



# РЕКОМЕНДАЦІЇ

## УКРАЇНСЬКОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ

лікарям первинної ланки охорони здоров'я з ведення НПЗП-індукованих гастропатій, засновані на міжнародних «Керівних рекомендаціях з ведення пацієнтів з гастропатією, викликаною нестероїдними протизапальними препаратами (міжнародний консенсус «ICON-G»)

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Правлінням Української  
Гастроентерологічної Асоціації  
3 жовтня 2019 року.

**Від Української Гастроентерологічної Асоціації:**

Харченко Наталія Вячеславівна, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шуплика.

Скрипник Ігор Миколайович – доктор медичних наук, професор. Заслужений діяч науки і техніки України, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії», президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»;

Степанов Юрій Миронович – доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»; Голова спілки «Асоціація по вивченню та лікуванню хвороб органів травлення в Україні»;

Дорофеев Андрій Едуардович – доктор медичних наук, професор кафедри терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шуплика;

Ткач Сергій Михайлович – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник Українського науково-практичного центра ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Бондаренко Ольга Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Анохіна Галина Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України, професор кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шуплика;

Бабак Олег Якович – доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету;

Фадєєнко Галина Дмитрівна – доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

**Залучені експерти з інших медичних галузей:**

Матюха Лариса Федорівна – доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шуплика;

Яременко Олег Борисович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця

Слободін Тетяна Миколаївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шуплика;

**Анотація.** Дані рекомендації Української Гастроентерологічної Асоціації створені за участі представників Української Гастроентерологічної Асоціації у розробці, публікації, та адаптації на українську мову «Керівних рекомендацій з ведення пацієнтів з гастропатією, викликаною нестероїдними протизапальними препаратами: міжнародний консенсус ICON-G» (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):148-160.)

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) щороку застосовують понад 30 млн людей в усьому світі. НПЗП набули широкого поширення завдяки своїй доступності: препарати цього класу відпускаються 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 із 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 включають гастрит, гастропатію, виразки, перфорації, а також ентеропатію. Дослідження, проведене у Данії, показало збільшення частоти НПЗП-асоційованих пептичних виразок з 39% у 1993 р. до 53% у 2002 р. В Індії розповсюдженість гастроінтестинальних ускладнень, пов'язаних із прийомом НПЗП, в 2014 р. становила 30%. Летальність від кровотечі чи перфорації у верхніх відділах ШКТ, асоційованих із застосуванням НПЗП, складає 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, таким чином викликаючи збільшення проникності слизової оболонки, інфільтрацію нейтрофілами і утворення вільних радикалів, що в кінцевому рахунку призводить до ураження шлунка. Такі фактори ризику, як літній вік, наявність супутніх захворювань (наприклад, виразкової хвороби, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, стриктури стравоходу, системного склерозу з ураженням стравоходу і шлунка, цирозу печінки, захворювання серцево-судинної системи), тривале застосування НПЗП, інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), куріння і хронічний алкоголізм, а також інші застосовувані одночасно лікарські препарати, підвищують ймовірність розвитку НПЗП-індукованої гастропатії.

НПЗП залишаються препаратами першої лінії для лікування болю і запалення, зокрема у пацієнтів з остеоартритом, тому повністю відмовитися від застосування НПЗП на практиці складно, особливо у пацієнтів з 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 низити ризик розвитку НПЗП-індукованої гастропатії, за умови оцінки стану пацієнтів і виявлення факторів ризику ще до призначення НПЗП, рекомендації пацієнтам не застосовувати додаткові безрецептурні НПЗП, призначення селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) в якості препаратів першої лінії і застосовування комбінованої терапії з гастропротекторним засобом.

На сьогодні існує 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 необхідність розробки специфічних клінічних настанов для лікарів загальної практики з лікування НПЗП-індукованої гастропатії, особливо для країн, що розвиваються. У даній 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 (OAE) 1 грудня 2016 р.

## Мета

Метою консенсусної наради було виявити досягнення в області ведення захворювання та наявні можливості щодо профілактики і лікування НПЗП-індукованої гастропатії у дев'яти країнах. Метою була розробка розширеної клінічної настанови з профілактики та лікування НПЗП-індукованої гастропатії, на основі існуючих літературних даних, даних з реальної практики і практичних підходів, заснованих на доказах.

