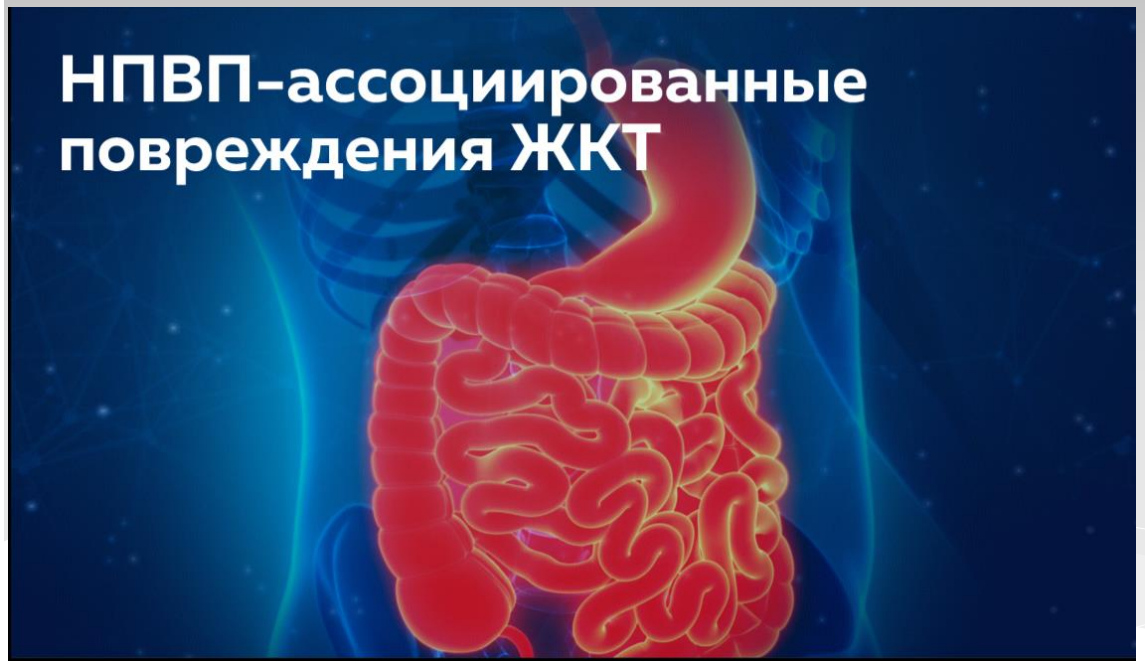


ФГБОУ ВО «ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО» МЗ РФ

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф.И.В.Комиссарова



Подготовили:
И.А.Сидоренко
Н.В.Конышева
М.М. Алесинский

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – один из наиболее востребованных классов лекарственных средств.

Основной областью применения НПВП является симптоматическое лечение острой и хронической боли, связанной с последствиями травм и болезнями костно-мышечной системы, которые относятся к числу наиболее распространенных заболеваний и патологических состояний.

НПВП регулярно используют не менее 5–10% жителей Земли. Эти препараты отличаются доказанной эффективностью, удобством применения и доступностью. Однако они способны вызывать ряд класс-специфических **нежелательных явлений (НЯ)**, включающих угрожающие жизни осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Частота НЯ в зависимости от факторов риска достигает 0,5–2 случаев на 100 пациенто-лет. Поэтому при назначении НПВП всегда следует учитывать коморбидные заболевания и факторы риска, определяющие вероятность развития этих осложнений.

