



Факторы риска и профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов*, К.А. Нагорнова

ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель обзора: представить актуальные данные о частоте и факторах риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и возможностях профилактики данных осложнений.

Основные положения. Частота развития осложнений со стороны ЖКТ на фоне НПВП составляет 14,7–30,1 %, при этом максимальный риск отмечается в первые две недели их назначения. Применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, включая коксибы, ассоциируется с уменьшением риска желудочно-кишечных осложнений. Всем пациентам, которым планируется назначение НПВП, необходима диагностика *H. pylori* и эрадикационная терапия при выявлении этой инфекции. Даже у пациентов без факторов риска желудочно-кишечных осложнений и при коротких курсах терапии может быть рассмотрен вопрос о назначении коксибов или комбинации НПВП и ингибиторов протонной помпы. Профилактика НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ является показанием для назначения омепразола и эзомепразола в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Эзомепразол обладает рядом фармакокинетических преимуществ: большая площадь под фармакокинетической кривой, способность ингибировать CYP4502C19, что обуславливает высокую эффективность терапии у быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов. Проведенные клинические исследования эзомепразола для профилактики НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ демонстрируют высокую эффективность: например, в рандомизированном исследовании на фоне 3-месячной терапии малыми дозами ацетилсалициловой кислоты риск возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки в группе эзомепразола был в 7 раз ниже.

Заключение. Оценка факторов риска, коррекция модифицируемых факторов риска, выбор более безопасных НПВП, одновременное назначение ингибиторов протонной помпы, в том числе эзомепразола, позволяют проводить действенную профилактику НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, желудочно-кишечный тракт, гастропатия, эрозия, язва, кровотечение, ингибиторы протонной помпы, эзомепразол

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Нагорнова К.А. Факторы риска и профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-7-19>

Risk Factors and Prevention of Upper Gastrointestinal Complications Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

Natalia V. Bakulina, Sergey V. Tikhonov*, Kseniia A. Nagornova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to present current data about the frequency and risk factors of upper gastrointestinal complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the possibilities of preventing these complications.

Key points. The incidence of gastrointestinal complications associated with NSAIDs is 14.7–30.1 %, with the maximum risk noted in the first two weeks of their administration. The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is associated with a reduced risk of gastrointestinal complications. All patients who are going to receive NSAIDs should be diagnosed with *H. pylori* and treated with eradication therapy if this infection is detected. Even in patients without

risk factors for gastrointestinal complications and with short courses of therapy, coxibs or a combination of NSAIDs and proton pump inhibitors may be considered. Prevention of NSAID-associated lesions of the upper gastrointestinal tract is an indication for the appointment of omeprazole and esomeprazole in accordance with the instructions for medical use. Esomeprazole has a number of pharmacokinetic advantages — a large area under the pharmacokinetic curve, the ability to inhibit CYP450C19, which determines the high efficiency of therapy in fast and ultrafast metabolizers. Previous clinical studies of esomeprazole for the prevention of NSAID-associated lesions of the upper gastrointestinal tract demonstrate high efficacy. In the randomized OBERON study the risk of gastric and duodenal ulcers after 3 months of low-dose acetylsalicylic acid treatment in the esomeprazole group was 7 times lower.

Conclusion. Assessment of risk factors, correction of modifiable risk factors, selection of safer NSAIDs and simultaneous administration of proton pump inhibitors (including esomeprazole) are effective prevention of NSAID-associated upper gastrointestinal lesions.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal tract, gastropathy, erosion, ulceration, bleeding, proton pump inhibitors, esomeprazole

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Nagornova K.A. Risk Factors and Prevention of Upper Gastrointestinal Complications Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-7-19>

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются для купирования боли, воспаления и контроля лихорадки. Популярность НПВП в клинической практике обусловлена предсказуемым быстрым эффектом, возможностью применения различных препаратов и режимов дозирования («по требованию», курсами или постоянно в качестве базисного препарата), ценовой доступностью, безрецептурным отпуском некоторых наименований [1–3].

В мире ежедневно принимают НПВП около 30 млн человек [1–3]. Следует отметить, что значительная часть пациентов применяет НПВП самостоятельно, без назначения врача, в том числе в дозах, превышающих максимальные суточные. Согласно анализу потребления НПВП в Российской Федерации пациентами ревматологического профиля самыми часто назначаемыми препаратами были нимесулид, кеторолак, мелоксикам, диклофенак, ацеклофенак и лорноксикам в терапевтических дозах в среднем на протяжении 10 месяцев. Кроме того, 16 % пациентов одновременно с пероральным приемом НПВП самостоятельно использовали внутримышечные инъекции, нередко превышая рекомендованную длительность парентерального введения [4].

НПВП могут вызывать препарат-специфические побочные эффекты: аллергические, гепатотоксические, нефротоксические и кардиотоксические. Однако наиболее значимыми в клинической практике являются класс-специфичные нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). НПВП-ассоциированные поражения ЖКТ в ряде случаев протекают бессимптомно или выявляются при лабораторно-инструментальных исследованиях. Независимо от варианта клинической манифестации побочного действия применение НПВП ассоциировано с риском фатальных желудочно-кишечных кровотечений [5].

Цель обзора. Представить актуальные данные о частоте и факторах риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, и возможностях профилактики данных осложнений.

НПВП в клинической практике

Механизм действия НПВП основан на ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2, принимающего участие в синтезе простагландинов (ПГ) в очаге воспаления. При этом НПВП также ингибируют и ЦОГ-1.

ЦОГ-1 (конститутивная, облигатная форма) присутствует в тканях и отвечает за постоянный синтез простаноидов (ПГЕ₂, ПГФ_{2α}, ПГD₂, 15d-ПГJ₂, простаглицлин ПGI₂, тромбосан A₂). Простаноиды выступают в роли короткоживущих «тканевых гормонов», регулирующих многие физиологические функции [6–8]. Возникающие эффекты определяются местом расположения рецепторов к ПГ [6, 7]. Например, воздействие ПГЕ₂ на рецептор EP₃ эпителиальных клеток желудка вызывает усиление выработки слизи и бикарбонатов, а активация данного рецептора, находящегося на париетальных клетках желудка, приводит к уменьшению выработки соляной кислоты, что обеспечивает комплексный гастропротективный эффект [7, 8].

ЦОГ-2 — индуцибельный фермент, появление которого определяется механической травмой клетки или воздействием провоспалительных стимулов (в особенности фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, интерлейкина 1 и 6). Активность ЦОГ-2 обеспечивает образование большого количества ПГЕ₂ и других простаноидов, отвечающих за развитие и поддержание воспалительной реакции [8–10].

Провоспалительные и конституциональные простаноиды идентичны по структуре. Однако

синтетазы, определяющие образование конкретных биологически активных веществ в норме и в условиях воспаления, различаются. Так, конституциональный синтез ПГЕ₂ осуществляет синтетаза-1. В условиях воспаления активируется синтетаза-2, также реализующая синтез ПГЕ₂, но в больших количествах. Кроме того, отмечается экспрессия рецепторов, взаимодействие с которыми обеспечивает развитие провоспалительных биологических эффектов простаноидов в очаге воспаления. Эти рецепторы также отличаются от конституциональных по своей структуре. Активный синтез ПГ под влиянием ЦОГ-2 обуславливает боль, лихорадку, воспаление с привлечением в очаг повреждения нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, базофилов и Т-лимфоцитов [8, 9, 11].

Если исходить из механизма действия НПВП, становится понятным, что «мишенью» для реализации противовоспалительных эффектов этих препаратов является именно ЦОГ-2. Возникновение же побочных явлений со стороны ЖКТ вызвано, в большей степени, блокадой ЦОГ-1 [8]. Разные представители данной фармакологической группы имеют различное сродство к конститутивной (ЦОГ-1) и индуцибельной (ЦОГ-2) формам фермента.

Существует несколько классификаций НПВП, основанных на химической структуре, однако с практической точки зрения больший интерес представляет разделение данных препаратов по селективности воздействия на ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Ряд авторов подразделяет НПВП на селективные (с-НПВП), относя к ним только «коксибы» (от аббревиатуры «COX-2 inhibitor») и неселективные (н-НПВП). Последние в терапевтических дозах блокируют оба изофермента (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), тем самым усиливая повреждающее действие внешних агрессивных факторов на слизистую ЖКТ [1–3]. Российские эксперты относят к с-НПВП мелоксикам, нимесулид и коксибы. Остальные представители НПВП относятся к н-НПВП [2, 3, 12]. Детальная классификация НПВП по степени селективности представлена в таблице 1.

Соотношение степени ингибирования ЦОГ-1 к ЦОГ-2 определяет потенциальную токсичность НПВП, включая более частые побочные эффекты со стороны ЖКТ. Для нимесулида эта величина составляет 0,22; для мелоксикама — 0,33; диклофенака — 2,2; пироксикама — 33; индометацина — 107 [1, 2]. ЦОГ-2-селективные препараты меньше повреждают верхние отделы ЖКТ.

Основными показаниями для применения НПВП являются заболевания опорно-двигательного аппарата, включая ревматоидный, псориатический, аксиальный спондилоартрит, остеоартрит, подагрический артрит, бурсит, тендовагинит, сопровождающиеся хронической болью и воспалением. При этом НПВП назначают в разнообразных клинических ситуациях и как средства симптоматической терапии, купирующие боль, лихорадку и воспаление, а также как базисную патогенетическую терапию для уменьшения прогрессирования заболевания в группе спондилоартритов. НПВП могут быть использованы в качестве патогенетической, то есть способствующей замедлению прогрессирования заболевания, терапии у пациентов со спондилоартритами. В ряде исследований было продемонстрировано, что непрерывное, длительное (в течение 2 лет) использование с-НПВП приводит к уменьшению прогрессирования структурных изменений позвоночника у пациентов с анкилозирующим спондилитом [13–15].

Выраженный анальгетический эффект НПВП способствует их применению не только при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, но и при болевом синдроме различной локализации: головная (в т. ч. мигренозная), зубная боль, люмбаго, ишиалгия, невралгия, радикулопатия, болевой синдром при онкологических заболеваниях, посттравматический и послеоперационный болевой синдромы. Согласно международным стандартам НПВП являются препаратами первой линии при лечении первичной дисменореи, превосходя по эффективности группу спазмолитиков [16, 17]. Данные систематических обзоров демонстрируют

Таблица 1. Классификация НПВП по селективности в отношении ЦОГ

Table 1. Classification of NSAIDs by selectivity for COX

Селективность в отношении ЦОГ-1 или ЦОГ-2 <i>Selectivity for COX-1 or COX-2</i>	Лекарственные препараты <i>Drug preparations</i>
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1 <i>Pronounced selectivity for COX-1</i>	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам <i>Acetylsalicylic acid, indomethacin, ketoprofen, piroxicam</i>
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1 <i>Moderate selectivity for COX-1</i>	Диклофенак, ибупрофен, напроксен <i>Diclofenac, ibuprofen, naproxen</i>
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2 <i>Approximately equivalent inhibition of COX-1 and COX-2</i>	Лорноксикам <i>Lornoxicam</i>
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2 <i>Moderate selectivity for COX-2</i>	Этодолак, мелоксикам, нимесулид <i>Etodolac, meloxicam, nimesulide</i>
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2 <i>Pronounced selectivity for COX-2</i>	Целекоксиб, эторикоксиб <i>Celecoxib, etoricoxib</i>

высокую эффективность ибупрофена и напроксена по сравнению с другими НПВП в лечении первичной дисменореи [18–20].

При инфекционно-воспалительных заболеваниях ротоглотки и верхних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, отит, острые респираторные вирусные заболевания) НПВП в составе комплексной терапии уменьшают выраженность воспаления [1–3].

Согласно данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) обезболивающая эффективность различных НПВП (с-НПВП и н-НПВП) в средних и высоких терапевтических дозах при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата практически одинакова [17, 18]. Однако в ряде работ было показано, что у пациентов с выраженным болевым синдромом в отделениях анестезиологии и неврологии лорноксикам по силе противовоспалительного и обезболивающего действия превосходил индометацин, диклофенак, кеторолак, кетопрофен, напроксен и трамадол, приближаясь по выраженности обезболивания к опиоидным анальгетикам [21–23].

При некоторых ревматологических заболеваниях выявлены различия в эффективности применения с-НПВП и н-НПВП. Так, по данным D. van der Heijde et al., эторикоксиб в дозе 90 мг/сут оказался более эффективным по сравнению с напроксеном в дозе 1000 мг/сут у пациентов с аксиальным спондилоартритом, что выразилось в достоверном уменьшении боли в спине, улучшении функциональной активности позвоночника [24].

Обезболивающий и противовоспалительный эффекты НПВП являются дозозависимыми. Это подтверждают, в частности, данные метаанализа 10 РКИ ($n = 1785$), в которых оценивалось действие цефекоксиба в дозировках 200 и 400 мг при однократном приеме для купирования острой боли. Авторы продемонстрировали, что при увеличении дозы препарата отмечено более быстрое достижение обезболивающего и противовоспалительного эффектов (индекс NNT (number needed to treat — количество пациентов, которых следует лечить для достижения эффекта у одного больного) уменьшился более чем в 2 раза от исходного уровня) [25]. В метаанализе 76 РКИ ($n = 58\,451$) было показано, что применение более высоких доз диклофенака, напроксена и эторикоксиба повышало степень обезболивания при остеоартрите [26].

В клинической практике выбор НПВП определяется не только выраженностью основных терапевтических эффектов, но и риском неблагоприятного влияния на ЖКТ, сердечно-сосудистую систему, почки, что особенно актуально у коморбидных пациентов.

Побочные эффекты НПВП

Нежелательные явления на фоне приема НПВП могут проявляться как диспепсией, изжогой и абдоминальным дискомфортом (40–60 % пациентов),

так и более серьезными, угрожающими осложнениями: гастроинтестинальными язвами, кровотечениями, перфорациями, стриктурами и кишечной непроходимостью [2, 3, 27]. Частота развития осложнений со стороны ЖКТ, по данным разных авторов, составляет 14,7–30,1 % [1, 3, 28]. Согласно эндоскопическим исследованиям у 5,3–30 % пациентов, регулярно принимающих НПВП, развиваются бессимптомные язвы, чаще в антральном отделе желудка. Ежегодная частота серьезных осложнений (перфорация, кровотечение и непроходимость) составляет от 1 до 1,5 %. Максимальный риск развития НПВП-гастропатии отмечается в первые две недели приема препарата [1–4, 7, 29].

Некоторые исследования демонстрируют, что прием НПВП ассоциирован с риском развития не только желудочно-кишечных, но и сердечно-сосудистых и почечных осложнений. При назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярные риски, особенно у коморбидных возрастных пациентов. Так, в крупном метаанализе CNT (754 РКИ, более 230 000 пациентов) риск серьезных сосудистых осложнений (несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт или сосудистая смерть) увеличивался при применении диклофенака, ибупрофена и с-НПВП (коксибов). Применение напроксена, напротив, не было связано с повышенным риском серьезных сосудистых осложнений. Следует отметить, что во всех РКИ использовали стандартные дозы НПВП [30]. В целом, различные масштабные РКИ демонстрируют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при приеме любых НПВП, который напрямую коррелирует с дозой НПВП [1, 3, 7, 26].

Механизм негативного влияния НПВП на ЖКТ связан с блокадой фермента ЦОГ-1. Снижение защитных факторов слизистой оболочки приводит к ее повреждению внешними факторами агрессии: соляной кислотой в верхних отделах ЖКТ, содержимым кишечника в тонкой и толстой кишках. Значимая роль в этом процессе отводится и бактериальной флоре, включая *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [31–33]. Механизм поражения пищевода на фоне применения НПВП в основном связан с опосредованным снижением эффективности защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой пищевода к повреждающему действию желудочного рефлюксата [34].

Проведено множество исследований, оценивающих негативное влияние НПВП на различные отделы ЖКТ.

В 2012 г. в систематическом обзоре и метаанализе наблюдательных исследований (проект SOS) была продемонстрирована вариабельность риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при использовании в клинической практике различных НПВП. Минимальный относительный риск был у ацеклофенака, цефекоксиба и ибупрофена; средний — у диклофенака, мелоксикама, нимесулида и кетопрофена; высокий — у теноксикама,

напроксена, индометацина; очень высокий — у пироксикама, кеторолака [35]. В другом исследовании индометацин, диклофенак и напроксен показали статистически более значимый высокий риск кровотечений, чем ибупрофен [36].

Исходя из понимания механизмов развития осложнений со стороны ЖКТ, связанных с блокадой ЦОГ-1, было сделано логичное заключение о возможности более широкого применения с-НПВП как более безопасных по сравнению с н-НПВП. Действительно, существует ряд исследований, демонстрирующих большую эффективность и безопасность нимесулида в сравнении с напроксеном [37] и другими н-НПВП [4, 12, 38] у пациентов ревматологического профиля. Другие авторы показывают большую безопасность мелоксикама для ЖКТ в сравнении с н-НПВП [42].

Низкий риск серьезных ЖКТ-осложнений отмечается при применении коксибов (высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2), что подтверждается двумя масштабными РКИ — CLASS и SUCCESS-1 [39, 40]. В исследовании CLASS применение высоких доз целекоксиба (800 мг в сутки) в течение 6 месяцев ассоциировалось со снижением риска осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с диклофенаком и ибупрофеном в стандартных терапевтических дозах (150 и 2400 мг в сутки соответственно), однако различия были недостоверны. Авторы связывали это с тем, что в 20 % случаев пациенты дополнительно получали ацетилсалициловую кислоту, что повышало риск развития осложнений со стороны ЖКТ в группе целекоксиба [39]. В исследовании SUCCESS-1 оценены уже стандартные суточные дозы целекоксиба (200 и 400 мг), диклофенака (100 мг) и напроксена (1000 мг) в течение трех месяцев. Применение целекоксиба ассоциировано с достоверно более низким риском гастроэнтерологических осложнений по сравнению с диклофенаком и напроксеном [40].

Полученные положительные данные в отношении целекоксиба не распространяются на эторикоксиб. Так, в исследовании MEDAL, где основной целью была оценка влияния этого препарата на риски развития сердечно-сосудистых катастроф, было обнаружено, что частота кровотечений из ЖКТ на фоне приема эторикоксиба была сопоставима с диклофенаком. Неприятным открытием также оказалась практически одинаковая частота побочных эффектов диклофенака и эторикоксиба со стороны дистальных отделов ЖКТ, в основном за счет кишечных кровотечений [41].

НПВП-ассоциированные осложнения со стороны кишечника также связаны с блокадой ЦОГ-1, что обуславливает повышение проницаемости эпителия, транслокацию бактерий через слизистую оболочку кишки, хроническое воспаление, действие агрессивного кишечного содержимого. НПВП могут оказывать и прямое повреждающее действие на слизистую оболочку кишечника [41]. Повреждение слизистой оболочки тощей

и подвздошной кишки может сопровождаться крайне скудными жалобами в виде метеоризма, иногда диареи и абдоминальной боли; при этом возможно развитие эрозий, язв и их осложнений [42]. При анализе влияния с-НПВП и н-НПВП на слизистую оболочку тонкой кишки показана большая безопасность селективных препаратов. В работе J. Goldstein et al. продемонстрирована достоверно меньшая частота повреждения слизистой оболочки тонкой кишки при приеме целекоксиба по сравнению с напроксеном [43].

Факторы риска НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ

На основании многочисленных ретроспективных и проспективных исследований были выявлены основные факторы риска эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП [44–46]:

- возраст старше 65 лет;
- курение;
- инфицированность *H. pylori*;
- наличие язвенной болезни;
- наличие сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, печеночная недостаточность, продвинутые стадии хронической болезни почек);
- сочетанный прием НПВП с глюкокортикостероидами, антикоагулянтами, антиагрегантами, циклоспорином А и метотрексатом, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина;
- применение высоких доз НПВП;
- комбинация нескольких НПВП;
- длительный курс лечения НПВП.

Одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска НПВП-ассоциированных поражений желудка является инфекция *H. pylori*. Применение НПВП на фоне инфекции *H. pylori* увеличивает риск эрозивно-язвенного поражения и кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Согласно рекомендациям по ведению пациентов с язвенной болезнью японского общества гастроэнтерологов пациентам с хеликобактерной инфекцией, которым планируется назначение НПВП, показана эрадикационная терапия [47]. В метаанализе от 2012 г. эффективность эрадикационной терапии для предотвращения эрозивно-язвенного поражения ЖКТ была наиболее выражена у пациентов, еще не получавших НПВП, а также у представителей азиатской расы [48].

Следует отметить, что применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) на фоне НПВП обладает большим протективным потенциалом по сравнению с эрадикационной терапией [49].

Профилактика НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ

Для профилактики и лечения поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, возникающих на фоне применения ингибиторов ЦОГ,

потенциально эффективными могут быть различные группы фармакологических средств: антациды, гастропротекторы, H₂-гистаминоблокаторы, ИПП и калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями ИПП — базисные средства профилактики и лечения большинства кислотозависимых заболеваний [50, 51]. Результаты клинических исследований демонстрируют преимущество ИПП в плане эффективности и безопасности перед другими группами препаратов и у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями [52, 53]. В зарубежных рекомендациях альтернативой ИПП является новый класс препаратов — калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты [47]. В ряде исследований была продемонстрирована высокая эффективность вонопразана, однако данное лекарственное средство на территории РФ пока недоступно [54, 55].

Подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий представлены в отечественных и зарубежных публикациях. В отечественной клинической практике активно используется алгоритм из клинических рекомендаций «Рациональное применение НПВП в клинической практике» от 2015 г. Согласно данному алгоритму пациенты, которым планируется назначение НПВП, подразделяются на группы риска НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ, что определяет необходимость назначения гастропротективной терапии (табл. 2) [3].

При этом документ японского общества гастроэнтерологов «Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease» (2020 г.),

затрагивающий вопросы профилактики и лечения НПВП-гастропатий, предлагает иной алгоритм, предполагающий терапию «прикрытия» антисекреторными препаратами во всех случаях, за исключением приема коксибов при отсутствии факторов риска осложнений [47] (рис. 1).

Согласно действующим японским рекомендациям даже пациентам, не получающим малые дозы ацетилсалициловой кислоты и не имеющим язвенного анамнеза, могут быть назначены коксибы или НПВП в комбинации с ИПП. Сопутствующая терапия ИПП рекомендована возрастным пациентам; пациентам, имеющим серьезные сопутствующие заболевания; пациентам, принимающим большие дозы НПВП, получающим параллельно с НПВП малые дозы ацетилсалициловой кислоты, любые антитромботические препараты, бифосфонаты, глюкокортикостероиды.

В серии работ описана целесообразность назначения ИПП пациентам, получавшим НПВП более трех месяцев [56, 57]. У пациентов, получающих малые дозы ацетилсалициловой кислоты, имеющих язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, осложнившееся кровотечением, вариантом выбора является комбинированное применение коксибов и ИПП. В случае если язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в прошлом не сопровождалась кровотечением, в клинической практике могут быть использована комбинация НПВП или коксиба с ИПП [58].

Лечение НПВП-индуцированного язвенного поражения верхних отделов ЖКТ подразумевает отмену ингибиторов ЦОГ и назначение фармакологического лечения; в случае если отмена НПВП

Таблица 2. Факторы риска осложнений со стороны ЖКТ на фоне терапии НПВП и варианты выбора терапии

Table 2. Risk factors for gastrointestinal complications during NSAID therapy and treatment options

	Низкий риск <i>Low risk</i>	Умеренный риск <i>Moderate risk</i>	Высокий риск <i>High risk</i>
Факторы риска <i>Risk factors</i>	—	Возраст старше 65 лет <i>Age over 65</i> Диспепсия <i>Dyspepsia</i> Курение <i>Smoking</i> Прием глюкокортикостероидов <i>Taking glucocorticosteroids</i> Инфицирование <i>H. pylori</i> <i>H. pylori infection</i>	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией) <i>History of ulcers (including ulcers complicated by bleeding or perforation)</i> Желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе <i>History of gastrointestinal bleeding or perforation</i> Прием низких доз ацетилсалициловой кислоты <i>Taking low doses of acetylsalicylic acid</i>
Терапия <i>Therapy</i>	Любые НПВП <i>Any NSAIDs</i>	н-НПВП + ИПП, с-НПВП <i>non-selective NSAIDs + PPIs, selective NSAIDs</i>	Коксибы + ИПП <i>Coxibs + PPIs</i>

Примечание: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, н-НПВП — неселективные НПВП, с-НПВП — селективные НПВП, ИПП — ингибиторы протонной помпы.

Note: NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs, PPIs — proton pump inhibitors.

