05) [49].

Пациентам, принимающим ДААТ с целью снижения риска ЖКК, эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют назначение ИПП [80]. Их эффективность отмечена при использовании клопидогрела в качестве ингибитора P2Y₁₂. Данные фармакодинамических и наблюдательных исследований о возможном лекарственном взаимодействии клопидогрела и ИПП не получили подтверждения в рандомизированном исследовании [81]. Рандомизированные исследования по оценке эффективности ИПП у пациентов с ДААТ, включающей аспирин и тикагрелор или прасутрел, отсутствуют.

Систематические обзоры подтвердили преимущества терапии ИПП по сравнению с плацебо или H₂-гистаминовыми блокаторами в отношении снижения уровня смертности пациентов с эндоскопически подтвержденным высоким риском кровотечения из пептической язвы. Кроме того, было обнаружено, что терапия ИПП снижает количество повторных кровотечений и потребность в хирургическом вмешательстве [50].

Результаты исследования, направленного на оценку роли ИПП в предотвращении повреждений верхних отделов ЖКТ, связанных с НДА (n=8780), продемонстрировали их эффективность в предотвращении развития язв и кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Было показано, что ИПП снижают риск НДА-ассоциированной язвы верхних отделов ЖКТ (ОШ = 0,16; ДИ 95%: 0,12–0,23) и кровотечений в верхних отделах ЖКТ (ОШ = 0,27; ДИ 95%: 0,16–0,43) по сравнению с группой контроля [51].

Имеются данные об эффективности в защите верхних отделов слизистой ЖКТ одного из наиболее изученных ИПП – омепразола у больных, принимающих НПВП.

В перекрестном двойном слепом РКИ 20 здоровых добровольцев получали 650 мг аспирина (4 раза в сутки) в сочетании с плацебо либо 40 мг омепразола в сутки в течение 14 дней. Результаты эндоскопии регистрировались до и после каждого периода лечения. Омепразол в дозе 40 мг существенно снижал количество повреждений слизистой оболочки желудка, связанных с приемом аспирина (p < 0,01)

и предотвращал развитие обширной эрозии или язвы у 85% пациентов. Напротив, у 70% пациентов, принимавших аспирин и плацебо, возникли серьезные повреждения (сумма баллов 3 или 4 по шкале от 0 до 4). Повреждений слизистой 12-ти п.к. при приеме омепразола не выявлено, в то время как у 50%, принимавших плацебо в сочетании с аспирином, возникла эрозия, а у 15% – язва 12-ти п.к. ($p < 0,001$).

Таким образом, двойная доза омепразола (40 мг) может быть рекомендована пациентам, вынужденным принимать НПВП в течение длительного времени [52].

Согласно результатам исследования OMNIUM, целью которого было сравнение эффективности омепразола и мизопростола при лечении и профилактике язвенной болезни, связанной с приемом НПВП, омепразол предотвратил развитие язвы у пациентов, у которых она отсутствовала до исследования, и обеспечил более значимое облегчение симптомов, нежели плацебо.

Однако темпы заживления язв при применении разных доз омепразола (20 мг и 40 мг) были одинаковы, хотя при применении дозы в 40 мг наблюдались чуть более выраженные положительные результаты при оценке динамики некоторых симптомов [53].

Применение мизопростола снижало относительный риск (ОР) развития язвы желудка и 12-ти п.к. на 74% (ОР 0,26; ДИ 95% от 0,17 до 0,39) и 58% (ОР 0,42; ДИ 95% от 0,22 до 0,81) соответственно. Данные значения ОР соответствуют снижению абсолютного риска развития язвы желудка на 12%, а язвы 12-ти п.к. – на 3% [36]. Согласно результатам РКИ, сравнивающего эффективность стандартной

дозы мизопростола (200 мкг 4 раза в сутки) и ИПП лансопразола в дозе 15 или 30 мг 1 раз в сутки, развитие язвы желудка было предотвращено у 93% пациентов, принимавших мизопростол, в сравнении с 80 и 82% в двух других группах пациентов, принимавших лансопразол в соответствующих дозах в течение 12 недель [54].

Следует отметить также, что в российской практике препарат мизопростол используется крайне редко из-за большого количества побочных эффектов.

