



Керівні рекомендації з ведення пацієнтів із гастропатією, спричиненою нестероїдними протизапальними препаратами (Міжнародний консенсус «ICON-G»)

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) щороку застосовують понад 30 млн людей в усьому світі. НПЗП набули великого поширення завдяки доступності: препарати цього класу відпускають як за рецептом, так і без нього. Незважаючи на доведену ефективність НПЗП при лікуванні болю, підвищеної температури і запалення, часто їх застосування пов'язано з деякими несприятливими побічними ефектами.

НПЗП асоціюються з нирковими (затримка рідини, гіперкаліємія, вторинна гіпертензія) і кардіоваскулярними небажаними явищами (судинні події, гіпертензія), проте основними побічними ефектами під час прийому НПЗП є ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які охоплюють гастрит, гастропатію, виразки, перфорації, а також ентеропатію. Дослідження, проведене у Данії, показало збільшення частоти НПЗП-асоційованих пептичних виразок із 39% у 1993 р. до 53% у 2002 р. В Індії розповсюдженість гастроінтестинальних ускладнень, пов'язаних із прийомом НПЗП, у 2014 р. становила 30%. Летальність від кровотечі чи перфорації у верхніх відділах ШКТ, асоційована із застосуванням НПЗП, становить 20%. Крім того, гастроінтестинальні виразки розвиваються приблизно у 10% пацієнтів, які приймають ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в низьких дозах.

НПЗП-індукована гастропатія розвивається при прийомі НПЗП у дозі, яка пригнічує вироблення простагландинів і посилює перистальтику шлунка, викликаючи збільшення проникності слизової оболонки, інфільтрацію нейтрофілами й утворення вільних радикалів, що в кінцевому підсумку призводить до ураження шлунка. Такі фактори ризику, як похилий вік, наявність супутніх захворювань (наприклад, виразкової хвороби, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), стриктури стравоходу, системного склерозу з ураженням стравоходу і шлунка, цирозу печінки, захворювань серцево-судинної системи), тривале застосування НПЗП, інфекція *Helicobacter pylori*, куріння і хронічний алкоголізм, а також застосовувані одночасно з НПЗП лікарські препарати, підвищують імовірність розвитку НПЗП-індукованої гастропатії.

НПЗП залишаються препаратами першої лінії для лікування болю і запалення, зокрема у пацієнтів з остеоартритом, тому повністю відмовитися від їх застосування на практиці складно, особливо у пацієнтів із хронічними захворюваннями кістково-м'язової системи. Через це клініцисти повинні виявляти обережність при призначенні НПЗП для забезпечення максимальних переваг лікування та мінімізації побічних ефектів. Будь-який медичний працівник, зокрема лікар загальної практики, може істотно знизити ризик розвитку НПЗП-індукованої гастропатії за умови оцінки стану пацієнтів і виявлення факторів ризику ще до призначення НПЗП, рекомендації пацієнтам не застосовувати додаткових безрецептурних НПЗП, призначення

селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) як препаратів першої лінії і застосування комбінованої терапії з гастропротекторним засобом.

На сьогодні є декілька міжнародних і регіональних настанов, якими користуються лікарі при веденні ускладнень з боку ШКТ, викликаних застосуванням НПЗП. Однак жодна з настанов не приділяє особливої уваги веденню НПЗП-індукованої гастропатії. Це свідчить про потребу розроблення специфічних клінічних настанов для лікарів загальної практики з лікування НПЗП-індукованої гастропатії, особливо для країн, що розвиваються. У цій статті представлені практичні рекомендації, призначені передусім лікарям первинної ланки, щодо профілактики, ранньої діагностики та лікування НПЗП-індукованої гастропатії, сформовані під час консенсусної наради у м. Дубаї (ОАЕ) 3 грудня 2016 р.

МЕТА

Метою консенсусної наради було виявити досягнення в галузі ведення захворювання та можливості щодо профілактики і лікування НПЗП-індукованої гастропатії у дев'яти країнах. Ціллю було розроблення розширеної клінічної настанови з профілактики та лікування НПЗП-індукованої гастропатії на основі наявних літературних даних, даних із реальної практики і практичних підходів, ґрунтованих на доказах.

Нарада відбулася 3 грудня 2016 р. в рамках Міжнародного конгресу фахівців із захворювань ШКТ *Gastrosphere 2.0* спільно з міжнародною організацією «Ініціатива щодо здорового шлунка» – *Healthy Stomach Initiative (HSI)*. Комітет експертів із дев'яти країн дістав назву «Група ICON-G». Експерти-представники запропонували рекомендації для лікарів первинної ланки та інтерністів щодо профілактики, виявлення і лікування НПЗП-індукованої гастропатії.

МЕТОДИ

Для розроблення консенсусних рекомендацій використали модифікований дельфійський протокол (рис.). Проведено літературний пошук доказової бази, рекомендації створено шляхом поєднання наукових доказів з підходом експертного консенсусу.

Розробляли рекомендації, використовуючи всебічний методологічний підхід і прозорість у звітуванні.

Процес мав дві фази. Перша фаза передбачала онлайн-опитування та літературний пошук. Онлайн-опитування (на онлайн-платформі *surveymonkey.com*) містило 20 запитань для визначення поточної клінічної практики у дев'яти країнах. Отримані відповіді використали для оцінки браку знань та практик у кожній із країн.

Електронний літературний пошук провадили в базах *Pubmed* і *MedLINE*. Пошукову стратегію розроблено з комбінуванням заголовків медичних тем (*MeSH*) і вільнотекстових ключових слів з використанням логічних зв'язок «OR» та «AND». Було використано наступні ключові слова: «*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*», «*NSAIDs*», «*gastropathy*», «*gastritis*», «*ulcers*», «*gastric bleeding*», «*gastric complications*» і «*gastroprotective agents*».

Відповідні дані з опублікованих клінічних досліджень, описових оглядів, системних оглядів та метааналізів дібрано протягом вересня 2016 р. Додаткових фільтрів пошуку не використовували.

Проведено розширений ручний пошук літературних джерел, отримано відповідні публікації.