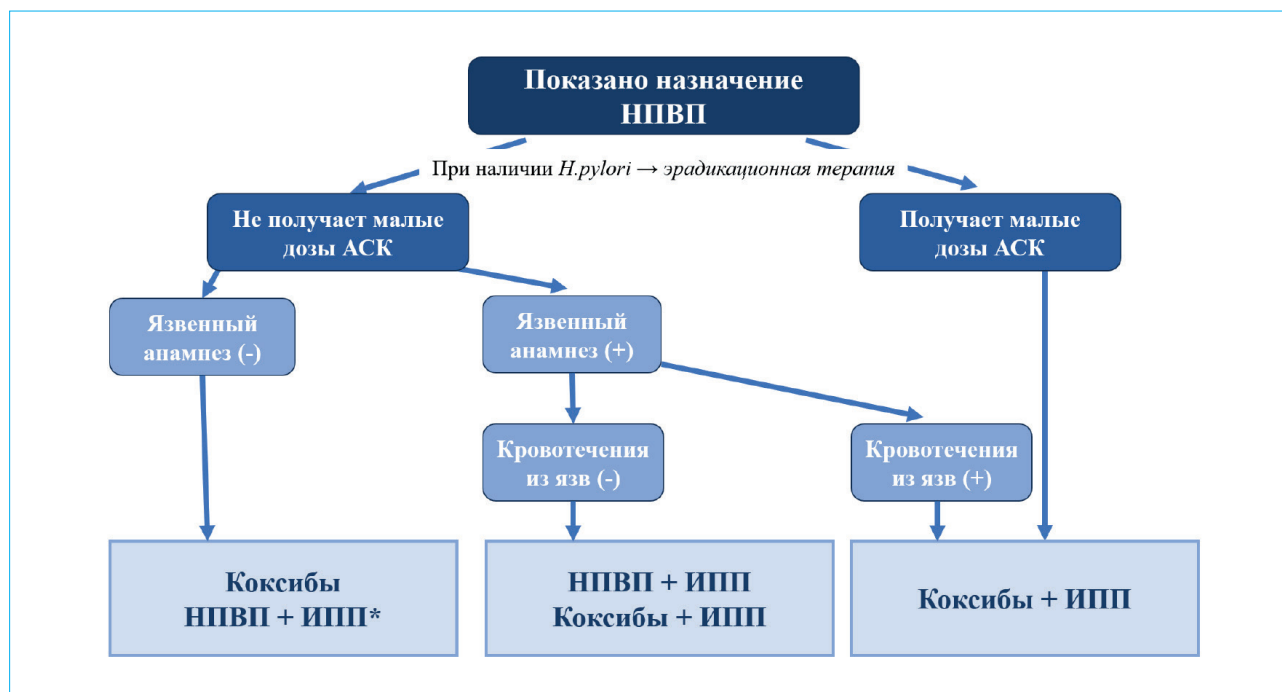


Рисунок 1. Алгоритмы выбора препаратов у пациентов, которым планируется назначение НПВП (по [47]): НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИПП — ингибиторы протонной помпы, * — предпочтительно у пациентов старше 65 лет; имеющих серьезные сопутствующие заболевания; находящихся на больших дозах НПВП, получающих параллельно с НПВП малые дозы ацетилсалициловой кислоты, любые анти тромботические препараты, бифосфонаты, глюкокортикостероиды

Figure 1. Algorithms for selecting drugs in patients who are planned to be prescribed NSAIDs (according to [47]): НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs, АСК — acetylsalicylic acid, ИПП — proton pump inhibitors, * — preferably in patients over 65 years of age; with serious concomitant diseases; on high doses of NSAIDs, receiving low doses of acetylsalicylic acid, any antithrombotic drugs, bisphosphonates, glucocorticosteroids in parallel with NSAIDs

невозможна, параллельное применение ИПП. В ряде исследований продолжительность кислотосупрессивной терапии у пациентов с НПВП-индуцированным эрозивно-язвенным поражением верхних отделов ЖКТ составляла 8 недель [59, 60].

Таким образом, согласно отечественным и зарубежным публикациям базисными препаратами для профилактики и лечения НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ являются ингибиторы протонной помпы.

Ингибиторы протонной помпы для профилактики и лечения НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ

Появление класса препаратов ИПП стало возможным после открытия А. Ganser и J. Forte в 1973 г. H^+/K^+ -АТФазы (протонной помпы) — фермента, потребляющего энергию молекул АТФ и ответственного за закисление желудочного сока. Снижение pH в желудке до уровня 1–2 достигается за счет создания миллионкратного градиента протонов на мембране париетальной клетки — наибольшего градиента концентраций ионов в тканях млекопитающих. С момента своего открытия структура и функция H^+/K^+ -АТФазы находятся

в центре интереса исследователей, поскольку протонная помпа стала основной мишенью для препаратов, направленных на лечение кислотозависимых заболеваний [61].

В 1975 г. первой экспериментальной молекулой, блокирующей протонную помпу, стал тимопразол. В 1979 г. был зарегистрирован первый ИПП, производное тимопразола — омепразол. Молекула омепразола, являясь пролекарством и слабым основанием, селективно накапливается и активируется за счет протонирования в условиях низкого pH в секреторных каналах париетальных клеток желудка. После протонирования и ряда структурных изменений активные формы омепразола (сульфенамид, сульфеновая кислота) теряют возможность проходить через биомембраны (катионная ловушка). Сульфенамид и сульфеновая кислота необратимо связываются с цистеиновыми остатками активной H^+/K^+ -АТФазы, блокируя протонный насос, вследствие чего снижается стимулированная и базальная секреция соляной кислоты [62].

В последующие десятилетия на фармакологическом рынке были зарегистрированы другие представители класса ИПП: лансопразол, пантопразол и рабепразол. Данные молекулы имеют ряд

фармакокинетических и фармакодинамических отличий, а также вариабельную клиническую эффективность. Следующим после открытия класса ИПП важнейшим этапом стала регистрация в 2001 г. левовращающего стереоизомера омепразола — эзомепразола [62].

Стереоизомерами занимается отдельная дисциплина — стереохимия, раздел химии, изучающий влияние пространственного строения молекул на химические свойства (статическая стереохимия) и характеристики химических реакций (динамическая стереохимия) [63]. Омепразол представляет собой рацемическую смесь право- и левовращающих изомеров в равной пропорции. Проведенные доклинические исследования продемонстрировали, что молекулы омепразола метаболизируются через цитохром P₄₅₀ (CYP) 2C19 с образованием гидрокси- и 5-О-десметиловых метаболитов и изофермент CYP3A4 с образованием сульфона. При этом активность данных изоферментов по отношению к лево- и правовращающим изомерам различна (стереоселективный метаболизм). В лабораторных условиях было продемонстрировано, что клиренс (объем плазмы крови, очищающийся от вещества за единицу времени) метаболитов эзомепразола в три раза меньше клиренса метаболитов правовращающего стереоизомера омепразола [64].

Дальнейшие исследования *in vivo* подтвердили более низкий клиренс левовращающего изомера омепразола, что обуславливает большую площадь под фармакокинетической кривой (AUC — area under curve) по сравнению с рацематом или правовращающим (R) изомером [64].

Фармакокинетические преимущества левовращающего изомера перед рацемической смесью омепразола максимально выражены у быстрых метаболизаторов по CYP2C19, а также при длительном применении. Значимые фармакокинетические преимущества именно у быстрых метаболизаторов объясняются тем, что молекулы эзомепразола обладают способностью ингибировать CYP2C19. При замедлении CYP2C19 у быстрого метаболизатора интенсивность функционирования фермента начинает соответствовать генотипу медленного метаболизатора. Выраженность ингибирования CYP2C19 нарастает с каждым последующим приемом левовращающего изомера омепразола. Ферментативная активность CYP2C19 восстанавливается постепенно примерно через 3–4 дня после прекращения приема эзомепразола [65].