В многоцентровом исследовании STORMSTUDY, проведенном в азиатских странах, показано, что стимулятор синтеза простагландина PGE2 реба-мипид является средством выбора при лечении и профилактике поражений НПВП и низкими дозами аспирина слизистой не только желудка, но и кишечника [55].

Согласно результатам мета-анализа плацебо-контролируемых исследований, стандартные дозы H₂-гистаминовых блокаторов эффективно уменьшают риск развития язвы двенадцатиперстной кишки (ОР=0,36; ДИ 95%: 0,18–0,74), но не язвы желудка (ОР=0,73; ДИ 95%: 0,50–1,09), однако двойные дозы H₂-гистаминовых блокаторов эффективно уменьшают риск развития язвы желудка (ОР=0,40; ДИ 95%: 0,32–0,51) [46].

В российском исследовании ЗАСЛОН – 1 у больных, получающих диклофенак по поводу ревматоидного артрита или остеоартроза, применение фамотидина с целью гастропротекции достоверно в 2,5 раза снижало число нежелательных явлений со стороны желудка и значительно ослабляло развивающуюся на фоне диклофенака диспепсию [56].

Положение 12:

Все существующие ИПП в рекомендованной в инструкциях дозировке обладают одинаковой эффективностью в отношении снижения риска развития НПВП-гастропатии. ИПП, имеющие дополнительные внепеченочные пути метаболизма (рабепразол)

и/или меньшей степени ингибирующий изофермент CYP2C19 цитохрома P-450 (пантопразол), могут быть препаратами выбора для профилактики и лечения гастропатий, вызванных назначением антитромботических препаратов.

Обоснование:

Показано, что различия в сроках наступления эффекта при приеме различных ИПП обусловлены различием их индивидуальных типов метаболизма, в связи с чем среди всех больных выделяют медленных, средних и быстрых метаболизаторов. Вместе с тем, следует отметить, что имеющихся в настоящее время данных недостаточно, чтобы установить преимущества какого-либо препарата [57]. Так, в одном из исследований низкие дозы ИПП при поддерживающей терапии пептической язвы были также эффективны, как стандартные дозы. Тем не менее, было обнаружено, что в отношении облегчения симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни лансопразол действовал быстрее, чем омепразол, а эзомепразол – быстрее, чем лансопразол и омепразол уже с самого начала лечения.

Комиссия европейских экспертов по гастропротекции высказала мнение о предпочтительности применения пантопразола [58] и рабепразола при проведении антитромботической терапии.

Китайскими исследователями было показано, что при длительном применении рабепразола совместно с клопидогрелем риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений значительно меньше по сравнению с другими ИПП [59].

Некоторые новые формы ИПП с немедленным высвобождением демонстрируют более благоприятные результаты по сравнению с ИПП замедленного высвобождения [60]. Омепразол с немедленным высвобождением обеспечивает более быстрое всасывание действующего вещества и быстрое начало антисекреторного действия, а также более длительное подавление продукции соляной кислоты. Данная лекарственная форма обеспечивает гибкость дозировки и считается приемлемой для контроля кислотности желудочного сока по ночам [61]. Омепразол с немедленным высвобождением продемонстрировал преимущества для контроля кислотности желудочного сока в ночное время по сравнению с однократной суточной дозой ИПП замедленного высвобождения [62].

Положение 13:

Врачам следует рассматривать необходимость профилактического применения ИПП в течение всего времени приема НПВП.

Обоснование:

Многоцентровое плацебо-контролируемое исследование по сравнению влияния омепразола и мизопростола на качество жизни (КЖ) больных с НПВП-гастроэнтеропатиями показало, что прием обоих препаратов в течение 6 месяцев способствовал улучшению качества жизни, однако более выраженное ослабление симптомов и их стабилизация после заживления язвы отмечена в группе омепразола [63].

Длительная терапия ИПП клинически связана с улучшением результатов лечения пациентов, получающих НПВП. У пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом и диаметром язвы более 3 мм или с количеством эрозий более 10. Сравнивали эффективность омепразола и ранитидина. Омепразол оказался более эффективным, чем ранитидин – через 6 месяцев расчетное ко-

личество пациентов в стадии ремиссии составило 72% в группе омепразола и 59% в группе ранитидина.