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

## Методи

Для розробки консенсусних рекомендацій використали модифікований дельфійський протокол (рис.). Було проведено літературний пошук доказової бази, рекомендації були створені шляхом поєднання наукових доказів з підходом експертного консенсусу.

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

Процес проводили у дві фази. Перша фаза включала в себе онлайн-опитування та літературний пошук. онлайн-опитування (на онлайн-платформі [survey monkey.com](http://survey.monkey.com)) включало в себе двадцять запитань для визначення поточної клінічної у дев'яти країнах. Отримані опитуванням відповіді використали для оцінки браку знань та практики у кожній з країн.

Електронний літературний пошук проводили в базах Pubmed і MedLINE. Пошукова стратегія була розроблена з комбінуванням «Заголовків медичних тем» (MeSH), та вільно-текстових ключових слів з використанням логічних зв'язок – «OR» та «AND». Були використані наступні ключові слова: "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs", «NSAIDs», "gastropathy", "gastritis", "ulcers", "gastric bleeding", "gastric complications", and "gastroprotective agents".

Відповідні дані з опублікованих клінічних досліджень, описових оглядів, системних оглядів та мета-аналізів були підібрані на протязі вересня 2016 року. Додаткові фільтри пошуку не використовували. Було проведено розширений ручний пошук літературних джерел, були отримані відповідні публікації.

На другому етапі був сформований Комітет ICON-G, що складався з голови та дванадцяти експертів-гастроентерологів з Росії, Індії, Румунії, України, Південної Африки, Казахстану, Білорусі, Узбекистану та М'янми, з знаннями та досвідом ведення НПЗП-індукованих гастропатій. Попередньо усім учасникам панельного обговорення було передано дано проект, що відображає мету керівних рекомендацій, цільову популяцію пацієнтів та клінічні результати, що представляють інтерес, основні особливості систематичного огляду літератури, а також запропонований графік завершення керівних рекомендацій. 1 грудня 2016 року в Дубаї (OAE) під головуванням професора Річарда Ханта було проведено консультативну нараду з Комітетом ICON-G для обговорення та визначення процесу напрацювання консенсусних керівних рекомендацій.

3 грудня 2016 року члени Групи з розробки Консенсусу (тобто члени Комітету ICON-G разом з делегатами, присутніми на Міжнародному конгресі експертів з гастроентерології) обговорили та оцінили свою згоду стосовно 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 наступним чином:

- сильний консенсус:  $\geq 90\%$  експертів оцінили рекомендацію як «повністю згоден» та/або «згоден»;
- консенсус:  $\geq 80\%$  та  $< 90\%$  експертів оцінили рекомендацію як «повністю згоден» та/або «згоден»;
- немає консенсусу:  $< 80\%$  експертів оцінили рекомендацію як «повністю згоден» та/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 старше), виразковою хворобою або супутньою терапією (кортикостероїди, антикоагулянти) в анамнезі. Дослідження показало, що прийом НПЗП був асоційований з виникненням неускладнених уражень ШКТ у 18,5 випадках на 100 пацієнто-років, а ускладнених уражень ШКТ – 0,7 на 100 пацієнто-років. На протязі середнього періоду спостереження 6 місяців, ураження верхніх відділів ШКТ траплялися значно частіше (12%), ніж ураження нижніх відділів ШКТ (1%).

Систематичний огляд ( $n=19\ 841$ ) показав, що ризик розвитку тяжких НПЗП-асоційованих гастроінтестинальних уражень є практично

однаковим з плином часу. За результатами великої серії патологоанатомічних досліджень, у пацієнтів, які отримували НПЗП, відзначалася дещо вища частота неспецифічних виразок тонкої кишки в разі тривалого застосування НПЗП і дещо вища частота 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 в 3,7 рази вищим (95% довірчий інтервал – ДІ, 3,1–4,3), а у пацієнтів, що приймали селективні інгібітори ЦОГ-2, ризик був вищим в 2,6 рази (95% ДІ, 1,9 – 3,6); порівняно з пацієнтами, котрі не приймали НПЗП. Це дослідження також показало, що довгостроковий та короткостроковий прийом НПЗП був пов'язаний зі схожим ризиком ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ.

