

НПЗП-індуковані гастропатії: експертна думка від співавтора консенсусу ICON-G

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) щороку застосовують понад 30 млн людей у світі. Проте ефективне та доступне лікування болю й запалення дається ціною небажаних ефектів. Серед основних побічних наслідків – ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), як-от гастрит, виразки, перфорації та кровотечі, в т. ч. небезпечні для життя. З огляду на масштаби проблеми НПЗП-індукованої гастропатії виникла необхідність розроблення відповідних клінічних настанов для лікарів терапевтичних спеціальностей.



У рамках міждисциплінарної конференції «Нові та старі загрози. Обмін думками між гастроентерологами, терапевтами й неврологами», що відбулася 10 червня в режимі онлайн на базі освітньої платформи medx.pro, професор гастроентерології Річард Хант з Університету МакМастер (Канада) ознайомив аудиторію лікарів із положеннями консенсусу ICON-G як його співавтор й один із провідних експертів із НПЗП-індукованих гастропатій. Настанова ICON-G була створена групою 12 експертів-гастроентерологів із 9 країн шляхом консенсусної наради та голосування за дельфійським методом. Автори намагалися розробити прості й конкретні рекомендації з профілактики та лікування ускладнень, пов'язаних із застосуванням НПЗП, на основі сучасної практики, даних доказової медицини й експертної думки. Професор

Річард Хант представив і прокоментував зазначені рекомендації.

► **Практична рекомендація 1.** Застосування НПЗП пов'язане з підвищеним ризиком виникнення гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 76%, «згоден» – 24%).

► **Практична рекомендація 2.** Усі види НПЗП, незалежно від шляху введення, можуть підвищувати ризик виникнення НПЗП-індукованої гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 64%, «згоден» – 34%).

Коментар Річарда Ханта. Виокремлено два основні механізми розвитку НПЗП-гастропатії: ушкодження епітелію й мікросудинна дисфункція. Епітелій шлунка може ушкоджуватися під прямим токсичним впливом деяких НПЗП, які спричиняють кислотно-лужний дисбаланс, а також опосередковано – через пригнічення гастропротекторних простагландинів й активацію прозапальних факторів.

► **Практична рекомендація 3.** До найпоширеніших факторів ризику розвитку НПЗП-гастропатії, що не підпадають під модифікацію, належать вік (понад 60 років), виразкова хвороба та пов'язані з нею ускладнення, зокрема шлунково-кишкові кровотечі, в анамнезі (консенсус: «повністю згоден» – 65%, «згоден» – 33%, «не згоден» – 2%).

► **Практична рекомендація 4.** До факторів ризику розвитку НПЗП-гастропатії, котрі можливо модифікувати, належать супутній прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та/або інших НПЗП, системних кортикостероїдів, антикоагулянтів / антитромбоцитарних засобів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (консенсус: «повністю згоден» – 59%, «згоден» – 37%, «не згоден» – 4%).

Коментар Річарда Ханта. Хочу наголосити, що поєднання зазначених факторів в одного пацієнта примножує ризик. Так, згідно з нашими даними (Scarpignato C., Hunt R., 2010), у пацієнтів з одним фактором ризику середня частота випадків НПЗП-гастропатії за 6 міс спостереження становила 0,87%; при поєднанні двох факторів – 1,95%; трьох – 4,32%, а за наявності чотирьох факторів ризику (серед них: вік понад 75 років, виразкова хвороба та кровотеча в анамнезі, супутнє серцево-судинне захворювання) частота ускладнень із боку ШКТ сягала 10%. Тобто в зоні ризику може опинитися кожен десятий пацієнт, якому ви призначите НПЗП.

Раніше ми вважали, що ризик зменшується з часом, а також, що в пацієнта, котрий уже тривалий час приймав НПЗП без ускладнень, вони не виникнуть у майбутньому. Проте в дослідженні VIGOR підтвердилося лінійне зростання ризику в разі прийому як напроксену, так і рофекоксибу (хоча й меншою мірою) впродовж 12 міс спостереження. Це означає, що кожен пацієнт, який приймає НПЗП (і навіть якщо це коксиб), із кожним днем має вищу ймовірність розвитку НПЗП-гастропатії.