Кроме того, рецидивы заболевания чаще наблюдались при применении ранитидина [64].

У пациентов, длительно принимающих НПВП, одновременный прием ИПП может существенно снизить частоту возникновения осложнений со стороны ЖКТ.

3-месячное исследование эффективности омепразола в дозе 20 мг каждое утро в качестве основной профилактики НПВП-ассоциированной язвы и диспепсии, показало, что расчетная вероятность отсутствия симптомов в течение 6 месяцев составляла 0,78 у пациентов, принимавших омепразол, и 0,53 у пациентов, принимавших плацебо ($p=0,004$) [65].

Положение 14:

Средствами базовой лекарственной профилактики и лечения НПВП-ассоциированных повреждений слизистой ЖКТ являются ИПП, но могут применяться и другие препараты, обладающие защитным

действием на слизистую ЖКТ (H₂-гистаминоблокаторы, ребамипид).

Ребамипид является средством выбора при НПВП-индуцированной энтеро- или колопатии [66].

Обоснование:

Гастропротективные средства (ГПС) назначаются одновременно с НПВП для снижения риска поражения верхних отделов ЖКТ. Одно из исследований изучало связь между приемом ГПС и осложнениями со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих неселективные НПВП. У пациентов, не принимавших ГПС, отношение шансов (ОШ) составляло 2,39 (ДИ 95% 1,663,44) для всех осложнений со стороны верхних отделов

ЖКТ и 1,89 (ДИ 95% 1,093,28) для кровотечений в верхних отделах ЖКТ, что было существенно выше, чем у больных, принимавших ГПС. Эти результаты указывают на значительно более высокий риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП без дополнительной защиты слизистой ЖКТ и подчеркивают необходимость разработки усовершенствованных стратегий приема НПВП совместно с ГПС [67].

Положение 15:

а) Комбинированные фиксированные дозы (КФД) НПВП и гастропротективных средств (ГПС) в настоящее время не могут быть широко рекомендованы для длительного применения у пациентов с НПВП-гастроэнтеропатией.

б) Селективные ингибиторы ЦОГ2 оказывают меньшее повреждающее воздействие на слизистую оболочку ЖКТ, чем неселективные НПВП.

Обоснование:

КФД кетопрофен/омепразол стала первой одобренной комбинацией НПВП и ГПС [62].

К другим широко применяемым КФД относятся комбинации ибупрофена и фамотицина, напроксена и эзомеразола, локсопрофена и лансопрозола [68, 69].

Несмотря на предполагаемую эффективность данных КФД, имеющихся клинических данных пока недостаточно для подтверждения их преимуществ с точки зрения эффективности и безопасности [69, 70]. Кроме того, высокая стоимость КФД также осложняет назначение для длительного применения, например, пациентам с ОА и РА.

РКИ с участием 150 здоровых добровольцев (в возрасте от 40 до 70 лет) по сравнению эффективности монотерапии с применением целекоксиба

и комбинированной терапии с применением локсопрофена и лансопрозола в защите тонкой кишки от повреждающего действия НПВП показало, что монотерапия целекоксибом оказалась более эффективной, чем комбинация локсопрофена и лансопрозола. Доля пациентов с минимум одним нарушением целостности слизистой оболочки после терапии в группе целекоксиба была ниже (10%), чем в группе локсопрофена (49%) ($p<0,0001$). Количество небольших нарушений целостности слизистой оболочки кишечника после терапии также было ниже в группе целекоксиба ($0,3\pm 1,0$) по сравнению с группой локсопрофена ($6,8\pm 21,5$; $p<0,0001$) [71].

Исследование методом случай-контроль, проведенное с использованием трех европейских баз

данных первичной медико-санитарной помощи, оценило результаты лечения пациентов, принимающих одновременно НПВП и гастропротективные препараты. Риск повреждения верхних отделов

ЖКТ оказался существенно выше у больных, принимавших неселективные НПВП совместно с ГПС, нежели в группе принимавших ингибиторы ЦОГ-2 (ОШ: 9,01; ДИ 95%: 1,61–50,50) [72, 73].