На другому етапі сформували Комітет ICON-G, що складався з голови та дванадцяти експертів-гастроентерологів з Індії, Росії, Румунії, України, Південної Африки, Казахстану, Білорусі, Узбекистану та М'янми, зі знаннями та досвідом ведення НПЗП-індукованих гастропатій.

Попередньо всім учасникам панельного обговорення передано проект, що відбиває мету керівних рекомендацій, цільову популяцію пацієнтів та клінічні результати, які становлять інтерес, основні особливості систематичного огляду літератури, а також запропоновано графік завершення керівних рекомендацій. 1 грудня 2016 р. в Дубаї (ОАЕ) під головуванням професора Річарда Ханта відбулася консультативна нарада з Комітетом ICON-G для обговорення та визначення процесу напрацювання консенсусних керівних рекомендацій.

3 грудня 2016 р. члени Групи з розроблення Консенсусу (тобто члени Комітету ICON-G разом з делегатами, присутніми на Міжнародному конгресі експертів з гастроентерології) обговорили та оцінили свою згоду щодо кожної з рекомендацій за шкалою Лікерта з чотирьох пунктів.

Кожна рекомендація підлягала відкритому обговоренню з подальшим голосуванням. Приблизно 60% експертів становили гастроентерологи, 40% – лікарі загальної практики. Силу погодження для кожної рекомендації визначали так:

- сильний консенсус: $\geq 90\%$ експертів оцінили рекомендацію як «повністю згоден» і/або «згоден»;
- консенсус: $\geq 80\%$ і $< 90\%$ експертів оцінили рекомендацію як «повністю згоден» і/або «згоден»;
- немає консенсусу: $< 80\%$ експертів оцінили рекомендацію як «повністю згоден» і/або «згоден».

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Практична рекомендація 1

Застосування НПЗП пов'язане з високим ризиком розвитку гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 76%, «згоден» – 24%).

Обґрунтування

Дослідження свідчать, що НПЗП асоціюються з гастропатією незалежно від тривалості застосування.

Згідно з результатами найбільшого європейського проспективного дослідження в умовах реальної клінічної практики, у пацієнтів з ревматологічними захворюваннями, які отримували НПЗП ($n=4144$), підвищений ризик з боку ШКТ був пов'язаний з похилим віком (60 років і старші), виразковою хворобою або супутньою терапією (кортикостероїди, антикоагулянти) в анамнезі. Дослідження показало, що прийом НПЗП асоційований з виникненням неускладнених уражень ШКТ у 18,5 випадку на 100 пацієнто-років, а ускладнених уражень ШКТ – 0,7 на 100 пацієнто-років. Протягом середнього періоду спостереження 6 міс ураження верхніх відділів ШКТ траплялися значно частіше (12%), ніж ураження нижніх відділів ШКТ (1%).

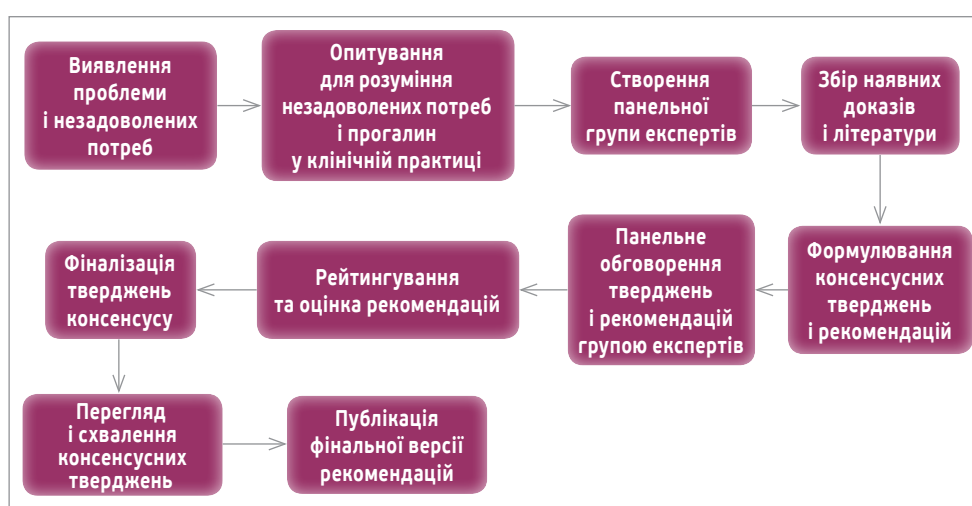


Рис. Модифікований дельфійський протокол для розроблення консенсусу

Продовження на стор. 58.

Керівні рекомендації з ведення пацієнтів із застропатією, спричиненою нестероїдними протизапальними препаратами (Міжнародний консенсус «ICON-6»)

Продовження. Початок на стор. 57.

Систематичний огляд (n=19841) показав, що ризик розвитку тяжких НПЗП-асоційованих гастроінтестинальних уражень є практично однаковим із плином часу. За результатами великої серії патолого-анатомічних досліджень, у пацієнтів, які отримували НПЗП, визначали дещо вищу частоту неспецифічних виразок тонкої кишки в разі тривалого застосування НПЗП і дещо вищу частоту виразок шлунка в разі короткочасного призначення НПЗП.

Згідно з результатами дослідження типу «випадок-контроль», у пацієнтів, які приймали НПЗП на той час, ризик розвитку серйозних ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ був у 3,7 разу вищим (95% довірчий інтервал, ДІ 3,1-4,3), а у пацієнтів, що приймали селективні інгібітори ЦОГ-2, ризик був вищим у 2,6 разу (95% ДІ 1,9-3,6) порівняно з пацієнтами, котрі не приймали НПЗП. Це дослідження також показало, що довгостроковий і короткостроковий прийом НПЗП пов'язано зі схожим ризиком ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ.

Аналогічні дані здобуто в декількох метааналізах: відносний ризик (ВР) розвитку серйозних ускладнень з боку ШКТ у пацієнтів, що приймають НПЗП, був у 3-4 рази вищим порівняно з пацієнтами, котрі не приймають НПЗП, незалежно від тривалості застосування.