Выявленная особенность влияния эзомепразола на ферментативную активность CYP2C19 видится крайне важной, учитывая, что значимое количество отечественных пациентов являются нормальными, ультрабыстрыми и быстрыми метаболизаторами, что обуславливает снижение эффективности стандартных схем кислотосупрессивной терапии. В отечественном исследовании продемонстрировано, что 10 % пациентов, которым планировалось проведение эрадикационной терапии, имели

генотип 17*17* (ультрабыстрые метаболизаторы), и 29 % имели генотип 1*17* (быстрые метаболизаторы) [66].

Согласно клиническим рекомендациям по фармакогенетике ИПП эффективность эзомепразола не зависит от генотипа по CYP2C19 и одинаково предсказуема у быстрых и медленных метаболизаторов, что не требует коррекции дозы [67].

В настоящее время молекула эзомепразола имеет значимую доказательную базу по показанию профилактики и лечения НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ.

В работе J.M. Scheiman et al. приняли участие 400 пациентов, которые были случайным образом распределены в группы «с-НПВП и плацебо» и «с-НПВП и эзомепразол 20 мг». Язвенное поражение желудка в течение 6-месячной терапии развилось у 16,5 % пациентов из группы «плацебо» и лишь у 0,9 % из группы «эзомепразол» [68]. В рандомизированном клиническом исследовании OBERON наблюдались 2426 пациентов, получавшие ацетилсалициловую кислоту в дозировке 75–325 мг. Пациенты также были рандомизированы в группы получавших ацетилсалициловую кислоту и плацебо и ацетилсалициловую кислоту в сочетании с эзомепразолом 20 мг. На фоне 3-месячной терапии риск возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки в группе принимавших эзомепразол был в 7 раз ниже [69]. В одноцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании принял участие 441 пациент, поступивший в стационар по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ на фоне терапии н-НПВП по поводу артрита. Пациенты включались в исследование после заживления язвенного дефекта и отрицательного теста на *H. pylori*. Всем пациентам был назначен цефекоксид 400 мг в сутки, 137 человек получали сопутствующую терапию эзомепразолом 20 мг 2 раза в день, 136 пациентов — плацебо в течение 12 месяцев. Рецидив язвенного кровотечения отмечался у 8,9 % пациентов из группы плацебо и ни у одного пациента из группы эзомепразола [70].

В настоящее время, согласно инструкциям к зарегистрированным на территории Российской Федерации ИПП (омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол, декслансопразол), только для молекул омепразола и эзомепразола имеется официальное показание «профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска». В официальной инструкции к эзомепразолу указана возможность применения препарата в дозировке 20 или 40 мг 1 раз в сутки по данному показанию [71].

Учитывая частую необходимость длительной кислотосупрессивной терапии на фоне терапии НПВП, актуальным является вопрос безопасности ИПП. В документе американской гастроэнтерологической ассоциации, посвященном депрескрайбину

(отмене) ИПП, указано, что длительная кислотосупрессивная терапия необходима пациентам с тяжелым эрозивным эзофагитом, язвой пищевода или пептической стриктурой, пищеводом Барретта, эозинофильным эзофагитом, идиопатическим легочным фиброзом, реальным риском желудочно-кишечных кровотечений [72].

Учитывая, что пациентам с ГЭРБ часто необходима длительная терапия ИПП, последние клинические рекомендации американского колледжа гастроэнтерологов по диагностике и лечению ГЭРБ содержат главу, посвященную вопросам безопасности. В соответствии с принципами доказательной медицины эксперты формулируют следующую консолидированную позицию. Исследования, выявившие повышенные риски нежелательных лекарственных реакций при долгосрочном применении ИПП (пневмония, рак желудка, переломы костей, нефропатия, дефицит некоторых витаминов и минералов, инфаркты, инсульты, деменция), имеют значимые методологические недостатки, что не позволяет установить причинно-следственную связь между применением ИПП и нежелательной реакцией. Более качественные с методологической точки зрения исследования показали, что ИПП значимо не увеличивают риск каждого из перечисленных состояний, кроме острых кишечных инфекций и инфекции *C. difficile*. При этом польза от ИПП значимо превосходит потенциальные риски нежелательных лекарственных реакций на фоне их применения [73].

Безопасность длительного приема эзомепразола была продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании LOTUS, в котором приняли участие пациенты с ГЭРБ и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы: 288 пациентов перенесли лапароскопическую фундопликацию, 266 человек в течение 5 лет получали эзомепразол. Два способа лечения характеризовались одинаковой эффективностью, при этом на фоне пятилетнего приема эзомепразола не возникло каких-либо значимых побочных явлений, включая изменение лабораторных показателей: уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы, кальция, гомоцистеина, гастрин, витамина B₁₂ и хромогранина A [74].

Заключение

Активное применение НПВП, ассоциированное с повышенным риском различных осложнений, наиболее частыми из которых являются гастроэнтерологические проблемы, диктует необходимость управления рисками НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ. Данный подход подразумевает выявление факторов риска осложнений, коррекцию модифицируемых факторов риска (эрадикация *H. pylori*), дифференцированный выбор НПВП, определение необходимости применения ИПП.

Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что риски осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема коксибов соотносятся с рисками, возникающими на фоне применения других НПВП. Последние зарубежные рекомендации указывают на возможность стартового назначения комбинации НПВП и ИПП или монотерапии коксибами у пациентов без факторов риска желудочно-кишечных осложнений. Данная тенденция может объясняться тем, что риски возникновения желудочно-кишечных осложнений на фоне применения НПВП превосходят потенциальные риски при применении ИПП. С клинической точки зрения наиболее целесообразно использование прикрытия ИПП у пациентов старших возрастных групп; при серьезных сопутствующих заболеваниях; при назначении больших доз НПВП; у пациентов, получающих одновременно с НПВП малые дозы ацетилсалициловой кислоты, любые антиагрегационные препараты, бифосфонаты, глюкокортикостероиды. Учитывая, что гастроэнтерологические побочные эффекты наиболее часто возникают в первые две недели терапии, целесообразным видится назначение ИПП и на фоне непродолжительного применения НПВП.

В соответствии с имеющейся доказательной базой и инструкциями к зарегистрированным лекарственным препаратам официальное показание по профилактике язв желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП, актуально лишь для препаратов омепразола и эзомепразола.

Литература / References

1. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП — баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;6-4:687–96. [Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Berdnikova N.G. Rational use of NSAIDs — the balance of efficacy and safety (literature review). *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;6-4:687–96. (In Russ.)].
2. Прохорович Е.А. Нестероидные противовоспалительные препараты — собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога. *РМЖ*. 2020;6:2–9. [Prokhorovich E.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view. *RMJ*. 2020;6:2–9. (In Russ.)].
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
4. Тарасова Л.В., Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. НПВП-ассоциированные риски у больных с ревматологическими заболеваниями. *Вестник ревматологии*. 2019;55:1–5. [Tarasova L.V., Bashkova I.B., Busalayaeva E.I. NSAID-associated risks in patients with rheumatological diseases. *Vestnik revmatologii*. 2019;55:1–5. (In Russ.)].

- скими заболеваниями: анализ врачебных назначений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;169(9):11–6. [Tarasova L.V., Bashkova I.B., Busalaeva E.I. NSAID-associated risks in patients with rheumatological diseases: Analysis of medical prescriptions. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9):11–6. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-11-16
5. Moore N., Duong M., Gulmez S.E., Blin P., Droz C. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapie*. 2019;74(2):271–7. DOI: 10.1016/j.therap.2018.11.002
 6. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):986–1000. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207449
 7. Довгань Е.В. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов: курс — на безопасность. *РМЖ*. 2017;13:979–85. [Dovgan E.V. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The course is on safety. *RMJ*. 2017;13:979–85. (In Russ.)].
 8. Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление. *Современная ревматология*. 2016;10(4):73–86. [Karateev A.E., Alejnikova T.L. Eicosanoids and inflammation. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):73–86 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86
 9. Chen C. COX-2's new role in inflammation. *Nat Chem Biol*. 2010;6(6):401–2. DOI: 10.1038/nchembio.375
 10. Harizi H. Epigenetic regulations of inflammatory cyclooxygenase-derived prostanoids: Molecular basis and pathophysiological consequences. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:841097. DOI: 10.1155/2015/841097
 11. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(4):639–49.
 12. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Аничков Д.А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет. *Клиницист*. 2020;14(1–2):91–9. [Shostak N.A., Klimentenko A.A., Demidova N.A., Anichkov D.A. Safety of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: Analysis of the last years data. *The Clinician*. 2020;14(1–2):91–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-91-99
 13. Kroon F., Landewé R., Dougados M., van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1623–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201370
 14. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H., Listing J., Märker-Hermann E., Zeidler H., et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1616–22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201252
 15. Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):346–50. [Rumyantseva D.G., Dubinina T.V., Erdes Sh.F. Impact of the frequency of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiographic progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):346–50. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-346-350
 16. Буралкина Н.А., Каткова А.С., Киселева И.А. Дисменорея: патогенетическое обоснование фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2018;7:23–6. [Buralkina N.A., Katkova A.S., Kiseleva I.A. Dysmenorrhea: Pathogenetic justification of pharmacotherapy. *Medical Council*. 2018;7:23–6. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-23-26
 17. Debski R., Niemiec T., Mazurek M., Debska M. Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhea — protocol DOROTA. *Ginekol. Pol*. 2007;78(12):933–8.
 18. Marjoribanks J., Ayeleke R.O., Farquhar C., Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3
 19. Feng X., Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918770320. DOI: 10.1177/1744806918770320
 20. Nie W., Xu P., Hao C., Chen Y., Yin Y., Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(19):e19881. DOI: 10.1097/MD.00000000000019881
 21. Mowafi H.A., Elmakarim E.A., Ismail S., Al-Mahdy M., El-Saflani A.E., Elsaid A.S. Intravenous lornoxicam is more effective than paracetamol as a supplemental analgesic after lower abdominal surgery: A randomized controlled trial. *World J Surg*. 2012;36(9):2039–44. DOI: 10.1007/s00268-012-1649-2
 22. Попов В.В., Гильдеева Г.Н., Бутузова Д.В., Ежова Е.А., Белостоцкий А.В., Буланова Н.А. Исследование эффективности и безопасности воспроизведенного препарата лорноксикам у пациентов с острой люмбаго-алгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):42–9. [Popov V.V., Gildeeva G.N., Butuzova D.V., Ezhova E.A., Belostotskiy A.V., Bulanov N.A. A study of the efficacy and safety of lornoxicam in patients with acute sciatica. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(5):42–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202012005142
 23. Arslan M., Cicek R., Celep B., Yilmaz H., Kalender H.U. Comparison of the analgesic effects of intravenous paracetamol and lornoxicam in postoperative pain following thyroidectomies. *Agri*. 2011;23(4):160–6. DOI: 10.5505/agri.2011.82788
 24. Каратеев А.Е. Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике. *Современная ревматология*. 2020;14(1):108–17. [Karateev A.E. The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):108–17. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117
 25. Derry S., Moore R.A. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD004233. DOI: 10.1002/14651858.CD004233.pub4
 26. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., Nartey L., Wandel S., Jüni P., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: A network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0
 27. Hariforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–47. DOI: 10.18433/j3vw2f
 28. Chatterjee S., Dureja G.P., Kadhe G., Mane A., Phansalkar A.A., Sawan S., et al. Cross-sectional study for prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal cardiac and renal complications in India: Interim report. *Gastroenterology Res*. 2015;8(3–4):216–21. DOI: 10.14740/gr658w
 29. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амиджанова В.Н. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):40–5. [Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S., Amirjanova V.N. Upper gastrointestinal tract endoscopic injury in patients treated with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(4):40–5. (In Russ.)].
 30. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A., et al. Vascular and upper gas-

- gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
31. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049
 32. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. DOI: 10.1186/ar4175
 33. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T., Shimada S., Nاداتani Y., Nagami Y., et al. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion*. 2017;95(1):22–8. DOI: 10.1159/000452356
 34. Карамеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;3:6–11. [Karateev A.E., Uspenskiy Yu.P., Pakhomova I.G., Nasonov E.L. NSAID intake and esophageal pathology: Association with the main symptoms of gastroesophageal reflux disease, frequency of development and risk factors for erosive esophagitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008;3:6–11. (In Russ.)].
 35. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS Project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–46. DOI: 10.2165/11633470-000000000-00000
 36. Nam Y.H., Bresinger C.M., Bilker W.B., Leonard C.E., Kasner S.E., Grosser T., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug choice and adverse outcomes in clopidogrel users: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193800. DOI: 10.1371/journal.pone.0193800
 37. Krieger W., Korff K., Ehrlich J., Lehnhardt K., Maciocchi A., Moresino C., et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*. 2001;55(8):510–4.
 38. Карамеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нimesулида в реальной клинической практике. *РМЖ*. 2009;17(21):1466–72. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratigina E.A., Ashirova T.B. Assessment of the incidence of side effects with prolonged use of nimesulide in real clinical practice. *RMJ*. 2009;17(21):1466–72. (In Russ.)].
 39. Балабанцева А.П., Карамеев А.Е. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. *Современная ревматология*. 2018;12(4):95–100. [Bala-bantseva A.P., Karateev A.E. The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):95–100. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-95-100
 40. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284(10):1247–55. DOI: 10.1001/jama.284.10.1247
 41. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L., Levy R.A., Hanrahan P.S., Bello A.E., et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. *Am J Med*. 2006;119(3):255–66. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.054
 42. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: A randomised comparison. *Lancet*. 2006;368(9549):1771–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
 43. Goldstein J., Eisen G., Lewis B., Gralnek I.M., Zlotnick S., Fort J.G. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):133–41. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00619-6
 44. Циммерман Я.С. Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): НПВП-гастрит или НПВП-гастропатия? *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):14–21. [Zimmerman Ya.S. Gastric injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): NSAID-gastritis or NSAID-gastropathy? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(1):14–21. (In Russ.)].
 45. Scheiman J.M. NSAID-induced gastrointestinal injury a focused update for clinicians. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(1):5–10. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000432
 46. Melcarne L., Garcia-Iglesias P., Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(6):723–33. DOI: 10.1586/17474124.2016.1142872
 47. Kamada T., Satoh K., Itoh T., Ito M., Iwamoto J., Okimoto T., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(4):303–22. DOI: 10.1007/s00535-021-01769-0
 48. Tang C.L., Ye F., Liu W., Qian J., Zhang G.X. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17(4):286–96. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00942.x
 49. Chan F.K., To K.F., Wu J.C., Yung M.Y., Leung W.K., Kwok T., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: A randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9300):9–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07272-0
 50. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Заиратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
 51. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
 52. Tricco A.C., Alateeq A., Tashkandi M., Mamdani M., Al-Omran M., Straus S.E. Histamine H2-receptor antagonists for decreasing gastrointestinal harms in adults using acetylsalicylic acid: Systematic review and meta-analysis. *Open Med*. 2012;6(3):e109–17.
 53. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., Wilkinson J., Hunt R.H. Appropriate acid suppression for the man-

- agement of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*. 1992;51 Suppl 1:59–67. DOI: 10.1159/000200917
54. Miwa H., Uedo N., Watari J., Mori Y., Sakurai Y., Takanami Y., et al. Randomised clinical trial: Efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers – results from two phase 3, noninferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):240–52. DOI: 10.1111/apt.13876
 55. Mizokami Y., Oda K., Fumao N., Nishimura A., Soen S., Kawai T., et al. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: Randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut*. 2018;67(6):1042–51. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314010
 56. Koch M. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: Clinical results with misoprostol. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31(Suppl 1):S54–62.
 57. Bianchi Porro G., Lazzaroni M., Petrillo M., Manziona G., Montrone F., Caruso I. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998;30(1):43–7.
 58. Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y., Wu J.C., Ching J.Y., Hung L.C., et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: A double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007;369(9573):1621–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60749-1
 59. Agrawal N.M., Campbell D.R., Safdi M.A., Lukasik N.L., Huang B., Haber M.M. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: Results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1455–61. DOI: 10.1001/archinte.160.10.1455
 60. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepański L., Walker D.G., Barkun A., Swannell A.J., et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNI-UM) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338(11):727–34. DOI: 10.1056/NEJM199803123381105
 61. Abe K., Irie K., Nakanishi H., Suzuki H., Fujiyoshi Y. Crystal structures of the gastric proton pump. *Nature*. 2018;556(7700):214–8. DOI: 10.1038/s41586-018-0003-8
 62. Тихонов С.В., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Василенко Г.Ф., Василева М.К., Махортова С.А., и др. Новые достижения фармакологии для практической медицины при профилактике и терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(8):33–40. [Tikhonov S.V., Kareva E.N., Serebrova S.Yu., Vasilenko G.F., Vasilyeva M.K., Makhortova S.A., et al. New achievements of pharmacology for practical medicine in prevention and therapy of acid-dependent diseases. *Medical Council*. 2023;17(8):33–40. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-133
 63. Аблесимов Н.Е. Синопис химии: Справочно-учебное пособие по общей химии. Хабаровск: Изд-во ДВГУПС, 2005. [Ablesimov N.E. Synopsis of chemistry: Reference and textbook on general chemistry. Khabarovsk: DVGUPS Publ., 2005. (In Russ.)].
 64. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G., Röhs K., Weidolf L. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(6):411–26. DOI: 10.2165/00003088-200140060-00003
 65. Kaartinen T.J.K., Tornio A., Tapaninen T., Launianen T., Isoherranen N., Niemi M., et al. Effect of high-dose esomeprazole on CYP1A2, CYP2C19, and CYP3A4 activities in humans: Evidence for substantial and long-lasting inhibition of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(6):1254–64. DOI: 10.1002/cpt.1949
 66. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А., Загородникова К.А. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1β. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):34–40. [Bakulina N.V., Maev I.V., Savilova I.V., Bakulin I.G., Ilchishina T.A., Zagorodnikova K.A., et al. Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Tерапевтический архив*. 2019;91(8):34–40. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000380
 67. Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Rouby N., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1417–23. DOI: 10.1002/cpt.2015
 68. Scheiman J.M., Yeomans N.D., Talley N.J., Vakil N., Chan F.K., Tulassay Z., et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and Cox-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):701–10. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00499.x
 69. Scheiman J.M., Herlitz J., Veldhuyzen van Zanten S.J., Lanas A., Agevall S., Naucle E.C., et al. Esomeprazole for prevention and resolution of upper gastrointestinal symptoms in patients treated with low-dose acetylsalicylic acid for cardiovascular protection: The OBERON trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61(3):250–7. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31827cb626
 70. Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y., Wu J.C., Ching J.Y., Hung L.C., et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: A double blind, randomized trial. *Lancet*. 2007;369(9573):1621–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60749-1
 71. Инструкция к препарату Нексиум®. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/neksum-20051>
 72. Targownik L.E., Fisher D.A., Saini S.D. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: Expert review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1334–42. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.247
 73. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
 74. Galmiche J.P., Hatlebakk J., Attwood S., Ell C., Fiocca R., Eklund S., et al.; LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(19):1969–77. DOI: 10.1001/jama.2011.626

Сведения об авторах

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Information about the authors

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru; 195067, Saint Petersburg, Piskarevsky ave., 47. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Тихонов Сергей Викторович* — доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sergeyvt2702@gmail.com;
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Нагорнова Ксения Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kseniia.nagornova@yandex.ru;
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>

Sergey V. Tikhonov* — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: sergeyvt2702@gmail.com;

195067, Saint Petersburg, Piskarevsky ave., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Kseniia A. Nagornova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: kseniia.nagornova@yandex.ru;
195067, Saint Petersburg, Piskarevsky ave., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>

Поступила: 21.09.2024 Принята: 30.10.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 21.09.2024 Accepted: 30.10.2024 Published: 30.12.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author