Заключение

Нестероидные противовоспалительные препараты – наиболее широко применяемые для купирования боли и воспаления лекарственные средства. Безрецептурная доступность и высокая эффективность этих препаратов способствует их возрастающему применению.

Подтвержденная недавно информация, получившая положительные заключения американских профессиональных врачебных сообществ об онкопротективных свойствах НПВП (в т.ч. и низких доз аспирина) при длительном многолетнем их использовании в отношении рака толстой кишки, а также иной локализации делает применение этих препаратов еще более перспективным [83, 84].

В этой связи имеются обоснованные опасения в отношении осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Риск развития эзофаго-гастро-энтеро-колопатии еще более возрастает при условии длительного и ненадлежащего применения НПВП.

Для снижения риска возникновения патологии необходимо следование разработанным с учетом мнений международных и национальных экспертов рекомендациям по безопасному и эффективному применению НПВП, которые представляют собой клиническую тактику обеспечения безопасности пациентов, вынужденных принимать НПВП:

1. Назначать НПВП рекомендуется только при наличии четких показаний.
2. Сопутствующие факторы риска и профиль риска каждого конкретного пациента – важные параметры, которые следует учесть перед назначением НПВП. Необходимо учитывать анамнез больного, наличие у него клинических проявлений патологии до назначения НПВП, результаты доступных лабораторных и инструментальных исследований для своевременной диагностики и лечения НПВП-ассоциированных повреждений ЖКТ.

3. Врачу первичного звена для расчета степени риска у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями объединенная группа российских профессиональных сообществ рекомендует производить расчет рисков осложнений НПВП-терапии, используя известную шкалу прогноза и оценки тяжести SCORE [74].

4. Для оценки риска развития кровотечения и классификации его тяжести врач может воспользоваться также различными принятыми международным сообществом шкалами и рекомендациями (ISTH, TIMI, GUSTO, BLEEDSCORE, BARC, HAS-BLED, CRUSADE, REACH [85], Rockall, по Forrest, IMPROVE [86], Модифицированной шкалой оценки риска кровотечений при больших травматологических вмешательствах [87] или Major Bleeding Score [88]) в зависимости от опыта лечебно-профилактического учреждения и принятых в нем стандартов [89].

5. Пациент должен получить от врача всю необходимую информацию о безопасном использовании НПВП.

6. Рекомендуется проведение мониторинга каждого пациента в течение всего времени приема НПВП и применения гастроэнтеропротекторных средств (при поражении желудка предпочтительны ИПП, при поражении кишечника – продуценты простагландина E2).

7. При возникновении НПВП-индуцированных повреждений ЖКТ врачебная тактика по отношению к дальнейшему ведению больного должна быть строго индивидуальной с определением характера повреждения, степени риска имеющегося и возможного осложнения, объема необходимых лечебно-диагностических мероприятий и тактики дальнейшего ведения основного заболевания.

Литература | Reference

1. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology International*. 2012;32(6):1491–1502. doi:10.1007/s00296-011-2263-6.
2. Peura DA. Gastrointestinal safety and tolerability of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *Cleve Clin J Med*. 2002;69Suppl 1: S131–9.
3. Koffeman AR, Valkhoff VE, Çelik S. et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *The British Journal of General Practice*. 2014;64(621).
4. Khan S, Mohammad A, O'Rourke KP. An audit of the frequency of proton pump inhibitor (PPI) prescription in rheumatoid arthritis (RA) patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Ir J MedSci*. 2014 Dec;183(4):685–6.
5. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012; 18 (18): 2147–2160.
6. Unified Clinical Protocol for Primary and Secondary Medical Care Peptic Ulcer of Stomach and Duodenum in Adults, Ukraine [September, 2014]
7. Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnosis and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum [Moscow, 2014]
8. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. 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 Dec;105(12):2533–49.
9. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728–738
 10. NICE Guidelines: Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. Доступ по ссылке <https://www.nice.org.uk/guidance/cg141> Последний доступ: 15 сентября 2016 г.
 11. Unified Clinical Protocol for Primary Medical Care Dyspepsia, Ukraine [August,2012]
 12. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks [2008]. *AlimentPharmacolTher.* 2009 Mar 1;29(5):481–96.
 13. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327:749–54.
 14. Angel Lanás, Maarten Boers, Javier Nuevo. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *AnnRheumDis* 2015; 74:675–681.
 15. García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L (2007) Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 132:498–506.
 16. Moskowitz RW, Abramson SB, Berenbaum F, Simon LS, Hochberg M (2007) Coxibs and NSAIDs—is the air any clearer? Perspectives from the OARSI/International COX-2 Study Group Workshop 2007. *OsteoarthritisCartil* 15:849–856.
 17. Makris, U., Kohler, M., & Fraenkel, L. (2010). Adverse Effects (AEs) of Topical NSAIDs in Older Adults with Osteoarthritis (OA): a Systematic Review of the Literature. *TheJournalofRheumatology*, 37(6), 1236–1243.
 18. Castellsague, J., Riera-Guardia, N., Calingaert, B., Varas-Lorenzo, C., Fourrier-Reglat, A., Nicotra, F., ... Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. (2012). Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Safety*, 35(12), 1127–1146.
 19. Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS, Sharma A, Gandhi A, and Akku S. Amolmetin: A Reappraisal of NSAID with Gastroprotection. *Arthritis.* 2016; 2016: 7103705.
 20. Munro HM, Walton SR, Malviya S, Merkel S, Voepel-Lewis T, Loder RT, Farley FA. Low-dose ketorolac improves analgesia and reduces morphine requirements following posterior spinal fusion in adolescents. *Can J Anaesth.* 2002 May;49(5):461–6.
 21. Fries JF, Williams CA, Bloch DA et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991; 91: 213–22.
 22. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *AnnInternMed* 1991; 115:787–96.
 23. Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *DigLiverDis.* 2000 Mar;32(2):138–51.
 24. Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Nardo G et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol.* 2016 Feb 7; 22(5): 1877–1883.
 25. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000 Nov 11;321(7270):1183–7.
 26. Iijima K, Koike T, Ara N, Nakagawa K, Kondo Y, Uno K, Hatta W, Asano N, Imatani A, Shimosegawa T. Identification of a high-risk group for low-dose aspirin-induced gastropathy by measuring serum pepsinogen in *H. pylori*-infected subjects. *J Gastroenterol.* 2015 Mar;50(3):305–12
 27. Yeomans ND, Lanás AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, Appelman-Eszczuk S, Långström G, Naesdal J, Serrano P, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment PharmacolTher.* 2005; 22:795–801.
 28. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e004587.
 29. Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015 Apr 24;350: h1585.
 30. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2006 Sep;26(9):1307–13.
 31. Vonkeman HE, deLeest H, van deLaar M, et al. Assessment of *Helicobacter pylori* eradication in patients on NSAID treatment. *BMC Gastroenterology.* 2012; 12:133.
 32. Kono Y, Okada H, Takenaka R, et al. Does *Helicobacter pylori* Exacerbate Gastric Mucosal Injury in Users of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs? A Multicenter, Retrospective, Case-Control Study. *Gut and Liver.* 2016;10(1):69–75.
 33. Sokic-Milutinovic A, Krstic M, Rozer-Smolovic B, Alempijevic T. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal damage in patients starting NSAID therapy: 4 Months follow-up study. *DigDisSci.* 2010 Oct;55(10):2887–92.
 34. Den Hollander WJ, Kuipers EJ. Current pharmacotherapy options for gastritis. *Expert OpinPharmacother.* 2012 Dec;13(18): 2625–3.
 35. Warlé-van Herwaarden MF, Koffeman AR, Valkhoff VE, 't Jong GW, Kramers C, Sturkenboom MC, De Smet PA. Time-trends in the prescribing of gastroprotective agents to primary care patients initiating low-dose aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cohort study. *Br J ClinPharmacol.* 2015 Sep;80(3):589–98.
 36. Sebaldt RJ, Petrie A, Goldsmith CH, Marentette MA. Appropriateness of NSAID and Coxib prescribing for patients with osteoarthritis by primary care physicians in Ontario: results from the CANOAR study. *Am J Manag-Care.* 2004 Nov;10(11 Pt 1):742–50.
 37. Ray WA, Stein CM, Byrd V, Shorr R, Pichert JW, Gideon P et al; Educational program for physicians to reduce use of non-steroidal anti-inflammatory drugs among community-dwelling elderly persons: a randomized controlled trial. *MedCare.* 2001 May;39(5):425–35.
 38. Sung-Hun Lee, Chang-Dong Han, Ick-Hwan Yang, and Chul-Won Ha. Prescription Pattern of NSAIDs and the Prevalence of NSAID-induced Gastrointestinal Risk Factors of Orthopaedic Patients in Clinical Practice in Korea. *J KoreanMedSci.* 2011 Apr; 26(4): 561–567.
 39. Барановский А. Ю. Диагностика, профилактика и лечение НПВП-индуцированной колонопатии. Эксп. и клин.гастроэнтерология. 2017;146(10); стр.4–14
Baranovsky A. Yu. Diagnostika, profilaktika i lechenie NPVP-inducirovannoy kolonopatii. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologia. 2018; 146(10):4–14

40. *Scarpignato C, Hunt RH.* Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010 Sep;39(3):433–64.
41. *Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aisa A et al.* Spanish Society of Rheumatology; Spanish Association of Gastroenterology; Spanish Society of Cardiology. Safe prescription recommendations for non-steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin.* 2014 Mar-Apr;10(2):68–84.
42. *Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A.* Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Apr;24(2):121–32.
43. *Natalie Schellack.* An overview of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *S Afr Pharm J.* 2012 Vol 79 No 4.
44. *Sugano K, Choi MG, Lin JT, Goto S, Okada Y, Kinoshita Y, Miwa H, Chiang CE, Chiba T, Hori M, Fukushima Y, Kim HS, Chang CY, Date M;* LAVENDER Study Group. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut.* 2014 Jul;63(7):1061–8.
45. *Scheiman JM, Lanas A, Veldhuyzen van Zanten S, Baldycheva I, Svedberg LE, Nagy P.* Effect of esomeprazole on gastroduodenal erosions in patients at increased gastrointestinal risk treated with low-dose acetylsalicylic acid: a post-hoc analysis of the OBERON trial. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 1; 182:500–2.
46. *Rostom A, Dube C, Wells G, et al.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD002296.
47. *Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmonds D.* The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ.* 2004 Oct 23;329(7472):948.
48. *Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, Mann SG, Simon TJ, Sturrock RD, Russell RI;* Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1996, 334: 1435–1439.
49. *Vaduganathan M, Bhatt D L, Cryer B L, Liu Y, Hsieh W H, Doros G, Cohen M, Lanas A, Schnitzer T J, Shook T L, Lapuerta P, Goldsmith M A, Laine L, Cannon C P;* Исследователи COGENT. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Apr 12;67(14):1661–71.
50. *GI Leontiadis, A Sreedharan, S Dorward, P Barton, B Delaney, CW Howden, et al.* Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries.*
51. *Mo C, Sun G, Lu M-L, et al.* Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2015; 21(17): 5382–5392.
52. *Scheiman JM, Behier EM, Loeffler KM, et al.* Omeprazole ameliorates aspirin-induced gastroduodenal injury. *Dig Dis Sci* 1994; 39:97–103.
53. *Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND.* Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Mar 12;338(11):727–34.
54. *Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR et al.* Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs. lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162: 160–75.
55. *Park SH, Cho CS, Lee OY, Jun JB, Lin SR, Zhou LY, et al.* Comparison of Prevention of NSAID-Induces Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A randomised, multicenter, controlled trial – STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 Mar;40(2):148–55. doi: 10.3164/jcbsn.40.148.
56. *Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов, В. А. Ким.* Эффективность фамотицина в профилактике НПВП-гастропатий. Результаты Российского многоцентрового исследования ЗАСЛОН-1 (Защита Слизистой Оболочки желудка от Нестероидных Противовоспалительных препаратов), Эксп. и клин. гастроэнт., 2009, 2, 3–9
L. B. Lazebnik, V. N. Drozdov, V. A. Kim Effektivnost' famotidine v profilaktike NPVP-gastropatii. Rezul'taty Rossiyskogo mnogocentrovogo issledovaniya ZASLON-1 (ZAschita SLizistoy Obolochki ot Nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preperetov). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologia.* 2009; 2:3–9
57. *Vakil N, Fennerty MB.* Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Sep 15;18(6):559–68.
58. *S. Agewall, M. Cattaneo J. P. Collet et al.* Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antitrombotic therapy. *European Heart J.*, 2013, (34); 1708–1715.
59. *Qiang Niu, Zhongsu Wang, Yong Zhang, и др.* Мета-анализ: комбинированное применение клопидогреля и ингибиторов протонной помпы сопровождается увеличением частоты тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при ишемической болезни сердца, *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 1–11, © The Author(s) 2016, Разрешение на перепечатку: sagepub.com/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/1074248416663647 cpt.sagepub.com
60. *Howden CW.* Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy – potential advantages *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Dec;22Suppl 3:25–30.
61. *Castell D.* Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Nov;6(14):2501–10.
62. *Castell D, Bagin R, Goldlust B, Major J, Hepburn B.* Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jun 15;21(12):1467–74.
63. *Yeomans N, Wilson I, Långström G, Hawkey C, Naesdal J, Walan A, Wiklund I.* Quality of life in chronic NSAID users: a comparison of the effect of omeprazole and misoprostol. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(6):328–34.
64. *Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al.* A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine vs. Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group.* *N Engl J Med* 1998; 338: 719–26.
65. *Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, Hawkey CJ.* Primary gastroduodenal

- prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Feb;12(2):135–40.
66. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. «VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения)»; Экспер. и клин.гастроэнтерология, 2017;138(2):3–19.
Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulganieva D. I. et al. «VI Nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimyyh i associirovannyh s *Helicobacter pylori* zabolovaniy (VI Moskovskiye soglasheniya). Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologia. 2017; 138(2):3–19
 67. van Soest EM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, Schade R, Molokhia M, Goldstein J, Hernández-Díaz S, Trifirò G, Dieleman JP, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. *Gut.* 2011 Dec;60(12):1650–9.
 68. Gigante A, Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin Drug Investig.* 2012 Apr 1;32(4):221–33.
 69. Weinblatt, Michael E., Genovese, Mark C., Kivitz, Alan J., Bello, Alfonso E., Grahn, Efficacy, Safety And Tolerability Of HZT-501, Including Users Of Low-Dose Aspirin, A Single-Tablet Combination Of Ibuprofen-Famotidine: Results Of Two Phase 3 Trials. *Arthritis&Rheumatism*, Volume 62, November 2010 Abstract Supplement.
 70. Sostek MB, Fort JG, Estborn L, Vikman K. Long-term safety of naproxen and esomeprazole magnesium fixed-dose combination: phase III study in patients at risk for NSAID-associated gastric ulcers. *Curr Med Res Opin.* 2011 Apr;27(4):847–54
 71. Fujimori S, Hanada R, Hayashida M, Sakurai T, Ikushima I, Sakamoto C. Celecoxib Monotherapy Maintained Small Intestinal Mucosa Better Compared With Loxoprofen Plus Lansoprazole Treatment: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Mar;50(3):218–26.
 72. Gwen MC Masclee, Vera E Valkhoff I, Eva Mvan Soest, René Schade, Giampiero Mazzaglia, Mariam Molokhia, Gianluca Trifirò et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors or nonselective NSAIDs plus gastroprotective agents: what to prescribe in daily clinical practice? *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 July; 38(2): 178–189.
 73. B. P. M. Verhaegh, F. de Vries, A. A. M. Masclee, A. Keshavarzian, A. de Boer, P. C. Souverein, M. J. Pierik et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1004–1013.
 74. Каратеев А.А., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике»; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация, Российское кардиологическое общество, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация междисциплинарной медицины, Российская ассоциация паллиативной медицины. М., 2015
Karatayev A. A., Nasonov E. L., Ivashkin V. T. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii «Ratsionalnoye primeneniye nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike»; Assotsiatsiya revmatologov Rossii. Rossiyskoye obshchestvo po izucheniyu boli. Rossiyskaya Gastroenterologicheskaya Assotsiatsiya, Rossiyskoye kardiologicheskoye obshchestvo. Assotsiatsiya travmatologov-ortopedov Rossii, Assotsiatsiya mezhdistsiplinarnoy meditsiny, Rossiyskaya assotsiatsiya palliativnoy meditsiny. M., 2015
 75. Wiviott S D, Braunwald E, McCabe C H, Montalescot G, Ruzyllo W, et al, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
 76. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933–2944.
 77. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS *European Heart Journal* (2016) 37, 2893–2962.
 78. Abraham N S, Noseworthy P A, Yao X, Sangaralingham L R, Shah N D. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5):1014–1022.
 79. Miller C S, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun A N. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov;15(11):1674–1683.
 80. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS *European Heart Journal* (2018) 39, 213–254.
 81. Bhatt D L, Cryer B L, Contant C F, Cohen M, Lanan A, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–1917.
 82. Hunt R, Lazebnik LB, Marakhouski YuC, Manuc M, Ramesh G N, et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Gastropathy – ICON-G. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology.* 2018; (JPJ356130218)HG In-print.
 83. Parambir S Dulai, Siddharth Singh, Evelyn Marquez, Rohan Khera, Larry J Prokop, Paul J Limburg, Samir Gupta, Mohammad Hassan Murad. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2016; i6188 DOI: 10.1136/bmj.i6188
 84. Final Recommendation Statement: Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication. U. S. Preventive Services Task Force. September 2017. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/Recommendation-StatementFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer>
 85. Л.И. Бурячковская, Н.В. Ломакин, А.Б. Сумароков, Е.А. Широков. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии. Практическое пособие. Рекомендации Национального научного общества воспаления, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. Справочное пособие для врачей общей практики, кардиологов, неврологов. М., 2018
L. I. Buryachkovskaya, N. V. Lomakin, A. B. Sumarokov, E. A. Shirokov, Algoritmy i shkaly riska tromboza i krovotecheniya v kardiologii i nevrologii. Prakticheskoye