Згідно з результатами багатоцентрового клінічного дослідження (n=187), у пацієнтів, що приймають АСК у низьких дозах протягом тривалого часу, спостережено підвищення частоти розвитку виразок (10,7%) і ерозій (63,1%). За результатами 3-місячного спостереження (n=113), частота виникнення виразки становила 7,1%, а частота виникнення ерозії – 60,2%, тобто виразка ШКТ розвивалася в 1 з 10 пацієнтів, що приймали АСК у низьких дозах. Метааналіз (n=66 000), виконаний для оцінки частоти виникнення шлунково-кишкових кровотеч, пов'язаних із тривалим прийомом АСК, показав, що довгострокову терапію АСК (≥12 міс) пов'язано з істотним підвищенням частоти виникнення шлунково-кишкових кровотеч. Кровотечі в ШКТ спостережено у 2,47% пацієнтів, що приймали АСК, порівняно з 1,42% пацієнтів, що приймали плацебо (ВР 1,68; 95% ДІ 1,51-1,88).

Практична рекомендація 2

Усі НПЗП, незалежно від способу введення, підвищують ризик розвитку НПЗП-індукованої гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 64%, «згоден» – 34%; «не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Незважаючи на те що НПЗП для місцевого застосування є більш безпечними, ніж НПЗП для перорального застосування (менше серйозних небажаних явищ з боку ШКТ), одне дослідження продемонструвало, що

системні небажані явища спостережено у 17,5% пацієнтів, які використовували НПЗП для місцевого застосування. НПЗП для місцевого застосування посилювали дію варфарину (5 випадків), що призвело до шлунково-кишкової кровотечі в 1 випадку.

Результати метааналізу, спрямованого на порівняння профілів безпеки різних типів НПЗП, підтвердили, що ВР варіюється залежно від типу НПЗП. Застосування будь-яких НПЗП, незалежно від типу і лікарської форми, було пов'язане з небажаними явищами. Найнижчий ВР спостережено при застосуванні ацеклофенаку, цефексоксибу й ібупрофену, а найвищий – при застосуванні піроксикаму, кеторолаку й азапропазону. Виявлено, що рофекоксиб, суліндак, мелоксикам, німесулід, кетопрофен, теноксикам, напроксен, індометацин і дифлунісал пов'язані із середнім рівнем ризику. В іншому метааналізі набуметон асоціювався з дуже низьким гастроінтестинальним ризиком порівняно з іншими НПЗП (p=0,007).

Деякі нові лікарські форми НПЗП є більш безпечними порівняно з традиційними формами. Згідно з метааналізом рандомізованих контрольованих досліджень, амтолметин гуацил (АМГ) є ефективним протизапальним препаратом з поліпшеним профілем переносимості з боку ШКТ та істотно нижчою імовірністю розвитку побічних ефектів з боку ШКТ порівняно з традиційними НПЗП. За результатами ендоскопічного дослідження, значення ВР для інших НПЗП (27,6%) були вищими, ніж для АМГ (21,4%; p<0,05). Аналогічно ступінь тяжкості виразки шлунка і/або дванадцятипалої кишки після лікування був вищим у групі інших НПЗП (14,2%) порівняно з групою АМГ (4,3%; p<0,05).

Практична рекомендація 3

До найбільш поширених факторів ризику розвитку НПЗП-індукованої гастропатії, які неможливо модифікувати, належать вік (понад 60 років), виразкова хвороба і пов'язані з нею ускладнення, як-от шлунково-кишкові кровотечі, в анамнезі (консенсус: «повністю згоден» – 65%, «згоден» – 33%, «не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Вік – це один з основних прогностичних факторів ускладнень з боку ШКТ, пов'язаних із прийомом НПЗП. У більшості досліджень «похилий вік» визначено як вік понад 60 років. Згідно з результатами масштабного проспективного багатоцентрового дослідження за участю пацієнтів з ревматоїдним артритом (n=2747), до основних факторів ризику серйозних гастроентеропатій і госпіталізації належали вік, виразка, викликана прийомом НПЗП, і її ускладнення в анамнезі, а також застосування кортикостероїдів. Згідно з результатами іншого незалежного дослідження, такі

фактори, як вік >60 років (ВР 5,52; 95% ДІ 4,63-6,60) та ускладнення з боку ШКТ в анамнезі (ВР 4,76; 95% ДІ 4,05-5,59), були пов'язані з підвищеним ризиком серйозних гастроінтестинальних небажаних подій.

В іншому дослідженні виявлено, що ризик серйозних уражень ШКТ, індукованих застосуванням НПЗП, фактично подвоювався з кожним наступним фактором ризику: ураження ШКТ в анамнезі, виразкова хвороба, одночасне застосування глюкокортикоїдів і значна інвалідизація внаслідок артриту. Застосування декількох лікарських засобів або зміна НПЗП, а також призначення високих доз НПЗП підвищувало ризик принаймні у 6 разів. Вік понад 65 років і серцево-судинні захворювання в анамнезі збільшували ризик у 2-3 рази. Наявність декількох факторів ризику також підвищувала частоту виникнення ускладнень з боку ШКТ під час застосування НПЗП.

Незважаючи на те що старший вік є основним фактором ризику розвитку ускладнень з боку ШКТ, індукованих застосуванням НПЗП, ускладнення з боку ШКТ спостерегли й у пацієнтів дитячого віку. Згідно з результатами ретроспективного дослідження італійських дітей (n=51), що звернулися по невідкладну допомогу з шлунково-кишковою кровотечею, що була викликана прийомом НПЗП, у 62% пацієнтів спостережено ендоскопічно підтверджені ураження шлунка, у 33% – ураження дванадцятипалої кишки, а у 15% – ураження стравоходу. Непокоїть той факт, що 6% пацієнтів потребували ендоскопічного гемостазу для контролю шлунково-кишкової кровотечі. Ці результати свідчать про те, що діти також є групою ризику щодо ускладнень з боку ШКТ, індукованих застосуванням НПЗП.