НПВП, используемые в российской медицинской практике

МНН	Коммерческое название	Разовая доза, мг	Время действия, ч	Лекарственная форма	Максимальная суточная доза, мг
Амтолметил гуацил	Найзилат	600	6–8	П/о	1800
Ацетилсали-циловая кислота	Аспирин	500–1000	4–6	П/о	3000
Ацеклофенак	Аэртал, Ацеклагин, Аленталь и др.	100	12	П/о, локальная	200
Декскетопрофен	Дексалгин,Фламадекс, Максалгин и др.	12,5	4–6	П/о, в/м	75
Диклофенак	Вольтарен, Ортофен, Раптен и др.	50–100*	8–12	П/о, в/м, локальная	150
Ибупрофен	Нурофен, МИГ, Бруфен СР и др.	200–800*	6–8	П/о, локальная	2400
Индометацин	Индометацин, Метиндол ретард	25–100*	6–12	П/о, свечи, локальная	200
Кетопрофен	Кетонал Фламакс, Флексен и др.	50–100	6–12	П/о, в/в, в/м, локальная	200
Кетопрофена лизиновая соль	Артрозилен, ОКИ	40–320*	24	П/о, в/в, в/м, свечи, локальная	320
Кеторолак	Кеторол, Доломин, Долак и др.	10–30	4–6	П/о, в/в, в/м, локальная	90
Лорноксикам	Ксефокам, Лорнолиоф, Лорния и др.	8–16	12	П/о, в/в, в/м	16
Мелоксикам	Мовалис, Амелотекс, Артраксикам и др.	7,5–15	24	П/о, в/м, свечи	15
Метамизол	Анальгин, Баралгин	250–500	4–6	П/о, в/в, в/м, свечи	2000
Напроксен	Налгезин форте, Мотрин, Тералив 275 и др.	250–500	12	П/о	1250
Нимесулид	Найз, Нимесил, Нимулид и др.	100–200	12	П/о, локальная	200
Пироксикам	Пироксикам	10–20	24	П/о	40
Теноксикам	Тексаред, Артоксан, Тенолиоф, Релинфа и др.	20	24	П/о, в/в, в/м, локальная	40
Тиапрофеновая кислота	Сургам	300	12	П/о, свечи, в/м	600
Целекоксиб	Целебрекс, Симкоксиб, Дилакса и др.	100–200	12–24	П/о	400 (до 600 в 1-е сутки)
Фенилбутазон	Амбенциум парентерал, Бутадион	373,4 (в/м)	24	В/м, локальная	373,4
Флурбипрофен	Флурбипрофен-Фармстандарт, Стрепсилс, Ракстан-сановель и др.	В данной форме – 8,75 мг	2–3	Локальная (для рассасывания при ЛОР-болезнях:)	До 5 таблеток
Этодолак	Нобедолак	400	12	П/о	1200
Эторикоксиб	Аркоксиа, Долококс, Бикстор, Аторика и др.	30–120	24	П/о	120

Нежелательные эффекты, связанные с приемом НПВП со стороны ЖКТ

Патогенез

* **Нежелательные явления (НЯ) со стороны ЖКТ являются наиболее характерной и хорошо изученной патологией, связанной с терапией НПВП. Основным механизмом негативного действия НПВП на ЖКТ считается подавление активности фермента ЦОГ1 и уменьшение синтеза «цитопротективных» ПГ (ПГЕ2, ПГF2α) эпителиоцитами слизистой оболочки (СО) пищевода, желудка и кишечника. Уменьшение защитных свойств, репаративного потенциала и эффективного кровотока приводит к повреждению СО различными внешними факторами агрессии: соляной кислотой и пепсином в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК); содержимым кишечника (компонентами пищи, ферментами, желчными кислотами, бактериями и продуктами их разрушения) в тонкой и толстой кишке. Вместе с тем блокада ЦОГ2 (которая активно синтезируется в области повреждения) снижает скорость репарации уже возникших эрозий и язв СО, способствуя развитию более тяжелых осложнений со стороны ЖКТ. Кроме того, НПВП способны оказывать определенное контактное повреждающее действие на СО ЖКТ.**

Нежелательные явления со стороны пищевода

* **Прием НПВП может сопровождаться появлением или усилением симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), таких как изжога, загрудинная боль и одинофагия.**
* **Вместе с тем недавно опубликованный метаанализ 11 исследований, в которых оценивалась связь между приемом НПВП и развитием эрозивного эзофагита, не показал значимого негативного влияния этих препаратов.**

НПВП-гастропатия

* ***Использование НПВП может сопровождаться появлением***
  * **эрозий СО**
  * **язвы желудка и/или ДПК**
  * **кровотечением**
  * **перфорацией**
  * **нарушением проходимости верхних отделов ЖКТ.**

* Смертность от этого осложнения достигает 10–13%. Вероятность развития серьезных НЯ со стороны ЖКТ у пациентов, регулярно принимающих НПВП, в 2–4 раза выше, чем в популяции, и составляет примерно 0,5–1 случай на 100 пациенто-лет.
* У пациентов, регулярно принимающих НПВП, риск летального исхода вследствие осложнений со стороны ЖКТ в 2–3 раза выше, чем у лиц, не получающих эти препараты. В настоящее время в развитых странах на фоне снижения частоты выявления язв, ассоциированных с *H. pylori*, НПВП рассматриваются как одна из главных причин развития язв желудка/ДПК и ЖКТ-кровотечений.