- posobiye. Rekomendatsii Natsionalnogo nauchnogo obshchestva vospaleniya. Rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov. Rossiyskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po rentgenovaskulyarnoy diagnostike i lecheniyu. Spravochnoye posobiye dlya vrachev obshchey praktiki. kardiologov. nevrologov. M.. 2018
86. H. Decousus, V. F. Tapson, J. F. Bergmann et al. IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators //Chest.– 2011.– Vol.139, N1.– P. 69–79.
87. Y. Falck-Ytter, C. W. Francis, N. A. Johanson et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, Chest.– 2012.– Vol.141, Suppl.2.– P.e278S–e325S.
88. M. Gould, D. A. Garcia, S. M. Wren et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest.– 2012.– Vol.141, Suppl.2.– P.e227S–e277S.
89. Паущик С. А. Профилактика внутрибольничных венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений с использованием информационных технологий. Дисс.к.м.н., М, 146 с.
- Payushchik S. A. Profilaktika vnutribolnichnykh venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy s ispolzovaniyem informatsionnykh tekhnologiy. Diss.k.m.n. M. 146 s.

Список сокращений

АП	Антитромботические препараты
АМГ	Амтолметингуацил
БРФ	Безрецептурные формы
ДИ	Доверительный интервал
ЦОГ-2	Циклооксигеназа-2
КФД	Комбинация с фиксированными дозами
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЖКК	Желудочно-кишечное кровотечение
ВОП	Врач общей практики
ГКС	Глюкокортикостероиды
ГПС	Гастропротекторные средства
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
НИС	Healthy Stomach Initiative – «Инициатива по здоровью желудка»
Н2РА	Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов
НДА	Низкие дозы аспирина
МШЛ	Модифицированная шкала Ланца
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
НОГР	Научное общество гастроэнтерологов России
ОА	Остеоартроз
ОШ	Отношение шансов
БРФ	Безрецептурная форма
ИПП	Ингибитор протонной помпы
КЖ	Качество жизни
РА	Ревматоидный артрит
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
ОР	Относительный риск
СИОЗС	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ИПП	Ингибиторы протонной помпы
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
12-ти п.к.	Двенадцатиперстная кишка
НОАК	Новые антикоагулянты