Призначення коксибів зменшує ризик НПЗП-гастропатії порівняно з прийомом неселективних інгібіторів циклооксигенази, як показало, наприклад, дослідження SUCCESS-1. Проте повністю ризик не зникає. До того ж із коксибами та, можливо, з іншими НПЗП пов'язана серцево-судинна токсичність. Супутній прийом кардіологічних доз АСК знижує ризик серцево-судинних подій від прийому НПЗП або коксибів, але підвищує ризик гастропатії, тобто захисту від гастропатії потребує кожний пацієнт, який приймає НПЗП, зокрема в комплексі з АСК.

► **Практична рекомендація 5.** Інфекція *Helicobacter pylori* підвищує ризик розвитку НПЗП-гастропатії. Лікарям варто враховувати ймовірність інфекції *H. pylori* та (за наявності) рекомендується проводити ерадикаційну терапію ще до призначення НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 58%, «згоден» – 38%, «не згоден» – 4%).

Коментар Річарда Ханта. Метааналіз показав, що поєднання прийому НПЗП з інфекцією *H. pylori* синергічно підвищує частоту пептичної виразки у 2,8 раза порівняно з *H. pylori*-негативними пацієнтами, котрі приймають НПЗП, і в 16,5 раза порівняно з популяцією. При поєднанні НПЗП з інфекцією *H. pylori* частота виявлення виразок ШКТ сягала 49% (Huang J., Sridhar S., Hunt R., 2002). Тестування на *H. pylori* рекомендоване насамперед тим пацієнтам, у яких ви плануєте тривалу терапію НПЗП, зокрема при ревматичних захворюваннях.

Наступна група рекомендацій відображає раціональний підхід до застосування НПЗП, який може бути реалізований без додаткових затрат усіма лікарями первинної ланки.

► **Практична рекомендація 6.** Лікарям слід призначати НПЗП тільки за наявності показань, при цьому варто враховувати фактори ризику розвитку гастропатії, виявлені в конкретного пацієнта, ще до призначення НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 69%, «згоден» – 39%, «не згоден» – 2%).

► **Практична рекомендація 7.** Лікар має попереджати пацієнта про небажаність самостійного прийому НПЗП і важливість регулярного лікарського нагляду, особливо в пацієнтів, які приймають НПЗП протягом тривалого часу та/або у високих дозах (консенсус: «повністю згоден» – 54%, «згоден» – 41%, «не згоден» – 4%).

► **Практична рекомендація 8.** Пацієнти, котрі отримують НПЗП протягом тривалого часу, потребують регулярного й індивідуалізованого (з урахуванням супутніх захворювань, супутніх лікарських препаратів і наявності множинних факторів ризику) моніторингу на предмет розвитку шлунково-кишкової кровотечі й інших побічних ефектів із боку ШКТ (консенсус: «повністю згоден» – 67%, «згоден» – 27%, «не згоден» – 4%, «повністю не згоден» – 2%).

Далі професор Річард Хант розглянув рекомендації щодо того, як захистити пацієнтів від гастропатії, коли без НПЗП не можна обійтись.

► **Практична рекомендація 9.** Комбінована терапія із застосуванням інгібіторів протонної помпи (ІПП) є найкращою профілактикою розвитку НПЗП-індукованої гастропатії. Як альтернативу також можна використовувати блокатори H_2 -гістамінових рецепторів або мізопростол (консенсус: «повністю згоден» – 84%, «згоден» – 14%, «не згоден» – 2%).

Dr.Reddy's

Лікуючи біль НПЗП, не наражайте на небезпеку шлук

ОМЕЗ® / омепразол в 4 рази зменшує ризик розвитку пептичних виразок на фоні прийому НПЗП!