Практична рекомендація 4

До факторів ризику розвитку НПЗП-індукованої гастропатії, які можна модифікувати, належать супутній прийом АСК і/або інших НПЗП, системних кортикостероїдів, антикоагулянтів/антитромбоцитарних засобів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) (консенсус: «повністю згоден» – 59%, «згоден» – 37%, «не згоден» – 4%).

Обґрунтування

Результати італійського фармако-наглядового дослідження свідчать, що поєднане застосування низьких доз АСК та іншого НПЗП або декількох НПЗП асоціюється з підвищеною частотою небажаних подій з боку ШКТ. Крім того, іспанські рекомендації з безпеки призначення лікарських засобів наголошують на тому, що одночасний прийом двох або більшої кількості НПЗП не підвищує ефективності й посилює токсичну дію.

Метааналіз результатів 16 досліджень показав наявність майже удвічі

вищого ризику тяжких гастроінтестинальних ускладнень при застосуванні НПЗП із системними кортикостероїдами порівняно з призначенням лише НПЗП (ВР 1,83; 95% ДІ 1,20-2,78).

Дослідження типу «випадок-контроль» Національної служби охорони здоров'я Іспанії показало, що поєднане застосування НПЗП з клопідогрелом/тиклопідидом (ВР 15,2; 95% ДІ 4,1-56,5), антикоагулянтами (ВР 19,3; 95% ДІ 8,2-45,3), низькими дозами АСК (ВР 4,3; 95% ДІ 1,7-11) підвищувало ризик кровотеч із верхніх відділів ШКТ.

Аналогічно в іншому дослідженні типу «випадок-контроль» бази даних Дослідження загальної практики Великої Британії одночасний прийом НПЗП з клопідогрелом (ВР 2,93; 95% ДІ 1,74-4,93) або з варфарином (ВР 4,60; 95% ДІ 2,77-7,64) було пов'язано з підвищеним ризиком кровотечі в ШКТ. Інше дослідження виявило, що комбіноване застосування НПЗП з низькими дозами АСК (ВР 4,3; 95% ДІ 1,7-11; p<0,01) або з іншими анти-тромбоцитарними засобами (ВР 4,9; 95% ДІ 1,4-17; p=0,01) було пов'язано з більшим ризиком кровотечі з нижніх відділів ШКТ, ніж при використанні тільки НПЗП (ВР 2,3; 95% ДІ 1,6-3,2; p<0,01). Крім того, комбіноване застосування різних НПЗП (ВР 4,9; 95% ДІ 2-12; p<0,01) було пов'язано з вищим ризиком, ніж використання одного НПЗП.

Згідно з результатами популяційного ретроспективного когортного дослідження, спостережено підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі на 50% при застосуванні дабігатрану порівняно із застосуванням варфарину, а також підвищення ризику кровотечі більш ніж удвічі при застосуванні ривароксабану порівняно із застосуванням варфарину.

Комбінування цих нових анти-тромбоцитарних засобів із НПЗП спричиняє однозначне збільшення ризику кровотеч ШКТ.

Одночасне з НПЗП застосування СІЗЗС також може призводити до кровотеч ШКТ шляхом порушення метаболізму НПЗП, що призводить до зростання їх рівня в крові, а також через пригнічення гемостазу.

Згідно з результатами систематичного огляду літературних даних, одночасне застосування СІЗЗС і НПЗП підвищувало ВР кровотеч у верхніх відділах ШКТ до 3,3-15,6, а ВР небажаних явищ з боку ШКТ – до 12,4 порівняно з ризиком застосування одного з препаратів.

Дослідження типу «випадок-контроль» показало помірне збільшення ризику кровотеч у верхніх відділах ШКТ при одночасному прийомі СІЗЗС і НПЗП порівняно з прийомом тільки НПЗП (ВР 1,57; 95% ДІ 1,24-1,99) і суттєвіше збільшення ризику порівняно з одним із препаратів (ВР 4,19; 95% ДІ 3,30-5,31). Схожі результати показали багато інших досліджень – одночасне застосування СІЗЗС і НПЗП було асоційоване зі збільшенням ВР побічних явищ з боку ШКТ приблизно в 4 рази.

Практична рекомендація 5

Інфекція *H. pylori* підвищує ризик розвитку НПЗП-індукованої гастропатії. Лікарям слід урахувувати можливість інфекції *H. pylori* та, за наявності її, провадити ерадикаційну терапію ще до призначення

НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 58%, «згоден» – 38%, «не згоден» – 4%).

Обґрунтування

Інфекція *H. pylori*, поряд із застосуванням НПЗП, належить до відомих факторів ризику, що викликають пошкодження і виразкування слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки. Метааналіз показав, що НПЗП та інфекція *H. pylori* є не просто незалежними факторами ризику, вони мають синергічний вплив на розвиток пептичної виразки і кровотечі з виразки.

Тимчасом як ризик виразкової кровотечі збільшувався в 1,79 разу за наявності інфекції *H. pylori* та в 4,85 разу – за прийому НПЗП, одночасна дія двох факторів збільшувала ризик у 6,13 разу.

Систематичний огляд 21 дослідження (n=10 146) показав, що серед пацієнтів, які приймали НПЗП, пептична виразка спостерігалася частіше у хворих з інфекцією *H. pylori* (ВР 1,81; 95% ДІ 1,40-2,36).

Більше того, за даними метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, виразка виникла у 7,4% пацієнтів групи з ерадикацією *H. pylori* проти 13,3% пацієнтів контрольної групи (ВР 0,43; 95% ДІ 0,20-0,93).

Нещодавнє ретроспективне дослідження 245 пацієнтів, що приймали НПЗП або низькі дози АСК щонайменше 3 міс, показало, що присутність інфекції *H. pylori* збільшує ризик важкого ураження слизової оболонки шлунка (ВР 2,0; 95% ДІ 1,2-3,5).

Ці дослідження наголошують, що НПЗП та інфекція *H. pylori* синергічно чинять ураження слизової оболонки шлунка. Утім, тестування на інфекцію *H. pylori* не практичне для всіх пацієнтів, особливо первинної ланки.