НПВП-гастропатия
факторы риска

* ***Наиболее важными факторами риска НПВП-гастропатии считаются:***
* **язвенный анамнез**, под которым следует понимать клинически выраженную язву желудка и/или ДПК, выявленную с помощью объективных методов (эндоскопическое исследование, рентгенография, обнаружение в ходе хирургического вмешательства)
* **наличие в анамнезе ЖКТ-кровотечения** (включая случаи, когда источник кровотечения остался неизвестным)
* **сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови**

К последним относятся **низкие дозы аспирина (НДА), клопидогрел, варфарин, препараты гепарина для системного применения, новые оральные антикоагулянты (НОАК) – прямой ингибитор тромбина дабигатран, ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан.**

* *Так, по данным серии популяционных исследований, сочетанное применение НПВП и антитромботических средств увеличивает риск ЖКТ-кровотечений в 2–5 раз.*

НПВП-гастропатия факторы риска

* **наличие H. pylori** Эта инфекция может повышать риск развития НПВП-гастропатии, что подтверждает метаанализ 16 РКИ, согласно расчетам, сочетание *H. pylori* с НПВП повышает вероятность развития ЖКТ-кровотечения в 6,13
* **пожилой возраст (>65 лет)**
* **курение**
* **наличие диспепсии в анамнезе**
* **прием ГК и антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)**



НПВП-диспепсия

* Прием НПВП часто сопровождается появлением неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ диспепсии (гастралгия, тошнота, чувство тяжести и дискомфорта в эпигастрии).

* Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что такие симптомы возникают у 10–50% пациентов, регулярно использующих НПВП

НПВП-энтеропатия

* НПВП вызывают повышение проницаемости СО тонкой кишки, что определяет возможность транслокации бактерий и их компонентов (в том числе бактериального липополисахарида) с развитием хронического воспаления.
* Это приводит к повреждению СО тощей и подвздошной кишки с возникновением эрозий и язв.

НПВП-энтеропатия

* **НПВП-энтеропатия проявляется малозаметной кровопотерей, следствием которой становится потеря альбумина и развитие железодефицитной анемии (ЖДА). Однако в некоторых случаях НПВП-энтеропатия может манифестировать профузным кровотечением, перфорацией кишки или формированием характерных кольцевидных стриктур («мембраны»), вызывающих кишечную непроходимость.**
* Четкой статистики этой патологии нет: по данным клинических исследований, на кровотечения из нижних отделов ЖКТ приходится не менее 30–50% всех эпизодов кровотечений, ассоциированных с приемом НПВП

НПВП-энтеропатия факторы риска

* *Риск развития НПВП-энтеропатии повышается при приеме*
* **антитромботических средств**
* **прием ингибиторов протонного насоса** (ИПН), которые вызывают нарушение микробного равновесия в кишечнике

НПВП-колопатия

* *НПВП могут провоцировать*
* **повреждение слизистой оболочки,**
* **кровотечения и стриктуры толстого кишечника.**
* Данная патология представляет серьезную угрозу жизни и здоровью пациентов, а также нередко вызывает диагностические затруднения, связанные с необходимостью исключения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).
* Частота НПВП-колопатии точно не определена. В отдельных работах, в которых проводилось эндоскопическое исследование у пациентов, регулярно принимающих НПВП, частота эрозивно-язвенных изменений СО толстой кишки составляла около 10%

НПВП и риск обострения/развития осложнений при заболеваниях кишечника

* На фоне терапии НПВП могут возникать обострения и осложнения (кровотечения, перфорации) болезни Крона и язвенного колита. Причинами этого являются снижение синтеза цитопротективных ПГ, повышение проницаемости СО и антитромботическое действие НПВП

НПВП и риск обострения/развития осложнений при заболеваниях кишечника

* НПВП считаются одним из ведущих факторов развития микроскопического (лейкоцитарного и коллагенового) колита, возникающего преимущественно у лиц старших возрастных групп и характеризующегося хронической диареей.
* Прием НПВП также может провоцировать развитие дивертикулита и кровотечения из дивертикулов толстой кишки

НПВП и гепатотоксические реакции

* Все НПВП способны вызывать гепатотоксические реакции, однако тяжелое повреждение печени, сопровождающееся клинически выраженным **холестазом** или **развитием острой печеночной недостаточности**, наблюдается крайне редко – менее 1 случая на 10 тыс. пациенто-лет.
* Однако имеется много сообщений о развитии при приеме НПВП печеночной недостаточности, приведшей к пересадке печени или летальному исходу. Большинство этих эпизодов связаны с использованием **нимесулида** и **диклофенака**. Риск НЯ со стороны печени стал причиной запрещения нимесулида в ряде стран мира.
* Данные российских исследований не подтверждают высокой гепатотоксичности нимесулида.

Профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Факторы риска

Главные факторы риска ЖКТ-осложнений

- язвенный анамнез
- наличие в анамнезе ЖКТ-кровотечения
- прием любых антитромботических средств (НДА, варфарин, НОАК и др.)
- возраст (>65 лет)
- Инфицированность *H. Pylori*
- прием ГК и СИОЗС
- курение
- наличии в анамнезе диспепсии

риск	факторы риска
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием антитромботических и антикоагулянтных препаратов (НДА, варфарин, клопидогрел, НОАК, НМГ и др.)
Умеренный	Пожилой возраст (≥65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, СИОЗС, инфици-рованность *H. pylori*
Низкий	Отсутствие факторов риска

Нежелательные эффекты НПВП со стороны желудочно-кишечного тракта

НПВП-гастропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ1 и снижение синтеза ПГ в СО желудка, Повреждение СО соляной кислотой желудочного сока вследствие снижения защитного потенциала СО	Эрозии и язвы желудка (преимущественно антрального от-дела) и ДПК, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10–40	Местное раздражающее действие НПВП; нарушение моторики ЖКТ; повышение проницаемости СО для ионов H^+	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии	Оценка жалоб и их связи с приемом НПВП; отсутствие изменений при ЭГДС
НПВП-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ1, подавление синтеза ПГ в СО тонкой кишки, повышение ее проницаемости и развитие воспаления, связанного с транслокацией бактерий	Эрозии, язвы и кровотечения тонкой кишки; развитие ЖДА и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии; формирование характерных стриктур («мембраны»)	ВКЭ; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
НПВП-колопатия	0,5–1	Блокада ЦОГ1, подавление синтеза ПГ в СО толстой кишки, повышение ее проницаемости и развитие воспаления, связанного с транслокацией бактерий	Эрозии, язвы и кровотечения тонкой кишки; обострение дивертикулита; обострения ВЗК	ФКС; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)

Профилактика осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта

* **1. Основной метод профилактики НПВП-ассоциированных осложнений – выявление факторов риска, их коррекция (при возможности) и назначение НПВП с более благоприятным профилем ЖКТ- безопасности.**
* **2. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является использование ИПН, такие как омепразол, эзомепразол и пантопразол.**
* **3. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки может быть назначение Ребамипида.**

Выбор НПВП с учетом наличия или отсутствия факторов риска развития осложнений со стороны ЖКТ

Низкий	Любые НПВП	Целекоксиб, напроксен, низкие дозы ибупрофена (≤1200 мг/сут), ацеклофенак, лорноксикам, теноксикам
Умеренный	Целекоксиб, эторикоксиб, нНПВП (предпочтительнее ацеклофенак, мелоксикам, нимесулид) + ИПН	Целекоксиб$_2$, напроксен + ИПН, ацеклофенак + ИПН
Высокий	Целекоксиб + ИПН, эторикоксиб + ИПН, ацеклофенак + ИПН	Целекоксиб + ИПН

Профилактика осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта

* **Эрадикация *H. pylori* значительно снижает риск развития НПВП-гастропатии, если она проводится до начала приема НПВП.**

* Принципиальная позиция в отношении роли антихеликобактерной терапии для профилактики НПВП-гастропатии изложена в **консенсусе Маастрихт VI (2022):** «Положение 9. Тестирование на *H. pylori* рекомендуется пациентам из группы высокого риска, которые длительно принимают аспирин. Тестирование на *H. pylori* и его эрадикация рекомендуются пациентам, ранее не получавшим НПВП, которые начинают длительную терапию этими препаратами. Лицам из группы высокого риска может потребоваться дополнительная терапия
* ИПН»

Профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта

* ***Для снижения риска развития НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ рекомендуется:***

* **• Диагностика инфекции *H. pylori* и решение вопроса о проведении курса антихеликобактерной терапии. Тестирование на *H. pylori* и его эрадикация в случае выявления инфекции показаны всем пациентам, имевшим в анамнезе язвы или эрозии желудка и/или ДПК. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии в случае выявления инфекции также показано пациентам, нуждающимся в длительном приеме ИПН, во избежание миграции *H. pylori* и развития хронического активного гастрита тела желудка.**

Основные положения, характеризующие безопасность отдельных НПВП

1. **Целекоксиб имеет наименьший риск развития ЖКТ-кровотечений, язв, диспепсии и ЖДА, в том числе у больных с факторами риска.**

2. **Эторикоксиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не ЖКТ-кровотечения, в том числе из дистальных отделов ЖКТ, по сравнению с нНПВП.**

3. **Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже способствуют развитию диспепсии и бессимптомных язв, чем нНПВП. Риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании ацеклофенака может быть ниже, чем при приеме других нНПВП.**

ВЫВОДЫ

Учитывая повсеместное использование НПВП и то, что большинство пациентов, нуждающихся в их приеме, – люди старших возрастных групп, имеющие множественные коморбидные заболевания и состояния, НПВП-индуцированные осложнения рассматриваются как серьезная медицинская и социальная проблема, решать которую должны врачи в тесном взаимодействии с пациентом.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !