

# НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ – СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

**Н.А. Шостак, А.А. Клименко**

*Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва*

**Контакты:** Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

*В статье представлены основные механизмы действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), их классификация. Рассмотрены факторы риска НПВП-гастропатии и возможности ее лечения и профилактики с позиций современной медицины.*

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, мовалис, гастропатия

## NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: CURRENT ASPECTS OF THEIR USE

**N.A. Shostak, A.A. Klimenko**

*Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow*

*The paper shows the basic mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and their classification. It considers risk factors for NSAID gastropathy and the possibilities of its treatment, prevention in the context of modern medicine.*

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, movalis, gastropathy

### Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладая противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим эффектами, нашли широкое применение при ревматических, неврологических и травматологических заболеваниях [1, 2]. Более 30 млн человек в мире ежедневно принимают НПВП, причем 40 % этих пациентов имеют возраст старше 60 лет [3, 4].

НПВП назначаются приблизительно 20 % стационарных больных, страдающих заболеваниями внутренних органов. Данная группа препаратов нашла широкое применение и для профилактики сердечно-сосудистых осложнений в качестве антиагрегантной терапии [5].

### Механизм действия НПВП

Механизмы действия НПВП рассматриваются в рамках воздействия на различные патогенетические звенья воспалительного процесса. Это и уменьшение проницаемости капилляров с ограничением экссудативных явлений, и стабилизация лизосом, которая препятствует выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомных гидролаз, оказывающих повреждающее воздействие на тканевые компоненты, и торможение выработки макроэргических фосфатов

(прежде всего аденозинтрифосфата) в процессах окислительного и гликолитического фосфорилирования. Но основной механизм терапевтического действия НПВП связан с прерыванием циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты (АК), в результате чего подавляется синтез простагландинов (ПГ) – важнейших продуктов воспаления. Он осуществляется в два этапа: окисление АК под действием циклооксигеназы (ЦОГ) и затем простагландинсинтазы.

АК находится в фосфолипидах клеточных мембран. При активации клетки стимулом, изменяющим типы и геометрическую ориентацию фосфолипидов, под действием фосфолипазы А<sub>2</sub> происходит высвобождение АК с последующим ее метаболизмом по цикло- или липооксигеназному пути (рис. 1).

В настоящее время описано 3 различных изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 является конституциональным (естественным) ферментом во многих тканях, например, регулирует синтез гомеостатических и цитопротективных ПГ в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндотелии, тромбоцитах и канальцах почек. ЦОГ-2 является естественной для костной ткани, половых желез, юкстагломерулярного аппарата почек, но продукция данного фермента увеличивается под влиянием бактериальных токсинов,

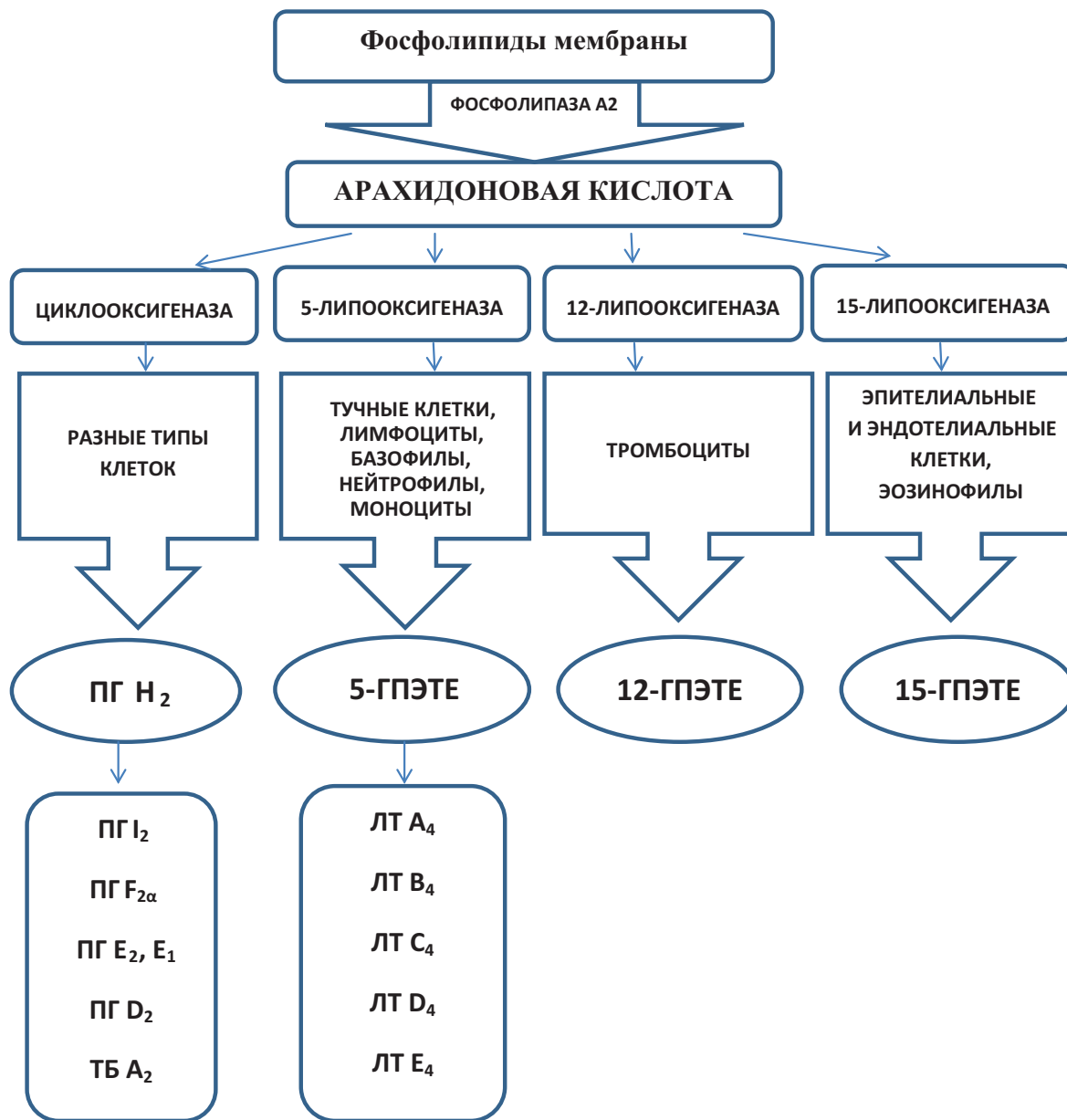


Рис. 1. Метаболизм АК. ГПЭТЕ – гидропероксиэйкозатетраеновая кислота

факторов роста, цитокинов практически во всех тканях и катализирует синтез провоспалительных ПГ, ведущих к развитию воспаления. ЦОГ-3 является ферментом нервной системы и, по-видимому, участвует в процессах регуляции температуры тела, влияя на синтез ПГ в гипоталамусе.

Из ПГ Н<sub>2</sub> под действием ПГ Е-синтазы образуется ПГ Е<sub>2</sub> и F<sub>2α</sub>, а под действием простаглицлиносинтазы – простаглицлин (ПГ I<sub>2</sub>). ПГ Е<sub>2</sub> и I<sub>2</sub> обладают наиболее широким спектром физиологического действия (табл. 1). Тромбоксансинтетаза катализирует включение атома кислорода в кольцо ПГ Н<sub>2</sub> для образования тромбоксанов (ТБ). ТБ А<sub>2</sub> синтезируется тромбоцитами и усиливает их агрегацию. Лейкотриены (ЛТ) и ги-

дропероксиэйкозатетраеновая кислота являются конечными продуктами липооксигеназного пути превращения АК. ЛТ обладают гистаминоподобным действием, включая индуцирование повышенной проницаемости сосудов и бронхоспазма, и оказывают влияние на активность лейкоцитов. ЛТ С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub> были идентифицированы как медленно реагирующие вещества анафилаксии.

Вследствие блокирования путей превращения АК основными фармакологическими эффектами НПВП являются противовоспалительный, обусловленный уменьшением проницаемости сосудистой стенки и снижением ее чувствительности к гистамину, серотонину, брадикинину, которые вызываются ПГ; жаро-

Таблица 1. Метаболиты АК и их действие

Тип метаболита	Функция
Простаглицлин (ПГ I <sub>2</sub> )	Бронхо-, вазодилатация, ингибирование агрегации тромбоцитов
ПГ D <sub>2</sub> , E <sub>2</sub> , F <sub>2α</sub> , ТБ A <sub>2</sub> , ЛТ C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	Сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ, бронхоспазм
ПГ D <sub>2</sub> и E <sub>2</sub> , ЛТ C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	Вазодилатация и повышение сосудистой проницаемости
ЛТ C <sub>4</sub> и D <sub>4</sub> , ПГ E <sub>2</sub>	Повышение секреции слизи и снижение секреции соляной кислоты в желудке
ЛТ E <sub>4</sub>	Повышение реактивности бронхов
ТБ A <sub>2</sub> , ЛТ B <sub>4</sub>	Хемотаксис и адгезия лейкоцитов
ПГ D <sub>2</sub> , E <sub>2</sub> , I <sub>2</sub> , ЛТ B <sub>4</sub>	Подавление секреторной и пролиферативной активности лимфоцитов
ТБ A <sub>2</sub>	Повышение агрегации и активация тромбоцитов

понижающий (из-за снижения чувствительности гипоталамических центров к действию пирогенных веществ); анальгетический, формирующийся вследствие увеличения порога болевой чувствительности ноцицепторов.

**Классификация НПВП**

Группа НПВП включает различные по химической структуре препараты: производные салициловой, уксусной, пропионовой и др. кислот, которые имеют ряд общих свойств (табл. 2). Также условно НПВП делят на короткоживущие (период полураспада < 6 ч) и длительноживущие (период полураспада > 6 ч).

На основании способности блокирования различных форм ЦОГ базируется современная классификация НПВП (табл. 3). А сопоставление ингибирующей

активности препарата по отношению к ЦОГ-2 и ЦОГ-1 позволяет судить о его потенциальной токсичности.

Традиционные НПВП способны блокировать и ЦОГ-1, и ЦОГ-2 (неселективные ингибиторы ЦОГ). За счет сильного ингибирующего действия по отношению к ЦОГ-1 они проявляют ряд выраженных нежелательных эффектов, наиболее распространенные среди которых – гастроэнтерологические побочные реакции. Это обусловило необходимость синтеза средств с селективным воздействием на ЦОГ-2. Данные клинических исследований подтвердили предположение о меньшей гастроинтестинальной токсичности селективных ингибиторов ЦОГ-2: применение препаратов данной группы значительно снизило частоту гастропатий, хотя и не устранило полностью риск их развития.

Таблица 2. Классификация основных НПВП в соответствии с химической структурой препарата

Группы	Основные подгруппы	Некоторые представители
Производные кислот	Салициловая кислота	Ацетилсалициловая кислота
	Уксусная кислота	Диклофенак Кеторолак триметамин Индометацин Ацеклофенак
	Пропионовая кислота	Ибупрофен Кетопрофен Напроксен
	Производные пиразолона	Фенилбутазон Оксифенилбутазон Метамизол
	Оксиакам	Пироксикам Мелоксикам Лорноксикам
Некислотные соединения	Производные сульфанилида	Нимесулид
	Коксибы	Целекоксиб Эторикоксиб

Таблица 3. Классификация НПВП

Группы НПВП	Основные представители
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Большинство НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и др.)
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб
Ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол

### НПВП-гастропатия

С 1986 г. повреждающее действие НПВП на слизистую оболочку (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) стали обозначать термином «НПВП-гастропатия», предложенным S.H. Roth et al., которые установили, что у 68 % больных, систематически принимающих НПВП не менее 6 нед, при эндоскопии обнаруживаются геморрагии и эрозии на СО желудка, а у 15 % – язвы [6–8]. НПВП-гастропатия была определена S.H. Roth как наиболее важный побочный эффект применения НПВП, включающий широкий спектр клинических проявлений диспепсии, появление желудочных и дуоденальных эрозий/язв и их осложнений (кровотечений и перфораций) [8].

Термин «НПВП-гастропатия» предложен для обозначения эндоскопически видимых повреждений СО верхних отделов (ВО) ЖКТ, поскольку они имеют ряд отличий от классической пептической язвы [8, 9]. В понятие НПВП-гастропатии включаются гастритоподобные изменения, эрозии и язвы, объединенные общим патогенезом. Наиболее часто выявляются изменения антрального отдела желудка, реже луковицы ДПК [10]. Однако НПВП могут поражать любой отдел пищеварительного тракта – от пищевода до прямой кишки, поэтому следует понимать, что термин «НПВП-гастропатия» служит объединяющим поняти-

ем для описания изменений не только желудка, но и пищевода и ДПК [11].

Поражения ВО ЖКТ, индуцированные приемом НПВП, подразделяют на несколько основных форм: 1) субъективные – тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запоры, изжога, боли в эпигастральной области; 2) объективные, выявляемые при помощи эзофагогастроуденоскопического исследования (ЭГДС), – язвы и эрозии; 3) тяжелые осложнения – перфорации, кровотечения [12].

В настоящее время принято использовать модифицированную шкалу F.L. Lanza для описания выявляемых при ЭГДС изменений пищевода, желудка и ДПК в результате приема НПВП, где эрозиями считают любые повреждения СО ВО ЖКТ без глубины, а язвами – повреждения СО > 3 мм в диаметре и с видимой глубиной [13, 14]. Согласно этой классификации, выделяют 5 степеней поражения пищевода и 7 – желудка и ДПК (табл. 4) [13].

Морфологическая картина НПВП-гастропатии обычно характеризуется эозинофильной инфильтрацией стенки слизистой оболочки. Нейтрофильная инфильтрация, как правило, незначительная и наблюдается только в 30 % случаев. Отмечаются фовеолярная гиперплазия, увеличение гладкомышечных клеток в собственной пластинке, однако чувствительность этих признаков

Таблица 4. Градация степеней поражения СО ВО ЖКТ по тесту Lanza

Локализация	Степень поражения
СО пищевода	0 – нормальная слизистая; 1 – эритема, гиперемия, рыхлость слизистой; 2 – поверхностные эрозии, покрывающие < 10 % поверхности плоскоклеточной СО пищевода в пределах 5 см ее дистального отдела; 3 – поверхностные эрозии с изъязвлением, покрывающие от 10 до 50 % поверхности плоскоклеточной СО пищевода в пределах 5 см ее дистального отдела; 4 – глубокое изъязвление в любом отделе пищевода либо сливная эрозия, покрывающая > 50 % поверхности плоскоклеточной СО пищевода в пределах 5 см ее дистального отдела
СО желудка и ДПК	0 – нормальная слизистая; 1 – 1–10 петехий; 2 – > 10 петехий; 3 – 1–5 эрозий; 4 – 6–10 эрозий; 5 – 11–25 эрозий; 6 – > 25 эрозий; 7 – язва

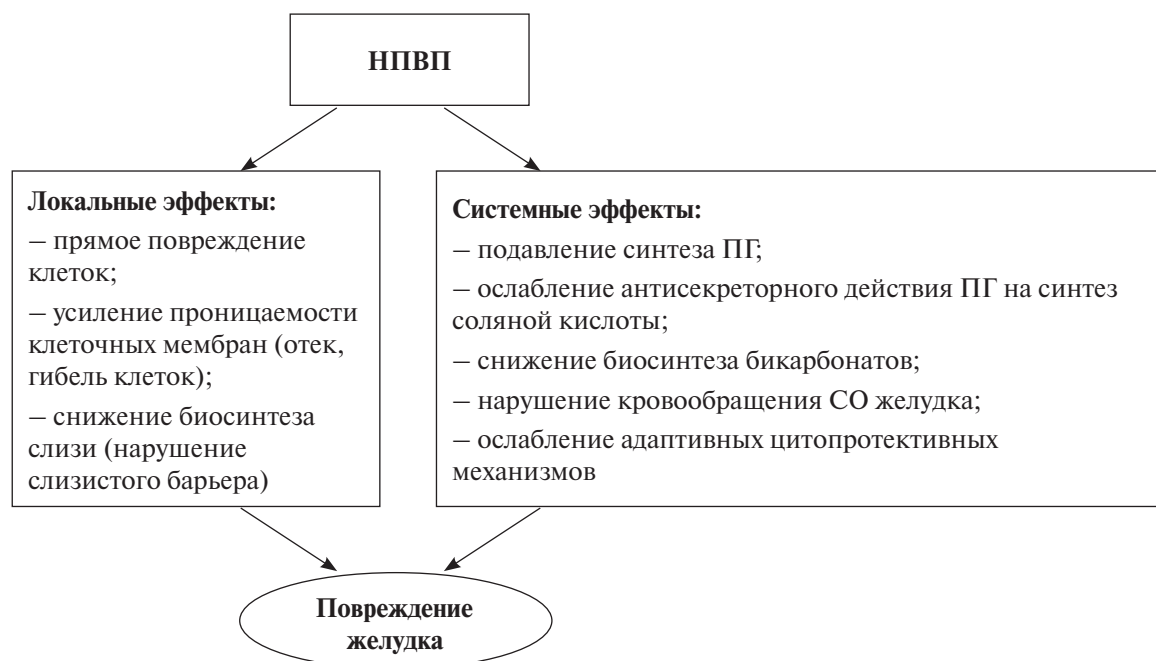


Рис. 2. Основные патогенетические механизмы НПВП-индуцированной гастропатии

< 50 %. Усиленная пролиферация при НПВП-гастропатии отсутствует, что связывают с высокой частотой инфицированности *Helicobacter pylori* [7].

НПВП оказывают многостороннее повреждающее действие на СО ВО ЖКТ: уменьшают выработку желудочной слизи и бикарбонатов, снижают кровоток в СО желудка, образование глутатиона, способствуют повышению выработки соляной кислоты и пепсиногена, вызывают локальное повреждение СО желудка и ДПК, стимулируют апоптоз эпителиальных клеток, увеличивают образование свободных радикалов, фактора некроза опухоли и хемотаксис нейтрофилов, влияют на внутриклеточное содержание кальция, разобщают окислительное фосфорилирование (рис. 2) [15, 16]. Таким образом, под влиянием НПВП равновесие между факторами защиты и агрессии сдвигается в пользу последних.

Несмотря на несомненную ulcerогенную активность НПВП, очевидно, что осложнения со стороны ЖКТ не являются закономерным следствием их назначения. Поэтому одна из важнейших практических проблем безопасного применения НПВП – оценка факторов, ассоциирующихся с риском развития этой патологии у конкретных пациентов.

Большую роль в возникновении НПВП-гастропатии играют следующие факторы риска: возраст старше 65 лет, патология ЖКТ в анамнезе, тяжелые сопутствующие заболевания (сердечная (высоких степеней), печеночная и почечная недостаточность), прием высоких доз НПВП, сочетанный прием НПВП и глюкокортикостероидов, низких доз ацетилсалициловой кислоты, метотрексата, циклоспорина А, антикоагулянтов и др. [17, 18].

НПВП различаются между собой по способности вызывать желудочно-кишечные кровотечения и другие осложнения со стороны ЖКТ [17–19]. Одной из последних опубликованных работ по оценке гастроинтестинальных осложнений при приеме НПВП стало открытое рандомизированное исследование, в ходе которого проводилось сравнение безопасности селективного НПВП (целекоксиб; 4035 больных остеоартрозом) и различных неселективных НПВП (мелоксикам – 38 %, напроксен – 17 %, диклофенак – 15 % и др. у 4032 больных остеоартрозом) [20]. Согласно полученным данным, клинически значимая патология ЖКТ составила 1,3 % при использовании коксиба и 2,4 % при приеме традиционных НПВП соответственно (6,7 % при приеме индометацина, 3,3 % – диклофенака, 2,8 % – этодолака, 2,7 % – напроксена, 2,7 % – пироксикама, 2,2 % – мелоксикама, 1,4 % – набуметона и 1,4 % – ибупрофена). Однако приходится помнить о проблеме повышенного кардиоваскулярного риска при назначении коксибов, что важно учитывать у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

#### Профилактика и лечение НПВП-гастропатии

Лечение НПВП-гастропатии представляет собой трудную задачу, поскольку полная отмена НПВП без назначения противоязвенной терапии не приводит к заживлению язв и эрозий в течение ближайших 1–3 мес.

**Алгоритм ведения больного**, которому необходимо назначить НПВП, складывается из следующих пунктов:

- 1) оценка риска НПВП-гастропатии;

2) ЭГДС с оценкой состояния СО ВО ЖКТ, клинический анализ крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты);

3) назначение НПВП и профилактической терапии гастропатии в соответствии с индивидуальным риском осложнений;

4) контрольная ЭГДС через 3 мес от начала приема НПВП;

5) контроль симптомов гастропатии, возможной скрытой кровопотери (гемоглобин, гематокрит, анализ кала на скрытую кровь, уровень артериального давления, проведение ортостатической пробы и т.д.);

6) своевременное лечение НПВП-гастропатии.

Согласно рекомендациям American College of Gastroenterology (2009) по предотвращению осложнений гастропатии, индуцированной НПВП, по степени риска токсического воздействия НПВП на пищеварительный тракт всех пациентов можно разделить на 3 группы (табл. 5) [21].

Пациентам, входящим в группу высокого риска, от приема НПВП лучше воздержаться [22]. В случае абсолютных показаний к назначению этой группы лекарственных средств целесообразно использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 одновременно с ингибиторами протонной помпы (ИПП) или мизопростолом [23].

Препаратом выбора из селективных ингибиторов ЦОГ-2 может стать Мелоксикам (Мовалис) компании Boehringer Ingelheim, обладающий высокой противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей активностью, а также значительным уровнем безопасности. Препарат не влияет на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения, что объясняет его улучшенный профиль кардиоваскулярной безопасности. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 5–6 ч после приема одной дозы препарата, период полувыведения Мовалиса составляет 20 ч, концентрация в синовиальной жидкости составляет 40–50 % концентрации в плазме крови [24].

Клиническая эффективность изучена более чем в 230 клинических исследованиях, в которых принимали участие более 30 тыс. пациентов [25–27].

Международный и российский опыт изучения Мовалиса показал его высокую эффективность при остеоартрозе, в том числе спондилоартрозе, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите, при низком числе побочных реакций. Учитывая низкий уровень побочных реакций, Мовалис рекомендуется назначать пациентам с умеренным и даже высоким риском (при необходимости) НПВП-гастропатии.

Существуют таблетированная и инъекционная для внутримышечных (в/м) введений формы препарата. Мелоксикам в таблетках может иметь как 7,5 мг, так и 15 мг активного вещества. Препарат следует принимать один раз в сутки, запивая небольшим количеством воды, лучше газированной, после еды. Начинать терапию следует с дозы 7,5 мг в день. Клинический эффект следует оценивать только после регулярного использования данного лекарственного средства как минимум в течение 3 и более дней, после этого можно увеличить дозу до 15 мг в сутки.

Для быстрого достижения обезболивающего эффекта была разработана инъекционная форма Мелоксикама, которая содержит 15 мг действующего вещества и назначается один раз в сутки. Разработана и широко применяется ступенчатая терапия Мовалисом: 3 дня подряд используется инъекционная форма препарата 15 мг в/м, после чего осуществляется переход на таблетированную форму в дозе 7,5–15 мг.

Сравнение в/м и перорального применения Мовалиса в общей сложности у 68 здоровых добровольцев и более чем у 800 пациентов, страдающих артритом, спондилоартрозом, показало, что при острых воспалительных ревматических заболеваниях действие Мелоксикама при в/м введении начинается быстрее по сравнению с приемом внутрь [28].

Новым шагом в использовании Мовалиса служит появление препарата в суспензии для приема внутрь [29, 30]. Суспензия – жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсионную систему, в которой относительно крупные твердые частицы Мовалиса находятся во взвешенном состоянии в дисперсионной среде. Применение препарата в суспензии дает возможность получить большую суммарную поверх-

Таблица 5. Оценка степени риска НПВП-гастропатии

Степень риска	Факторы риска
Высокий риск	В анамнезе имеется осложненная язва, особенно недавняя; > 2 факторов риска
Умеренный риск	Наличие 1–2 факторов риска: возраст старше 65 лет; высокая доза НПВП; в анамнезе имеется неосложненная язва; одновременный прием ацетилсалициловой кислоты (в том числе в низких дозах), кортикостероидов или антикоагулянтов
Низкий риск	Отсутствие факторов риска

Таблица 6. Применение препарата Мовалис в суспензии для приема внутрь

Категория пациентов	Цель назначения/клинические ситуации	Дозы
Взрослые	Остеоартроз	7,5 мг (1 мерная ложка), максимально 15 мг (2 мерные ложки) 1 раз в день
	Ревматоидный артрит	15 мг (2 мерные ложки) 1 раз в день
	Анкилозирующий спондилоартрит	15 мг (2 мерные ложки) 1 раз в день
	При высоком риске побочных реакций, у пациентов на хроническом гемодиализе	Максимальная суточная доза 7,5 мг (1 мерная ложка)
Подростки	Ювенильный ревматоидный артрит	Доза рассчитывается на вес пациента – 0,25 мг/кг
Дети (младше 12 лет)	Ювенильный ревматоидный артрит	12 кг – 1 мл (1,5 мг Мовалиса)
		24 кг – 2 мл (3 мг Мовалиса) 36 кг – 3 мл (4,5 мг Мовалиса) 48 кг – 4 мл (6 мг Мовалиса) ≥ 60 кг – 5 мл (7,5 мг Мовалиса) – максимальная доза!

ность твердой фазы и обеспечить тем самым лучший терапевтический эффект.

Мовалис хорошо всасывается из ЖКТ, о чем свидетельствует высокая биодоступность (89 %) после приема препарата внутрь. Одновременный прием пищи не изменяет всасывание. При использовании препарата внутрь (в дозах 7,5 и 15 мг) его концентрации пропорциональны дозам. Устойчивое состояние фармакокинетики достигается в пределах 3–5 дней. Концентрации препарата после постоянного приема препарата в течение периода, превышающего 6 мес, сходны с теми концентрациями, которые отмечаются после первого достижения устойчивого состояния фармакокинетики.

Мовалис в суспензии для приема внутрь хорошо проникает в синовиальную жидкость, что особенно важно при лечении воспалительных артропатий (ан-

килозирующего спондилоартрита, ревматоидного артрита, а также и остеоартрита).

Препарат почти полностью метаболизируется с образованием 4 неактивных в фармакологическом отношении производных [29]. Основной метаболит – 5'-карбоксимелоксикам (60 % от величины дозы) – образуется путем окисления промежуточного (5'-гидроксиметилмелоксикам), который также экскретируется, но в меньшей степени (9 % от величины дозы). Исследования *in vitro* показали, что в данном метаболическом превращении важную роль играет CYP2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP3A4. В образовании двух других метаболитов (составляющих соответственно 16 и 4 % величины дозы препарата) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьируется. Средний период полувыведения Мелоксикама из организма составляет 20 ч, выведение препарата происходит в равной степени с калом и мочой.

Препарат принимается один раз в сутки, максимальная доза составляет 15 мг (2 мерные ложки). Доза рассчитывается в зависимости от возрастной группы пациентов и цели назначения (табл. 6). Однако следует отметить, что препарат не назначается детям младше 2 лет.

При приеме Мовалиса в суспензии максимальная концентрация в плазме крови наступает через 2 ч (при использовании инъекционной формы  $C_{max}$  – 1 ч, пероральной формы – 6 ч), т.е. в арсенале врача появился новый и быстрый пероральный НПВП.

G. Hanft et al. проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы при участии 286 пациентов с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов с исходной интенсивностью боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) не менее 35 мм [30]. В работе оценивалась эффективность, безопасность и переносимость Мовалиса в суспензии (144 человека) в срав-

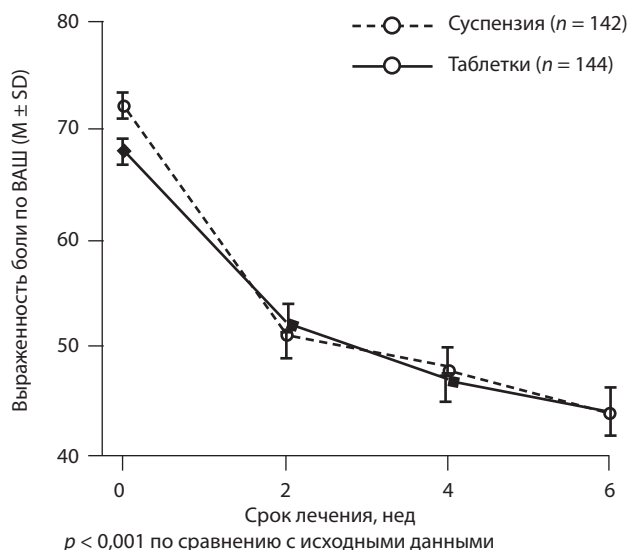


Рис. 3. Сравнительная характеристика влияния Мовалиса в суспензии и таблетках на выраженность болевого синдрома (по [30], с изменениями)

нении с таблетированной формой препарата (142 человека). Исходные значения выраженности боли в пораженных суставах по ВАШ составляли 72 и 68 мм соответственно.

Значительное снижение боли при приеме суспензии и таблеток препарата Мовалис было достигнуто в течение первых 2 нед (рис. 3) [30]. К 6 нед боль по среднему значению выраженности по ВАШ составила 27 мм для суспензии и 25 мм для таблеток (для обеих групп  $p < 0,0001$  в сравнении с исходными значениями).

В обеих группах было достигнуто снижение боли в покое и активности заболевания по оценке исследователей и пациентов, переносимость препарата была оценена как «хорошая»/«удовлетворительная» в 89 % в группе суспензии и в 90 % в группе таблеток.

Таким образом, у пациентов высокого и умеренного риска НПВП-гастропатии открывается возможность использования и новых форм селективных НПВП, таких как Мовалис в суспензии для перорального применения [29, 30].

Пациентам из группы умеренного риска гастропатии также рекомендованы селективные ингибиторы ЦОГ-2 или неселективные НПВП одновременно с ИПП либо мизопростолом [31]. При отсутствии факторов риска в профилактических назначениях необходимости нет [22, 32].

Выявляемая инфицированность СО ВО ЖКТ *Helicobacter pylori* является независимым и дополнительным фактором риска, который рекомендуется рассматривать отдельно. Эрадикация снижает риск развития осложненных или неосложненных язв желудка и ДПК у пациентов, принимающих НПВП или аспиринов в низких дозах. Особенно необходима эрадикационная терапия перед началом назначения НПВП при наличии у пациента язвенного анамнеза.

У пациентов, ранее не принимавших НПВП, эрадикация *Helicobacter pylori* имеет очевидные преимущества. И наоборот, при длительном приеме НПВП

отчетливых преимуществ эрадикации *Helicobacter pylori* нет. При этом метаанализ показал, что эрадикация *Helicobacter pylori* менее эффективна для профилактики НПВП-ассоциированных язв, чем поддерживающая терапия ИПП. Для подтверждения безопасности НПВП, селективно ингибирующих ЦОГ-2, необходимы дальнейшие исследования. При приеме аспирина (даже в низких дозах) эрадикация *Helicobacter pylori* может предотвратить поражение желудка, ее следует проводить у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе. У таких пациентов после успешного лечения *Helicobacter pylori* остаточный риск язвенного кровотечения крайне низок [22, 33–36].

В случае развития НПВП-гастропатии в сочетании с инфицированностью *Helicobacter pylori* применяются следующие схемы лечения: ИПП + кларитромицин + метронидазол или ИПП + кларитромицин + амоксициллин, которые эквивалентны по эффективности. В случае неэффективности схемы, содержащей ИПП и кларитромицин, рекомендуется назначение либо 4-компонентной схемы с висмутом, либо 3-компонентной схемы с левофлоксацином. В качестве неинвазивных методов подтверждения эффективности эрадикационной терапии рекомендуются уреазный дыхательный и утвержденный лабораторный фекальный антигенный тесты с моноклональными антителами. Серологические тесты для этой цели не используются.

### Заключение

НПВП являются наиболее широко используемой группой лекарственных средств в любых возрастных группах. Особенностью современных НПВП является существование многообразия лекарственных форм (таблеток, суспензий), в том числе для местного применения в виде мазей, гелей, спреев, а также свечей и препаратов для парентерального введения. Однако их назначение требует большого внимания и знаний от врача, чтобы среди многих препаратов индивидуально подобрать эффективное и безопасное средство.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Hawkey C.J., Cullen D.J., Greenwood D.C. et al. Prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in general practice: Determinants and consequences. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(2):293–8.
- National Health Service National Prescribing Centre. Cardiovascular and Gastrointestinal safety of NSAIDs. MeReC Extra Issue No. 30, 2007. Available from: [http://www.npc.co.uk/merec/pain/musculo/resources/merec\\_extra\\_no30.pdf](http://www.npc.co.uk/merec/pain/musculo/resources/merec_extra_no30.pdf).
- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
- Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(11):1–278, iii.
- Lazzaroni M., Bianchi Porro G. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and *Helicobacter pylori*: the search for an improbable Consensus. *Am J Med* 2001;110(1A):50–4S.
- Roth S.H. NSAID gastropathy. A new understanding. *Arch Intern Med* 1996;156(15):1623–8.
- Roth S.H., Bennett R.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Recognition and response. *Arch Intern Med* 1987;147(12):2093–100.
- Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. We started it – can we stop it? *Arch Intern Med* 1986;146(10):1075–76.



9. Savarino V., Mela G.S., Zentilin P. et al. Effect of one-month treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on gastric pH of rheumatoid arthritis patients. *Dig Dis Sci* 1998;43(3):459–63.
10. Larkai E.N., Smith J.L., Lidsky M.D., Graham D.Y. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritis patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987;82(11):1153–8.
11. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 2000;(4):15–7.
12. Барашков В.Т., Сергеев П.В. Осложненные гастродуоденальные язвы у ревматологических больных. *Вестн хир* 1998;(4):28–31.
13. Lanza F.L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93(11):2037–46.
14. Lanza F.L. A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers receiving aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;163:24–31.
15. Муравьев Ю.В., Алексеева А.В., Цапина Т.Н. Всегда ли терапия «безопасными» НПВП безопасна для слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта? *Рос гастроэнтерол журн* 2002;(2):18–20.
16. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Корешков Г.Г. НПВП-индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции. *Науч-практ ревматол* 2003;(5):76–8.
17. Hansen J.M., Hallas J., Lauritsen J.M., Bytzer P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;31(2):126–30.
18. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова Л.П. Клинико-инструментальная характеристика желудочно-кишечных кровотечений, обусловленных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Экспер и клин гастроэнтерол* 2003;(6):91–4.
19. Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119(2):521–35.
20. Cryer B., Li C., Simon L.S. et al. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108(3):392–400.
21. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R.; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(5):481–96.
22. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61(5):646–64.
23. Lai K.C., Lam S.K., Chu K.M. et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346(26):2033–8.
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис в таблетках. <http://medi.ru/doc/2507.htm>.
25. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999;107(6A):48S–54S.
26. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117(2):100–6.
27. Rinder H.M., Tracey J.B., Souhrada M. et al. Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2002;42(8):881–6.
28. Euller-Ziegler L., Vélicitat P., Bluhmki E. et al. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm Res* 2001;50 Suppl 1:S5–9.
29. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис®, суспензия для приема внутрь, РУ: ЛС-001185. [http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View.aspx?idReg=26226&t=f00ffc17-05a2-4610-938c-b2b1236d641b](http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=26226&t=f00ffc17-05a2-4610-938c-b2b1236d641b).
30. Hanft G., Türk D., Scheuerer S., Sigmund R. Meloxicam oral suspension: a treatment alternative to solid meloxicam formulations. *Inflamm Res* 2001;50 Suppl 1:S35–7.
31. Sugano K., Kinoshita Y., Miwa H. et al. Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20 mg in Japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMC Gastroenterol* 2013;13:54.
32. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728–38.
33. Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14–22.
34. Chan F.K., Sung J.J., Chung S.C. et al. Randomized trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975–9.
35. Chan F.K., To K.F., Wu J.C. 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.
36. de Leest H.T., Steen K.S., Lems W.F. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007;12(5):477–85.