Тестування на *H. pylori* обов'язкове для пацієнтів, яким призначили тривалу терапію НПЗП у регіонах зі значною поширеністю цієї інфекції. Сучасна ерадикаційна терапія *H. pylori* складається з ІПП і протимікробних препаратів, включаючи сполуки вісмуту, кларитроміцин, амоксицилін, метронідазол, левофлоксацин, фуразолідон, доксициклін, нітазоксанид та рифабутин.

Практична рекомендація 6

Лікарям рекомендовано призначати НПЗП тільки за наявності показань.

Перед призначенням НПЗП лікар має врахувати фактори ризику розвитку гастропатії у конкретного пацієнта (консенсус: «повністю згоден» – 69%, «згоден» – 29%, «не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Лікарі мають ідентифікувати застосування НПЗП як фактора ризику ускладнень з боку ШКТ і призначати профілактичне лікування.

Згідно з результатами популяційного когортного дослідження, незважаючи на ризик уражень верхніх відділів ШКТ, рекомендацій з призначення гастропротекторних засобів дотримували у менш ніж половині випадків.

Гастропротекторні засоби призначили 31,8% пацієнтів групи високого ризику, що приймали низькі дози АСК, і 48,0% пацієнтів із групи високого ризику, що приймали НПЗП.

У канадському дослідженні остеоартрозу CANOAR вивчили використання

НПЗП когортою лікарів первинної ланки й порівняли результати з вимогами рекомендацій з лікування остеоартрозу. Загалом 58% призначень визнали такими, що належно оцінюють ризики у пацієнтів з боку ШКТ. Отже, є можливість покращити практику шляхом імплементації стратегій дотримання рекомендацій.

У рандомізованому контрольованому дослідженні оцінили програму навчання лікарів алгоритму лікування остеоартриту в пацієнтів похилого віку, щодо яких рекомендовано уникати застосування НПЗП. Лікарів (n=209) відвідували та передавали матеріали-згадки щодо повторної оцінки застосування НПЗП їхніми пацієнтами.

Короткі освітні візити до лікарів дали змогу скоротити застосування НПЗП на 7% (95% ДІ 3-11%) без небажаної заміни НПЗП іншими препаратами або без суттєвого погіршення симптомів з боку опорно-рухового апарату.

Результати обсерваційного дослідження схем призначення НПЗП, проведеного в Кореї з участю пацієнтів з ортопедичними захворюваннями, увиразнили потребу кращого розуміння лікарями, що призначають ці препарати, факторів ризику, характерних для конкретного пацієнта. Так, тільки 51% пацієнтів призначили селективний інгібітор ЦОГ-2 замість традиційних НПЗП, незважаючи на те, що ці пацієнти були віднесені до групи високого або дуже високого ризику розвитку ускладнень з боку ШКТ (за шкалою оцінки ризиків). Ігнорування лікарем індивідуальних факторів ризику ускладнень з боку ШКТ у пацієнта і віддання переваги призначенню конкретного НПЗП часто піддають пацієнта підвищеному ризику НПЗП-індукованих уражень ШКТ.

Практична рекомендація 7

Перед призначенням лікар має проконсультувати пацієнта щодо небажаності самостійного прийому НПЗП і важливості регулярного спостереження у лікаря, особливо це стосується пацієнтів, які приймають НПЗП тривалий час і/або у високих дозах (консенсус: «повністю згоден» – 54%, «згоден» – 41%, «не згоден» – 5%).

Обґрунтування

Якщо призначені НПЗП не контролюють болю адекватно, пацієнти часто можуть обдумувати прийом додатково безрецептурних НПЗП. Вони можуть не здогадуватися, що безрецептурні засоби проти болю зараховують до того самого класу, що й рецептурні НПЗП. Одночасний прийом призводить до лікування високими дозами НПЗП. Тож пацієнти можуть збільшувати ризик розвитку ускладнень з боку ШКТ. В одному дослідженні загалом 26% пацієнтів-учасників використовували два НПЗП і мали гіршу якість життя, пов'язану зі станом здоров'я, порівняно з тими, хто не використовував високих доз НПЗП.

У переохресному дослідженні, проведеному в Нідерландах, вивчали поширеність застосування безрецептурних НПЗП у загальній популяції пацієнтів (n=118), а також у пацієнтів із високим ризиком (n=264) розвитку серйозних побічних ефектів, пов'язаних із прийомом НПЗП. Результати дослідження показали

поширене і неконтрольоване застосування НПЗП: безрецептурні НПЗП застосовували близько 30% пацієнтів загальної популяції і 13% пацієнтів високого ризику. Безрецептурні НПЗП застосовували в дозах, що перевищують рекомендовані щоденні максимальні дози, 9 і 3% пацієнтів загальної популяції і популяції високого ризику відповідно. Отже, належне освічення пацієнтів є дуже важливим.

Пацієнтів також слід інформувати про важливість прихильності до прийому гастропротекторів. В одному з досліджень оцінювали зв'язок між прихильністю до прийому гастропротекторів і ускладненнями з боку верхніх відділів ШКТ у пацієнтів, що приймають НПЗП. У пацієнтів, які не дотримувалися прийому гастропротекторів, ВР становив 2,39 (95% ДІ 1,66-3,44) для всіх ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ, а також 1,89 (95% ДІ 1,09-3,28) для кровотеч із верхніх відділів ШКТ порівняно з пацієнтами, що не пропускали прийом гастропротекторів; це наголошує на потребі впровадження стратегій покращення прихильності до прийому гастропротекторів.

Практична рекомендація 8

Пацієнти, які вживають НПЗП тривалий час, потребують регулярного й індивідуалізованого (з урахуванням супутніх захворювань, призначення супутніх лікарських препаратів і наявності множинних факторів ризику) моніторингу щодо розвитку шлунково-кишкової кровотечі й інших побічних ефектів з боку ШКТ (консенсус: «повністю згоден» – 67%, «згоден» – 27%, «не згоден» – 4%, «повністю не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Згідно зі Scarpignato і Hunt (2016), лікар не повинен призначати НПЗП до вивчення анамнезу й проведення об'єктивного дослідження для оцінки індивідуальних ризиків пацієнта і користі від терапії НПЗП. Крім того, за наявності факторів ризику з боку ШКТ або серцево-судинної системи слід від початку застосовувати відповідні стратегії профілактики (наприклад, прийом селективних інгібіторів ЦОГ-2 і/або ІПП, низьких доз АСК) і регулярно провадити оцінювання дотримання режиму лікування, особливо у пацієнтів із високим ступенем ризику.