12.Ullen D, Bardhan KD, Eisner M, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug induced ulcers. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12:135-140. За відомим пацієнтам, у яких виникли виразки шлунку чи дванадцятипалої кишки на протязі 6 міс дослідження: 16,5% пацієнтів, що приймали омепразол, 3,2% пацієнтів, що приймали омепразол (р < 0,01). Впевненість, невинення виразки, множинних ерозій, розміри чи такої діаметри склали 0,75 у групі, що приймала омепразол з НПЗП, та 0,53 у групі, що приймала омепразол з НПЗП (р=0,004).
Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ® 20. Склад: діюча речовина: омепразол; 1 капсула містить омепразолу 20 мг, форма випуску: капсули. Засоби для лікування пептичної виразки та гастрофавітальної рефлюксової хвороби. Інгібітори «протонного насоса». Код АТС А02В01. Показання. Дорослі: для лікування та профілактики рецидивів виразки дванадцятипалої кишки та виразки шлунка; у тому числі пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП); для профілактики виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, пов'язаної із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) у пацієнтів категорії ризику; для ерадикації *Helicobacter pylori* (H. pylori) при пептичній виразці – у комбінації з відповідними антибіотиками; для лікування гастрофавітальної рефлюксової хвороби; у т. ч. рефлюкс-езофажиту; для довготривалого лікування пацієнтів з гастрофавітальною рефлюксовою хворобою; для лікування синдрому Золінер-Еллісона. Побічні реакції: з боку травного тракту: часті – діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм, диспепсія; рідкі – сухість у роті, стоматит, нудота, транзитна кишкова незручність, запорова, інші. Категорія вагітності: За ризиком. Протипоказання. Паливцева чутливість до омепразолу; заміщений бензimidазолон або до будь-якої діючої речовини. Омепразол, як і інші інгібітори протонної помпи (ІПП), не слід застосовувати одночасно з неліцензованими виробниками «Д-Д» Реддіс Лабораторі Лтд. Індія. РП. № ІА02350201. Немає МОЗ України №1212 від 30.05.2019. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Д-Д Реддіс Лабораторі», Сторожинецьке шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. ОМ03/0720/РХ/17,1

Коментар Річарда Ханта. Дійсно, висновки систематичних оглядів і мета-аналізів вказують на переваги терапії ІПП порівняно з плацебо чи H₂-блокаторами щодо зниження частоти НПЗП-гастропатій, особливо виразок і кровотеч із верхніх відділів ШКТ. За нашими даними (Scarpignato C., Hunt R., 2010), у когорті пацієнтів із виразковими кровотечами в анамнезі, котрі приймали неселективні НПЗП, частота повторних кровотеч сягала 37,6 випадку на 100 пацієнто-років. Якщо ж пацієнти з обтяженим анамнезом приймали НПЗП разом з ІПП, ризик кровотеч знижувався до 12,8 випадку на 100 пацієнто-років.

► **Практична рекомендація 10.** Усі наявні на фармацевтичному ринку ІПП (езомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол і рабепразол) у відповідних дозуваннях мають однакову ефективність щодо зниження ризику розвитку НПЗП-індукованої гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 76%, «згоден» – 24%).

Коментар Річарда Ханта. Йдеться про те, що наявних даних недостатньо для визначення переваг будь-якого препарату. Проте ми як клініцисти серед численних препаратів ІПП, які представлені на ринку, обираємо той, що має переконливу доказову базу та виправдав довіру в клінічній практиці. Наприклад, найзастосовуваніша молекула ІПП омепразол у різних генеричних формах – це не одне й те саме. У дослідженнях із визначенням інтрагастрального рН виявлено широкі коливання кислотосупресивного ефекту різних генериків омепразолу (Blandizzi C., Scarpignato C., 2014). У роботі російських колег (Пасечнікова В. і співавт., 2010) показано, що лише Омес («Др. Реддіс Лабораторіс») серед трьох протестованих препаратів омепразолу виявив здатність підтримувати оптимальний рівень рН >4 на 7-й день застосування. Варто нагадати, що виробництво препарату Омес відповідає вимогам Належної виробничої практики (GMP). Омепразол виробництва «Др. Реддіс Лабораторіс» включений до Оранжевої книги FDA з класом біоеквівалентності АВ. Це означає довіру до препарату на ринку з найсуворішими регуляторними підходами у світі.

► **Практична рекомендація 11.** Лікарям слід розглядати необхідність постійної профілактики у вигляді застосування ІПП протягом усього часу прийому НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 69%, «згоден» – 31%).

► **Практична рекомендація 12.** Такі клінічні ознаки можуть бути проявами НПЗП-індукованої гастропатії: спазми чи біль у животі, нудота, диспепсія та блювання. За наявності факторів ризику виникнення гастропатії лікарям необхідно підтримувати високий рівень клінічної настороженості щодо розвитку НПЗП-індукованої гастропатії в пацієнтів, які приймають НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 43%, «згоден» – 40%, «не згоден» – 9%, «повністю не згоден» – 8%).

► **Практична рекомендація 13.** До початку лікування НПЗП для визначення ризику гастропатії слід вивчити анамнез пацієнта та провести необхідні лабораторні дослідження (консенсус: «повністю згоден» – 38%, «згоден» – 54%, «не згоден» – 16%, «повністю не згоден» – 2%).

Коментар Річарда Ханта. Стандартні методи діагностики НПЗП-гастропатії включають ретельний збір анамнезу на предмет захворювань ШКТ, особливо виразкової хвороби та шлунково-кишкових кровотеч, клінічне обстеження пацієнта, аналізи на гемоглобін і гематокрит. Також бажано провести тестування на *H. pylori* за підозри такої інфекції. Для підтвердження діагнозу гастропатії, якщо є обґрунтована підозра, необхідна ендоскопія верхніх відділів ШКТ.

► **Практична рекомендація 14.** Хоча перевагу слід віддавати ІПП, пацієнтам, у яких діагностовано НПЗП-індуковану гастропатію, також можна рекомендувати гастропротектори в терапевтичних дозах (консенсус: «повністю згоден» – 40%, «згоден» – 40%, «не згоден» – 17%, «повністю не згоден» – 2%).

Коментар Річарда Ханта. За неможливості призначення ІПП альтернативними препаратами виступають H₂-блокатори та мізопропрост.

► **Практична рекомендація 15.** Комбінація НПЗП і гастропротекторів у фіксованих дозах не рекомендована пацієнтам із НПЗП-індукованою гастропатією (консенсус: «повністю згоден» – 59%, «згоден» – 28%, «не згоден» – 13%).

Коментар Річарда Ханта. Мається на увазі, що, незважаючи на очікуване підвищення комплаєнсу при застосуванні фіксованих комбінацій, поки що недостатньо клінічних даних для підтвердження їхніх переваг з огляду на ефективність і безпеку.

Висновки

НПЗП – широко застосовувані та доступні лікарські засоби для лікування болю та запалення. Проте в клінічній практиці певне занепокоєння спричиняє ризик ускладнень із боку ШКТ, особливо кровотеч.

Ризик розвитку НПЗП-гастропатії зростає за умови тривалого прийому НПЗП і застосування високих доз, особливо в пацієнтів похилого віку. Консенсусною групою ICON-G розроблено 15 рекомендацій із безпечного й ефективного застосування НПЗП для профілактики гастропатії.

Насамперед НПЗП слід призначати тільки за наявності чітких показань і надавати пацієнтам усю необхідну інформацію про безпечне використання цих ліків. Перед призначенням НПЗП необхідно визначити індивідуальний профіль ризику пацієнта, враховуючи вивчені фактори, серед яких найважливішими є вік пацієнта та виразкова хвороба / кровотечі з ШКТ в анамнезі.

Додаткове призначення ІПП є найкращою профілактикою розвитку НПЗП-гастропатії з переконливою доказовою базою. ІПП слід призначати на весь період, протягом якого пацієнт приймає НПЗП.

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Контактні телефони

Редакція +380 (44) 521-86-86

Відділ маркетингу +380 (44) 521-86-93

Відділ передплати +380 (44) 364-40-28

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку 01.07.2020.

Замовлення № 636861. Тираж 33 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.