Аналогічні дані були отримані у декількох мета-аналізах – відомий 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 багатовікового клінічного дослідження ( $n=187$ ), у пацієнтів, що приймають АСК у низьких дозах протягом тривалого часу, спостерігалось підвищення частоти розвитку виразок (10,7%) та 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 з тривалим прийомом АСК, показав, що довгострокова терапія АСК ( $\geq 12$  міс) пов'язана з істотним підвищенням частоти виникнення шлунково-кишкових кровотеч. Кровотечі в ШКТ спостерігалися 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 шляху 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 сер-

йозних небажаних явищ з боку ШКТ), одне дослідження продемонструвало, що системні небажані явища спостерігалися у 17,5% пацієнтів, що використовували НПЗП для місцевого застосування. НПЗП для місцевого застосування посилювали дію варфарину (5 випадків), що призвело до шлунково-кишкової кровотечі в 1 випадку.

Результати мета-аналізу, спрямованого на порівняння профілів безпеки різних типів НПЗП, підтвердили, що ВР варіює залежно від типу НПЗП. Застосування будь-яких НПЗП, незалежно від типу і лікарської форми, було пов'язане з небажаними явищами. Найнижчий ВР спостерігався при застосуванні ацеклофенаку, целекоксибу й ібупрофену, а найвищий – при застосуванні піроксикаму, кеторолаку й азапропазону. При цьому було виявлено, що рофекоксиб, суліндак, мелоксикам, німесулід, кетопрофен, теноксикам, напроксен, індометацин і дифлунісал пов'язані із середнім рівнем ризику. В іншому мета-аналізі 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 метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, амтолметин гуацил (АМГ) є ефективним противапальним 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 вище, ніж для АМГ (21,4%;  $p<0,05$ ). Аналогічним чином, ступінь тяжкості виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки після лікування була вищою в 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 (старше 60 років), виразкова хвороба і пов'язані з нею ускладнення, як-от шлунково-кишківні 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 з прийомом НПЗП. У більшості досліджень «похилий вік» визначався як вік старше 60 років. Згідно з результа-

тами масштабного проспективного багаточентрового дослідження за участю пацієнтів з ревматоїдним артритом ( $n=2747$ ), до основних факторів ризику серйозних гастроентеропатій і госпіталізації належали вік, виразка, викликана прийомом НПЗП, 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 було встановлено, 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, старший 65 років, і серцево-судинні захворювання в анамнезі збільшували ризик у 2–3 рази. Наявність декількох факторів ризику також підвищувало 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 також спостерігали й у пацієнтів дитячого віку. Згідно з результатами ретроспективного дослідження італійських дітей ( $n=51$ ), що звернулися за невідкладною допомогою з шлунково-кишковою кровотечею, що була викликана прийомом НПЗП, у 62% пацієнтів спостерігали ендоскопічно підтвержені ураження шлунка, у 33% – ураження дванадцятипалої кишки, а у 15% – ураження стравоходу. Викликає занепокоєння той факт, що 6% пацієнтів потребували ендоскопічного гемостазу для контролю шлунково-кишкової кровотечі. Ці результати вказують на те, що діти також є групою ризику стосовно ускладнень з боку ШКТ, індукованих застосуванням НПЗП.

### **Практична рекомендація 4**

До факторів ризику розвитку НПЗП-індукованої гастропатії, які можливо модифікувати, належать супутній прийом АСК та/або інших НПЗП, системних кортикостероїдів, антикоагулянтів/антитромбоци-

тарних засобів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗС) (консенсус: «повністю згоден» – 59%, «згоден» – 37%, «не згоден» – 4%).

#### Обґрунтування

Результати італійського фармаконаглядового дослідження свідчать, що поєднане застосування низьких доз АСК та іншого НПЗП або декількох НПЗП асоціюються 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 більше НПЗП не підвищує ефективність і підсилює токсичну дію. Метааналіз результатів 16-ти 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 клопідогрелем/тиклопідином (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 з верхніх відділів ШКТ.

Аналогічно, в іншому дослідженні типу «випадок – контроль» бази даних Дослідження загальної практики Великобританії, одночасний прийом НПЗП з клопідогрелем (ВР, 2,93; 95% ДІ, 1,74-4,93) або з варфарином (ВР, 4,60; 95% ДІ, 2,77-7,64) був пов'язаний 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; р <0,01) або з іншими антитромбоцитарними засобами (ВР, 4,9; 95% ДІ, 1,4-17; р = 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; р <0,01). Крім того, комбіноване застосування різних НПЗП (ВР, 4,9; 95% ДІ, 2-12; р <0,01) було пов'язано з більш високим ризиком, ніж використання одного НПЗП.

Згідно з результатами популяційного ретроспективного когортного дослідження, спостерігалось 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 антитромбоцитарних засобів з НПЗП несе в собі однозначне збільшення ризику кровотеч ШКТ.

Одночасне з НПЗП застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну 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 СІЗС і НПЗП підвищувало ризик (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 жодного з препаратів.

Дослідження типу «випадок – контроль» показало помірне збільшення ризику кровотеч у верхніх відділах ШКТ при одночасному прийомі СІЗС і НПЗП, порівняно з прийомом тільки НПЗП (ВР, 1,57; 95% ДІ, 1,24-1,99); й більше збільшення ризику порівняно з жодним з препаратів (ВР, 4,19; 95% ДІ, 3,30-5,31). Схожі результати показали багато інших досліджень – одночасне застосування СІЗС і НПЗП було асоційоване з 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 враховувати можливість інфекції *H. pylori* та, за наявності, проводити 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. Мета-аналіз показав, що НПЗП й інфекція *H. pylori* є не просто незалежними факторами ризику, – вони мають синергічний вплив на розвиток пептичної виразки і кровотечі з виразки.

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

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 мета-аналізу 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 на протязі щонайменше трьох місяців, показало, що присутність інфекції *H.pylori* збільшує ризик важкого ураження слизової оболонки шлунку (ВР, 2,0; 95% ДІ, 1,2-3,5). Ці дослідження підкреслюють, що НПЗП та інфекція *H.pylori* синергічно чинять ураження слизової оболонки шлунку. При тому, тестування на інфекцію *H.pylori* не практичне для всіх пацієнтів, особливо первинної ланки.

Тестування на *H.pylori* обов'язкове пацієнтам, яким призначена тривала терапія НПЗП, в регіонах зі значною поширеністю цієї інфекції. Сучасна ерадикаційна терапія *H.pylori* складається з ПП і протимікробних препаратів, включаючи сполуки вісмуту, кларитроміцин, амоксицилін, метронідазол, левофлоксацин, фуразолідон, доксицилін, 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 в якості фактора ризику ускладнень з боку ШКТ і призначати профілактичне лікування. Згідно з результатами популяційного когортного дослідження, незважаючи на ризик уражень верхніх відділів ШКТ, рекомендаціям з призначення гастропротекторних засобів слідували у менш ніж половині випадків.

Гастропротекторні засоби було призначено 31,8% пацієнтів групи високого ризику, що приймали низькі дози АСК, і 48,0% пацієнтів з групи високого ризику, що приймали НПЗП. Так само, у канадському дослідженні остеоартрозу SANOAR дослідили використання НПЗП когортою лікарів первинної ланки, та порівняли результати з вимогами рекомендацій з лікування остеоартрозу. Зага-

лом, 58% призначень визнали такими, що належно оцінюють ризики у пацієнтів з боку ШКТ. Таким чином, є можливість покращання практики шляхом імплементації стратегій дотримання рекомендацій.

У рандомізованому контрольованому дослідженні оцінили програму навчання лікарів алгоритмам лікування остеоартриту у пацієнтів похилого віку, у яких рекомендується за можливістю уникати застосування НПЗП. Лікарів (n=209) відвідували та передавали матеріали-згадки щодо повторної оцінки застосування НПЗП їх пацієнтами.

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

Результати обсерваційного дослідження схем призначення НПЗП, проведеного в Кореї за участю пацієнтів з ортопедичними захворюваннями, підкреслили необхідність 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, та надання привілею призначенню конкретного НПЗП, часто піддають пацієнта підвищеному ризику НПЗП-індукованих уражень ШКТ.

### **Практична рекомендація 7**

Перед призначенням лікар має просвітити пацієнта щодо небажаної самостійного прийому НПЗП і важливості регулярного спостереження у лікаря, особливо пацієнтів, які приймають НПЗП протягом довгого часу та/або у високих дозах (консенсус: «повністю згоден» – 54%, «згоден» – 41%, «не згоден» – 4%).

### **Обґрунтування**

У випадках, коли призначені НПЗП не контролюють біль адекватно, пацієнти часто можуть обдумувати прийом додатково безрецептурних НПЗП. Вони можуть не здогадуватися, що безрецептурні засоби проти болю відносять до того ж самого класу, що й рецептурні НПЗП. Одночасний прийом призводить до лікування високими дозами НПЗП. Таким чином пацієнти можуть збільшувати їхній ризик

розвитку ускладнень з боку ШКТ. В одному дослідженні, загалом 26% пацієнтів-учасників використовували два НПЗП та мали більш погану якість життя, пов'язану зі станом здоров'я, порівняно з тими, хто не використовував високі дози НПЗП.

У перекресному дослідженні, проведеному у Нідерландах, вивчаючи поширеність застосування безрецептурних НПЗП у загальній популяції пацієнтів (n=118), а також у пацієнтів з високим ризиком (n=264) розвитку серйозних побічних ефектів, пов'язаних з прийомом НПЗП. Результати дослідження показали поширене і неконтрольоване застосування НПЗП: безрецептурні НПЗП застосовували близько 30% пацієнтів загальної популяції та 13% пацієнтів високого ризику. Безрецептурні НПЗП застосовувалися в дозах, що перевищують рекомендовані щоденні максимальні дози, 9% і 3% пацієнтами загальної популяції та в популяції високого ризику відповідно. Отже, належна просвіта пацієнтів є дуже важливою.

Пацієнтів також слід інформувати про важливість прихильності до прийому гастропротекторів. В одному з досліджень оцінювали зв'язок між прихильністю до прийому гастропротекторів та ускладненнями з боку верхніх відділів ШКТ у пацієнтів, що приймають НПЗП. У пацієнтів, які не притримувалися 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 з верхніх відділів ШКТ, порівняно з пацієнтами, що не пропускали прийом гастропротекторів; це наголошує на необхідності впровадження стратегій покращення прихильності до прийому гастропротекторів.

### **Практична рекомендація 8**

Пацієнти, які отримують НПЗП протягом тривалого часу, потребують регулярного та індивідуалізованого (з урахуванням супутніх захворювань, призначення супутніх лікарських препаратів і наявності можливих факторів ризику) моніторингу на предмет 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 та 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 та/або ІПП, низьких доз АСК) і регулярно проводити оцінку дотримання режиму лікування, особливо у пацієнтів з високим ступенем ризику.

### **Практична рекомендація 9**

Комбінована терапія із застосуванням ІПП є найкращою профілактикою розвитку НПЗП-індукованої гастропатії. В якості альтернативи можна використовувати блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів або мізопростол (консенсус: «повністю згоден» – 84%, «згоден» – 14%, «не згоден» – 2%).

### **Обґрунтування**

Систематичний огляд й мета-аналіз підтвердив перевагу терапії ІПП порівняно з плацебо або H<sub>2</sub>-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 мета-аналізу 10 рандомізованих контрольованих досліджень (n=8780), ІПП значно знижували ризик асоційованої з низькими лозами 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 H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів).

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

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

Кокранівській 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  $H_2$ -блокаторів знижували ризик розвитку ендоскопічно підтверженої виразки дванадцятипалої кишки (ВР, 0,36; 95% ДІ, 0,18-0,74), натомість для зниження ризику розвитку ендоскопічної виразки шлунка були необхідні подвійні дози  $H_2$ -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 дозуваннях мають однакову 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 однакову ефективність у профілактиці НПЗП-асоційованих уражень ШКТ (час-тота ремісії з відсутністю «неуспіху лікування» становила 90%, 93% та 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 GERX швидше, ніж омепразол, а езомепразол – швидше, ніж лансопразол і омепразол. Проте жодний з препаратів не показав переваги над іншими.