Практична рекомендація 9

Комбінована терапія із застосуванням ІПП є найкращою профілактикою розвитку НПЗП-індукованої гастропатії. Як альтернативу можна використовувати блокатори H₂-гістамінових рецепторів або мізопростол (консенсус: «повністю згоден» – 84%, «згоден» – 14%, «не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Систематичний огляд і метааналіз підтвердили перевагу терапії ІПП порівняно з плацебо або H₂-блокаторами з огляду на зниження рівня смертності пацієнтів з ендоскопічно підтвердженим високим ризиком кровотечі з виразки. Крім того, терапія ІПП знижувала кількість повторних кровотеч і потребу в хірургічному втручанні.

Згідно з результатами метааналізу 10 рандомізованих контрольованих

досліджень (n=8780), ІПП значно знижували ризик асоційованої з низькими дозами АСК виразки (ВР 0,16; 95% ДІ 0,12-0,23) і кровотеч (ВР 0,27; 95% ДІ 0,16-0,43) порівняно з контролем (прийом плацебо, цитопротекторного агента або блокатора H₂-гістамінових рецепторів).

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні OMNIUM порівнювали омепразол і мізопростол щодо профілактики НПЗП-індукованих виразок. Хоча обидва препарати були однаково ефективними, частота ремісії була значно вищою в разі вживання омепразолу (61 vs 48%; p=0,001). Крім того, омепразол переносився краще, ніж мізопростол.

У рандомізованому контрольованому дослідженні, у якому порівнювали мізопростол і лансопразол у двох дозах, обидва препарати були однаково ефективними і кращими за плацебо. За оцінкою скасування лікування через побічні ефекти, лікування було визнано успішним у 69% пацієнтів кожної з груп лікування проти 35% – у групі плацебо.

Кокранівський огляд показав, що застосування мізопростолу знижувало ВР розвитку виразки шлунка на 74% (ВР 0,26; 95% ДІ 0,18-0,39), що відповідає зниженню абсолютного ризику на 12,0%. Огляд також показав, що стандартні дози H₂-блокаторів знижували ризик розвитку ендоскопічно підтвердженої виразки дванадцятипалої кишки (ВР 0,36; 95% ДІ 0,18-0,74), натомість для зниження ризику розвитку ендоскопічної виразки шлунка були потрібні подвійні дози H₂-блокаторів (ВР 0,44; 95% ДІ 0,26-0,74).

Практична рекомендація 10

Усі наявні на ринку ІПП (езомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол і рабепразол) у відповідних дозах мають однаково ефективність щодо зниження ризику розвитку НПЗП-індукованої гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 76%, «згоден» – 24%).

Обґрунтування

Кілька досліджень, що порівнювали різні ІПП, свідчать, що всі ІПП є практично еквівалентними у веденні НПЗП-гастропатії. У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (n=595) пантопразол (20 або 40 мг 1 р/добу) та омепразол (20 мг 1 р/добу) забезпечували однаково ефективність у профілактиці НПЗП-асоційованих уражень ШКТ: частота ремісії з відсутністю «неуспіху лікування» становила 90, 93 і 89%; відсутність «ендоскопічного неуспіху» – 91, 95 і 93% (для пантопразолу 20 мг 1 р/добу, пантопразолу 40 мг 1 р/добу та омепразолу 20 мг 1 р/добу відповідно).

Систематичний огляд, що порівнював ефективність різних наявних ІПП, показав, що лансопразол полегшував симптоми ГЕРХ швидше, ніж омепразол, а езомепразол – швидше, ніж лансопразол і омепразол. Проте жодний із препаратів не показав переваги над іншими.

Також досліджено деякі нові форми ІПП із негайним вивільненням. Омепразол із негайним вивільненням (Zegerid, Omez Insta) забезпечує швидшу абсорбцію омепразолу і швидший початок антисекреторної дії,

Продовження на стор. 60.

Керівні рекомендації з ведення пацієнтів із гастропатією, спричиненою нестероїдними протизапальними препаратами (міжнародний консенсус «ICON-6»)

Продовження. Початок на стор. 57.

а також триваліше пригнічення продукції соляної кислоти. Ця лікарська форма може застосовуватися незалежно від прийому їжі, забезпечує гнучкість дозування і вважається прийнятною для контролю кислотності шлункового соку вночі. Омепразол із негайним вивільненням також продемонстрував перевагу порівняно з одноразовою добовою дозою ІПП сповільненого вивільнення щодо контролю кислотності шлункового соку вночі.

Декслансопразол – ІПП у лікарській формі з подвійним сповільненим вивільненням, що має фармакокінетичний профіль із двома піками, на відміну від однопікового профілю ІПП першого покоління або ІПП зі сповільненим вивільненням. У разі прийому декслансопразолу терапевтичні концентрації у плазмі зберігаються довше порівняно з лансопразолом та іншими ІПП.

Практична рекомендація 11

Лікарям слід розглядати потребу постійної профілактики у формі застосування ІПП протягом усього часу прийому НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 69%, «згоден» – 31%).

Обґрунтування

У великому міжнародному багатоцентровому дослідженні у пацієнтів (N=610) із НПЗП-асоційованими гастродуоденальними ураженнями омепразол і мізопростол покращували якість життя, проте омепразол краще, ніж мізопростол, полегшував гастроінтестинальні симптоми. Отже, слід призначати ІПП для профілактики протягом усього часу прийому НПЗП.

Тривалу терапію ІПП клінічно пов'язано з кращими наслідками для пацієнтів, які отримують НПЗП. Масштабне рандомізоване контрольоване дослідження пацієнтів з остеоартритом і ревматоїдним артритом порівняло застосування омепразолу і ранітидину для профілактики виразки шлунка і дванадцятипалої кишки. Омепразол виліковував виразки і запобігав їм ефективніше, ніж ранітидин, через 8 тиж лікування. Протягом подальшої підтримувальної терапії тривалістю 6 міс кількість пацієнтів у стадії ремісії становила 72 і 59% у групах омепразолу і ранітидину відповідно. Рецидиви частіше спостережено при застосуванні ранітидину порівняно з омепразолом.

У пацієнтів, які приймають НПЗП тривалий час, призначення ІПП може істотно знизити частоту виникнення ускладнень з боку ШКТ. За результатами 3-місячного дослідження, спрямованого на вивчення ефективності прийому омепразолу в дозі 20 мг щоранку в ролі первинної профілактики виразки і диспепсії, індукованих НПЗП, виявлено, що ймовірність відсутності симптомів протягом 6 міс становила 0,78 у пацієнтів, що приймали омепразол, і 0,53 у пацієнтів, що приймали плацебо (p=0,004).

Блок 1. Пацієнти з високим ризиком гастропатії: рекомендації лікарям
1. До початку лікування вивчити історію хвороби пацієнта, виконати належні лабораторні дослідження. 2. Для пацієнтів із високим ризиком гастропатії для зменшення болю і запалення при таких захворюваннях, як остеоартрит, по змозі замість НПЗП використовувати альтернативні методи лікування, як-от фізіотерапію і/або фізичні вправи. 3. При патологічних станах, які потребують негайного полегшення болю (головний біль, дисменорея, післяопераційний біль), призначати мінімальні ефективні дози впродовж якомога коротшого періоду. 4. У пацієнтів із хронічними захворюваннями для посилення терапевтичного ефекту, зменшення ризику шлунково-кишкових та інших ускладнень можна застосувати пульс-терапію – призначення високих доз НПЗП у переривчастому режимі. 5. Уникати одночасного застосування НПЗП з іншими препаратами (СІЗС, антитромбоцитарними засобами, кортикостероїдами). 6. Інформувати пацієнта, що НПЗП можна приймати «за потребою», зазвичай без фіксованого графіка. 7. Віддавати перевагу ЦОГ-2-селективним НПЗП (коксиби) або більш безпечним препаратам, як-от амлометингуацил, замість традиційних НПЗП. 8. Пацієнтам, які вживають НПЗП тривалий час (>30 днів), призначати гастропротектори (ІПП) у подвійних дозах. 9. Пацієнтам, які вживають НПЗП протягом нетривалого періоду (до 30 днів), призначати ІПП у звичайних дозах. 10. Пацієнтам, які перебувають на тривалій терапії НПЗП, провадити періодичні обстеження для раннього виявлення ознак і симптомів гастропатії.
Блок 2. Пацієнти з помірним ризиком гастропатії: рекомендації лікарям
1. До початку лікування вивчити історію хвороби пацієнта, виконати належні лабораторні дослідження. 2. Щодо пацієнтів із легким болем (наприклад, біль у м'язях, біль у нижній частині спини) розглянути можливість призначення тепличних НПЗП замість пероральних. 3. Для зменшення ризику гастропатії призначати профілактичну терапію ІПП (наприклад, омепразол 20 мг 1 р/добу). 4. У разі діагностування <i>H. pylori</i> призначити ерадикаційну терапію, якщо її не провадили. 5. Долучати антациди до схеми лікування, бо ці препарати нейтралізують наявну в шлунку кислоту й можуть забезпечити швидке полегшення болю. 6. Призначати пробіотичні препарати, що містять <i>Lactobacillus acidophilus</i> . Пробіотики допомагають підтримати баланс між корисними і шкідливими бактеріями у травному тракті. 7. Розглянути доцільність щоденного призначення мультивітамінів для покращення здоров'я травного тракту (наприклад, комплексів, що містять антиоксидантні вітаміни А, С, Е, В, а також мікроелементи, як-от магній, кальцій, цинк, селен). 8. Рекомендувати пацієнтам уникати самостійного призначення НПЗП, неконтрольованого прийому високих доз НПЗП і комбінування безрецептурних препаратів без консультації лікаря. 9. Консультувати й інформувати пацієнтів щодо проявів та симптомів гастропатії, щоб вони мали змогу швидко звернутися по допомогу. 10. Рекомендувати пацієнтам проходити періодичні обстеження для перегляду потреби подальшого прийому НПЗП.

Отже, безперервне лікування ІПП є важливим у веденні НПЗП-гастропатії. Хоча тривала терапія ІПП може асоціюватися з деякими небажаними явищами, у пацієнтів із чіткими показаннями до призначення ІПП вона має вигідне співвідношення «користь/ризик».

Практична рекомендація 12

Спазми або біль у животі, нудота, диспепсія і блювання мають підсилювати підозру щодо НПЗП-індукованої гастропатії у пацієнта, що приймає НПЗП. При вихідній наявності факторів ризику розвитку гастропатії лікарям треба підтримувати високий рівень клінічної настороги щодо розвитку НПЗП-індукованої гастропатії у пацієнтів, що приймають НПЗП і мають ці клінічні прояви (консенсус: «повністю згоден» – 43%, «згоден» – 40%, «не згоден» – 9%, «повністю не згоден» – 8%).

Обґрунтування

Симптоми з боку верхніх відділів ШКТ, такі як диспепсія, печія, здуття, спазми, нудота і блювання, спостерігаються приблизно у 40% пацієнтів, які приймають НПЗП. Однак у 50-60% пацієнтів, що приймають НПЗП, ускладнення з боку ШКТ можуть бути клінічно безсимптомними. Отже, рекомендується ретельний моніторинг усіх пацієнтів, які довго приймають НПЗП, особливо хворих з ≥1 фактором ризику.