Також були досліджені деякі нові форми ІПП з негайним вивільненням. Омепразол з негайним вивільненням (Zegerid, Omez Insta) забезпечує більш швидку абсорбцію омепразолу і більш швидкий початок антисекреторної дії, а також більш тривале пригнічення продукції соляної кислоти. Ця лікарська форма може застосовуватись незалежно від прийому їжі, забезпечує гнучкість дозування і вважається прийнятною для контролю кислотності шлункового соку в нічний час. Омепразол з негайним вивільненням також продемонстрував перевагу порівняно з однократною добою ІПП сповільненого вивільнення щодо контролю кислотності шлункового соку в нічний час.

Декслансопразол – ІПП у лікарській формі з подвійним сповільненим вивільненням, що має фармакокінетичний профіль з двома

піками на відміну від однопікового профілю ІПП першого покоління або ІПП зі сповільненим вивільненням. У разі прийому декслансопразолу терапевтичні концентрації у плазмі зберігаються протягом більш тривалого часу порівняно з лансопразолом та іншими ІПП.

### **Практична рекомендація 11**

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

### **Обґрунтування**

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

Тривала терапія ІПП клінічно пов'язана 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 та попереджував виразки більш ефективно, ніж ранітидин, через 8 тиж лікування. Протягом подальшої підтримувальної терапії тривалістю 6 міс кількість пацієнтів в стадії ремісії становила 72% і 59% у групах омепразолу і ранітидину відповідно. Рецидиви частіше спостерігалися при застосуванні ранітидину порівняно з омепразолом.

У пацієнтів, які приймають НПЗП протягом тривалого часу, 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 якості первинної профілактики виразки і диспепсії, індукованих НПЗП, було 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). Отже, безперервне лікування ІПП є важливим у веденні НПЗП-гастропатії. Хоча тривала терапія ІПП може асоціюватися з деякими небажаними явищами, у пацієнтів з 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 необхідно підтримувати високий рівень клінічної настороги щодо розвитку НПЗП-індукованої гастропатії у пацієнтів, що приймають НПЗП та мають дані клінічні прояви (консенсус: «повністю згоден» – 43%, «згоден» – 40%, «не згоден» – 9%, «повністю не згоден» – 8%).

### **Обґрунтування**

Симптомом з боку верхніх відділів ШКТ, таких 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 всіх пацієнтів, які довгостроково приймають НПЗП, особливо хворих з  $\geq 1$  фактором ризику.

### **Практична рекомендація 13**

До початку лікування НПЗП для визначення ризику гастропатії слід вивчити анамнез пацієнта і виконати необхідні лабораторні дослідження. За наявності у пацієнта НПЗП-індукованих уражень ШКТ в анамнезі або їх клінічних ознак чи симптомів, пацієнта слід скерувати до фахівця для подальшого ведення (консенсус: «повністю згоден» – 38%, «згоден» – 54%, «не згоден» – 16%, «повністю не згоден» – 2%).

### **Обґрунтування**

Стандартні методи діагностики НПЗП-індукованої гастропатії включають: 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 необхідна ендоскопія верхніх відділів ШКТ.

### **Практична рекомендація 14**

ІПП слід надавати 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» – 2%).

### **Обґрунтування**

Численні дослідження окреслили ефективність ІПП у лікуванні гастроінтестинальних уражень, викликаних низькими дозами АСК та НПЗП. Наявні докази також свідчать про переваги ІПП порівняно з іншими гастропротекторами. Отже, ІПП залишаються препаратами вибору для лікування НПЗП-гастропатії. За неможливості призначення ІПП альтернативними препаратами, які також продемонстрували ефективність в лікуванні НПЗП-гастропатій, є  $H_2$ -блокатори і мізопростол.

### **Практична рекомендація 15**

Фіксована комбінація НПЗП і гастропротекторів не рекомендована пацієнтам з НПЗП-індукованою гастропатією (консенсус: «повністю згоден» – 59%, «згоден» – 28%, «не згоден» – 13%).

### **Обґрунтування**

Фіксована комбінація кетопрофена з омепразолом стала першою схваленою комбінацією НПЗП і гастропротектора. До інших широко застосовуваних фіксованих комбінацій належать ібупрофен з фамотидином та 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 та безпеки. Крім того, висока вартість фіксованих комбінацій також ускладнює їх призначення для тривалого лікування, наприклад, пацієнтам з остеоартритом або ревматоїдним артритом.

У блоках 1 та 2 наведені рекомендації для лікарів щодо лікування НПЗП-індукованої гастропатії для пацієнтів з високим та помірним ризиком відповідно.

НПЗП – найбільш широко застосовувані лікарські засоби для контролю болю і запалення. Легка доступність безрецептурних форм і добра ефективність цих препаратів сприяють їх зростаючому використанню. 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 в високих дозах; особливо у осіб похилого віку. З метою скерувати лікарів первинної ланки безпечно та ефективно застосувувати НПЗП, та мінімізувати ризик гастропатії, необхідні відповідні Керівні рекомендації. Консенсусна група рекомендує лікарям призначати НПЗП тільки за наявності чітких показань. Супутні фактори ризику і профіль ризику кожного конкретного пацієнта – важливі параметри, які слід врахувати перед призначенням НПЗП. Крім того, лікарям слід вживати відповідних заходів для просвіти пацієнтів щодо безпечного та належного використання НПЗП, уникнення збільшення дози, та комбінування призначених НПЗП з безрецептурними препаратами без попереднього обговорення з лікарем. Також рекомендується проведення моніторингу ризиків у кожного пацієнта протягом всього часу тривалого прийому НПЗП і застосування гастропротекторних засобів (переважно ІПП). Консенсусна група наголошує на важливості зважувати вік пацієнта, анамнез, клінічні прояви і наявність інфекції *H.pylori* для своєчасного ведення НПЗП-гастропатії, а також на необхідності розробки клінічних стратегій, покликаних забезпечити гастроінтестинальну безпеку пацієнтів, які отримують НПЗП.

## Блок 1.

### Пацієнти з високим ризиком гастропатії: рекомендації лікарям

1. До початку лікування вивчити історію хвороби пацієнта, виконати необхідні лабораторні дослідження.
2. Для пацієнтів з високим ризиком гастропатії, для зменшення болю і запалення при таких захворюваннях, як остеоартрит, за можливістю замість НПЗП використовувати альтернативні методи лікування, як-от фізіотерапія та/або фізичні вправи.
3. При патологічних станах, які потребують негайного полегшення болю (головний біль, дисменорея, післяопераційний біль), призначати мінімальні ефективні дози упродовж якомога короткого періоду.
4. У пацієнтів з хронічними захворюваннями для посилення терапевтичного ефекту, зменшення ризику шлунково-кишкових та інших ускладнень можна застосувати пульс-терапію – призначення високих доз НПЗП в переривчастому режимі.
5. Уникати одночасного застосування НПЗП з іншими препаратами (СІЗЗС, антитромбоцитарними засобами, кортикостероїдами).
6. Інформувати пацієнта, що НПЗП можна приймати «за потребою», зазвичай без фіксованого графіку.
7. Надавати перевагу ЦОГ-2-селективним НПЗП (коксиби) або більш безпечним препаратам, як-от амлометин гуацил, замість традиційних НПЗП.
8. Пацієнтам, які отримують НПЗП протягом тривалого періоду (>30 днів), призначати гастропротектори (ІПП) у подвійних дозах.
9. Пацієнтам, які отримують НПЗП протягом нетривалого періоду (до 30 днів), призначати ІПП у звичайних дозах.
10. У пацієнтів, які перебувають на тривалій терапії НПЗП, проводити періодичні обстеження для раннього виявлення ознак і симптомів гастропатії

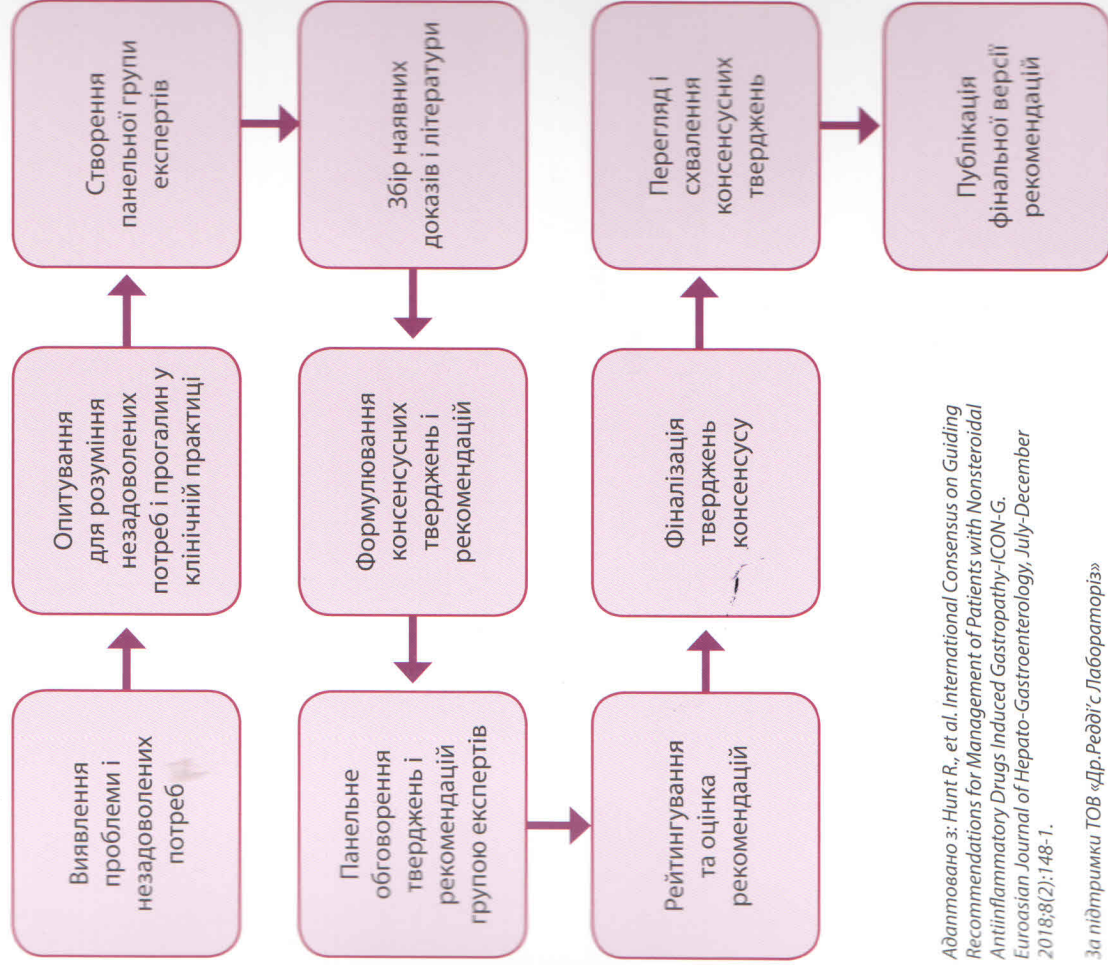
## Блок 2.

### Пацієнти з помірним ризиком гастропатії: рекомендації лікарям

1. До початку лікування вивчити історію хвороби пацієнта, виконати необхідні лабораторні дослідження.
2. У пацієнтів з легким болем (наприклад, біль у м'язах, біль у нижній частині спини) розглянути можливість призначення топічних НПЗП замість пероральних.
3. Для зменшення ризику гастропатії призначати профілактичну терапію ІПП (наприклад, омепразол 20 мг 1 раз на добу).
4. У разі діагностики *H.pylori* призначити ерадикаційну терапію, якщо вона не проводилась.
5. Включати антациди у схему лікування, оскільки ці препарати нейтралізують наявну у шлунку кислоту та можуть забезпечити швидке полегшення болю.
6. Призначати пробіотичні препарати, що містять *Lactobacillus acidophilus*. Пробиотики 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. Інформувати пацієнтів уникати самостійного призначення НПЗП, неконтрольованого прийому високих доз НПЗП та комбінування безрецептурних препаратів без консультації лікаря.
9. Консультувати та інформувати пацієнтів щодо проявів та симптомів гастропатії, щоб вони мали змогу швидко звернутися по допомогу.
10. Рекомендувати пацієнтам проходити періодичні обстеження для перегляду необхідності у подальшому прийомі НПЗП.

Рис. 1

### Модифікований дельфійський протокол для розробки консенсусу



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.*

За підтримки ТОВ «Др.Редіс.Лабораторіс»