Практична рекомендація 13

До початку лікування НПЗП для визначення ризику гастропатії слід вивчити анамнез пацієнта і виконати належні лабораторні дослідження. За наявності у пацієнта НПЗП-індукованих

уражень ШКТ в анамнезі або відповідних клінічних ознак чи симптомів, пацієнта слід скерувати до фахівця для подальшого ведення (консенсус: «повністю згоден» – 38%, «згоден» – 54%, «не згоден» – 6%, «повністю не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Стандартні методи діагностики НПЗП-індукованої гастропатії передбачають: виявлення групи з високим ризиком; анамнез, клінічні прояви та обстеження пацієнта; тести на інфекцію *H. pylori* за підозри на таку інфекцію; гемоглобін і гематокрит. Для підтвердження діагнозу потрібна ендоскопія верхніх відділів ШКТ.

Практична рекомендація 14

ІПП слід віддавати перевагу серед гастропротекторів для призначення пацієнтам, у яких діагностовано НПЗП-індуковану гастропатію; існує певний вибір гастропротекторів у терапевтичних дозах (консенсус: «повністю згоден» – 40%, «згоден» – 40%, «не згоден» – 17%, «повністю не згоден» – 3%).

Обґрунтування

Численні дослідження підтвердили ефективність ІПП у лікуванні гастроінтестинальних уражень, викликаних низькими дозами АСК і НПЗП. Наявні докази також свідчать про переваги ІПП порівняно з іншими гастропротекторами. Отже, ІПП залишаються препаратами вибору для лікування НПЗП-гастропатій. У разі неможливості призначити ІПП альтернативними препаратами, які також продемонстрували ефективність у лікуванні НПЗП-гастропатій, є H₂-блокатори і мізопростол.

Практична рекомендація 15

Фіксовану комбінацію НПЗП і гастропротекторів не рекомендовано пацієнтам із НПЗП-індукованою гастропатією (консенсус: «повністю згоден» – 59%, «згоден» – 28%, «не згоден» – 13%).

Обґрунтування

Фіксована комбінація кетопрофену з омепразолом стала першою схваленою комбінацією НПЗП і гастропротектора. До інших широко застосовуваних фіксованих комбінацій належать ібупрофен з фамотидином і напроксен з езомепразолом. Незважаючи на ймовірне підвищення комплаєнсу при застосуванні фіксованих комбінацій, наявних клінічних даних поки недостатньо для підтвердження їхніх переваг порівняно з монотерапією з погляду ефективності й безпеки. Крім того, висока вартість фіксованих комбінацій ускладнює призначення їх для тривалого лікування, наприклад пацієнтам із остеоартритом або ревматоїдним артритом.

У блоках 1 і 2 наведено рекомендації для лікарів щодо лікування НПЗП-індукованої гастропатії для пацієнтів із високим і помірним ризиком відповідно.

ВИСНОВКИ

НПЗП – якнайширше застосовувані лікарські засоби для контролю болю і запалення. Легка доступність безрецептурних форм і добра ефективність сприяють зростанню використання цих препаратів. Проте у лікарів залишається привід до занепокоєння щодо ускладнень з боку ШКТ, зокрема НПЗП-індукованої гастропатії. Ризик розвитку гастропатії ще більш зростає за умови тривалого і неналежного застосування НПЗП; застосування НПЗП у високих дозах, особливо особами похилого віку. Щоб зорієнтувати лікарів первинної ланки безпечно й ефективно застосовувати НПЗП та мінімізувати ризик гастропатії, треба відповідних керівних рекомендацій.

Консенсусна група рекомендує лікарям призначати НПЗП тільки за наявності чітких показань. Супутні фактори ризику і профіль ризику кожного конкретного пацієнта – важливі параметри, які слід урахувати перед призначенням НПЗП. Крім того, лікарям слід уживати відповідних заходів для освічення пацієнтів щодо безпечного й належного використання НПЗП, уникання збільшення дози та комбінування призначених НПЗП із безрецептурними препаратами без попереднього обговорення з лікарем. Також рекомендується моніторинг ризиків щодо кожного пацієнта протягом тривалого прийому НПЗП і застосування гастропротекторних засобів (переважно ІПП). Консенсусна група наголошує на важливості враховувати вік пацієнта, анамнез, клінічні прояви і наявність інфекції *H. pylori* для своєчасного ведення НПЗП-гастропатії, а також на потребі розроблення клінічних стратегій, покликаних гарантувати гастроінтестинальну безпеку пацієнтів, які вживають НПЗП.

Адаптовано з:
Hunt R. et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G.
Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology.
July-December 2018; 8 (2): 148-1.

капсули 20 мг

ОМЕЗ®

омепразол **В 4 рази**
зменшує ризик розвитку
пептичних виразок на фоні прийому НПЗП²

НПЗП + ОМЕЗ®
НЕЩАДНИЙ ДО БОЛЮ НА ЗАХИСТІ ШЛУНКУ

20 мг 1 раз на
добу протягом
всього курсу
прийому НПЗП³



**Бренд
омепразолу
№1 у світі**

Джерела: 1. За даними IMS Health MIDAS Database, 2016 р., серед брендів омепразолів, в уп.

2. D. Cullen, K.D. Bardhan and M. Eisner et al., Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users, Aliment Pharmacol Ther 12 (1998), pp. 135–140].

3. Інструкція ОмеЗ (омепразол 20 мг),

Під фразою "нещадний до болю" мається на увазі анальгетична дія нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП); під "на захисті шлунку" - гастропротекторна дія омепразолу щодо профілактики НПЗП-індукованих уражень шлунку.

Витяг з інструкції з медичного застосування препарату ОМЕЗ® 20. **Склад:** діюча речовина: омепразол; 1 капсула містить омепразолу 20 мг. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори «протонного насоса». Код АТС А02ВС01. **Показання.** Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, в т. ч. пов'язана з прийомом нестероїдних протизапальних засобів; ерадикація *Helicobacter pylori* (у складі комбінованої терапії з антибактеріальними засобами); синдром Золлінгера-Еллісона. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до омепразолу та/або інших компонентів препарату; одночасне застосування з атазанавіром; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, інші. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: часто — діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм; рідко — сухість у роті, стоматит, кандидоз травного тракту, відсутність апетиту, інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник. «Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія. Р.П. № UA/0235/02/01, Наказ МОЗ України №1313 від 13.07.2018 р.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабораторіс», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування.