

Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности

Д.И. Трухан

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

При лечении болезней имейте привычку соблюдать два правила: помогать или, по крайней мере, не вредить.
Гиппократ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее распространенных лекарственных средств. Основными терапевтическими эффектами НПВП являются: обезболивающий, противовоспалительный, жаропонижающий. Показания к назначению НПВП: боль, лихорадка, воспалительные процессы разной природы, склонность к развитию тромбозов (ацетилсалициловая кислота – АСК) [1, 2].

В 1897 г. был осуществлен промышленный синтез аспирина (АСК), остающегося и сегодня одним из наиболее популярных и востребованных препаратов среди НПВП.

В настоящее время НПВП активно используются в клинической практике и повседневной жизни при широком круге заболеваний и патологических состояний, входят в арсенал врачей разных специальностей. Широкому распространению приема НПВП в значительной мере способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве стран мира и, соответственно, рост распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой патологии с увеличением возраста пациентов. НПВП являются одним из важных и незаменимых компонентов комплексного лечения болезней, сопровождающихся суставным синдромом [2, 3].

Ежедневно в мире свыше 30 млн человек употребляют НПВП как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегантные средства. В течение года число принимающих НПВП составляет более 300 млн человек, при этом лишь 1/3 из них принимают НПВП по назначению врача. В США ежегодно продается свыше 30 млрд таблеток НПВП, а в развитых странах препараты из этой группы получают 20–30% лиц пожилого возраста. В конце XX в. и начале века нынешнего отмечается тенденция к увеличению потребления НПВП в 2–3 раза каждые 10 лет [1, 2].

НПВП-гастропатия

К сожалению, наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям с приемом НПВП ассоциируется целый спектр разных, иной раз фатальных, осложнений. Так, на долю НПВП приходится 20–25% всех зарегистрированных случаев лекарственной болезни (побочного действия лекарственных препаратов). От осложнений, обусловленных приемом НПВП, ежегодно в Великобритании умирают до 2 тыс. пациентов, в Испании смертность пациентов, принимающих НПВП/АСК, составляет 15,3 на 100 тыс. С употреблением НПВП в США связано 107 тыс. госпитализаций и 16,5 тыс. случаев смерти в год [2, 4–9].

Особую актуальность приобретает негативное специфическое действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Неблагоприятные побочные эффекты характерны практически

для всех представителей группы НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Данная проблема актуальна не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте, значительно увеличивает количество госпитализаций и летальных исходов, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований. Так, около 80% случаев смерти, ассоциированных с язвенной болезнью, приходится на пациентов, принимающих НПВП. А ежегодные затраты на лечение осложнений со стороны ЖКТ вследствие приема препаратов группы НПВП составляли около 4 млрд дол. США в конце прошлого века [10–13].

При длительном (более 6 нед) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов [14, 15]. Примерно у 30–40% пациентов, длительно принимающих НПВП, развиваются симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии. У 1/2 пациентов с симптомами диспепсии, связанной с приемом НПВП, при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, а у каждого 1/5–1/4 – язвы.

В пожилом возрасте увеличивается частота развития язв двенадцатиперстной кишки – до 30% больных, принимающих НПВП. У больных ревматоидным артритом, длительно принимающих НПВП, риск госпитализации или смерти из-за гастроэнтерологических проблем оценивается как 1,3–1,6% в год, что позволяет рассматривать желудочно-кишечные осложнения в качестве одной из частых причин смерти при этом заболевании [1, 16].

Термин «НПВП-гастропатия» (NSAID-gastropathy) был предложен S.Roth в 1986 г. для дифференциации специфического поражения слизистой оболочки желудка, возникающего при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни [17, 18].

Данным термином принято обозначать специфическую патологию верхних отделов ЖКТ, которая возникает в результате системного негативного воздействия НПВП и проявляет себя не только диспепсией и эпигастральной болью, но и развитием эрозий слизистой оболочки, язвами и «гастроинтестинальными катастрофами» (кровотечениями и перфорацией). В отличие от классической язвенной болезни НПВП-гастропатия чаще поражает не двенадцатиперстную кишку, а верхний отдел ЖКТ и обычно развивается у пожилых, а не у молодых больных [17, 18].

По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выделяют 2 варианта поражения ЖКТ: НПВП-индуцированная гастропатия характеризуется поражением верхних отделов ЖКТ, возникающих в хронологической связи с приемом НПВП, и наличием повреждения слизистой оболочки, подтвержденного ЭГДС.

НПВП-ассоциированная диспепсия характеризуется возникновением диспепсии в хронологической связи

с приемом НПВП при отсутствии повреждения слизистой оболочки ЖКТ, подтвержденного ЭГДС [1].

У 4 из 5 пациентов, принимающих НПВП, отмечается бессимптомное течение гастропатии, обусловленное имеющимся болевым синдромом, связанным с основным заболеванием; наличием сопутствующей патологии (болезни сердца, сосудов, почек и других органов) и анальгетическим эффектом самих НПВП.

К основным симптомам НПВП-гастропатии относятся: эпигастральная боль, ощущение дискомфорта в эпигастрии, изжога, потеря аппетита, тошнота, дискомфорт в животе, диарея [1, 8, 10].

Клиническая картина при НПВП-гастропатиях характеризуется отсутствием корреляции между клинической симптоматикой и выраженностью эндоскопических изменений. Часто при наличии множественных эрозий, язв желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки НПВП-гастропатии протекают бессимптомно, что повышает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, которые нередко могут приводить к летальному исходу. Напротив, у пациентов с выраженной клинической симптоматикой при эндоскопическом исследовании выявляются минимальные изменения слизистой оболочки.

К другим характерным особенностям НПВП-гастропатии относятся: 1) преимущественная локализация язв и эрозий в антральном отделе желудка; 2) клиническая (или часто только эндоскопическая картина) дебютирует в основном в первые 1–3 мес от начала приема НПВП; 3) внезапное развитие поражения ЖКТ, которое может быть спрогнозировано только по совокупности факторов риска; 4) рецидивирующий характер течения [1].

Проблема НПВП-гастропатии является междисциплинарной и находится на стыке нескольких врачебных специальностей: с одной стороны, ревматологи, неврологи, травматологи, терапевты и врачи общей практики, наиболее часто назначающие НПВП, с другой – гастроэнтерологи, которые по определению должны диагностировать и лечить пациентов с нестероидной гастропатией. НПВП-гастропатия сопряжена с диагностическими трудностями субъективного генеза: на практике связь поражения желудка или ЖКТ с приемом НПВП врачи часто упускают [9, 19].

Основной причиной развития НПВП-гастропатии считается существенное снижение защитного потенциала слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, связанное с подавлением синтеза «цитопротективных» простагландинов. Эти вещества регулируют синтез поверхностных мукополисахаридов и бикарбонатов, стимулируют репаративный потенциал клеток и поддерживают активный кровоток в подслизистом слое, тем самым предохраняя слизистую оболочку от повреждающего действия соляной кислоты и пепсина [13, 20].

За последнее десятилетие был разработан ряд национальных и международных рекомендаций по профилактике НПВП-индуцированных желудочно-кишечных осложнений [21–26], однако эта проблема сохраняет свою актуальность.

К основным направлениям обеспечения лекарственной безопасности при использовании НПВП (или любого другого препарата) в практике врачей разных специальностей можно отнести: 1) выявление пациентов с повышенным риском развития осложнений; 2) протекторную терапию; 3) выбор оптимального препарата с позиций эффективности и безопасности [27–29].

Факторы риска

Ведущими факторами риска повреждения ЖКТ при назначении НПВП являются: возраст старше 65 лет; язвенная болезнь (пептическая язва) и ее осложнения в

анамнезе; высокие дозы НПВП; одновременный прием нескольких НПВП или НПВП с АСК или другим антиагрегантом; сопутствующая терапия глюкокортикостероидами гормонами; продолжительность терапии; заболевание, требующее длительного приема НПВП; наличие *Helicobacter pylori*; женский пол [1, 2, 30].

Наличие у пациента нескольких факторов риска существенно увеличивает вероятность развития у пациента НПВП-индуцированного поражения ЖКТ. Стратификация факторов риска подразделяет пациентов на 3 группы: 1) высокого риска – имеющие осложнения язвенной болезни в анамнезе, особенно недавние, а также 3 и более факторов риска; 2) среднего/умеренного риска – 1–2 фактора риска; 3) низкого риска – отсутствие факторов риска [10, 31].

Рекомендации ACG (American College of Gastroenterology) к факторам риска дополнительно относят: начальный период приема НПВП (первые 1–2 нед); прием препаратов натошак (до еды); употребление алкоголя, курение, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [24].

Пациентам, которые относятся к группе высокого риска, лучше избегать приема НПВП. Если же противовоспалительная терапия необходима, ее следует назначать с максимальной осторожностью: минимальная доза на минимальный период, селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2 с одновременным курсом протекторной терапии. Пациентам, которые могут быть отнесены к группе умеренного риска, рекомендуется протекторная терапия. Лицам без факторов риска (низкий риск) профилактические назначения не требуются [10, 24, 32, 33].

Протекторная терапия

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются препаратами выбора для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, в том числе и у пациентов старшей возрастной группы. Они существенно превосходят по эффективности блокаторы H_2 -рецепторов гистамина при язвах желудка (именно эта локализация поражений типична для НПВП-гастропатии) и значительно лучше переносятся пациентами, чем мизопростол, и имеют более удобный режим дозирования [14, 15, 34, 35]. Для достижения антисекреторного эффекта обычно требуется небольшая доза препарата. Используется любой ИПП в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, лансопразол 30 мг, рабепразол 20 мг и эзомепразол 20 мг), прием осуществляется однократно утром за 30–60 мин до еды.

Проведение гастропротекции целесообразно при наличии у пациента выраженных симптомов диспепсии или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также опасениях пациента в отношении развития патологии ЖКТ на фоне противоревматической терапии [1, 2].

Еще одним направлением в профилактике и лечении НПВП-гастропатии является решение вопроса о необходимости проведения эрадикационной терапии *H. pylori*. Известно, что эрадикация *H. pylori* редуцирует риск осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв у принимающих НПВП. Особенно показана эрадикация *H. pylori* пациентам с отягощенным анамнезом по язвенной болезни [36].

Согласно рекомендациям Маастрихт-4 [36] пациенты, длительно принимающие НПВП/АСК, должны быть протестированы в отношении *H. pylori* и при положительном ответе пролечены по классической схеме, в основе которой также присутствуют ИПП. Однако проведение только эрадикации *H. pylori* не приводит к снижению частоты язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, уже получающих НПВП. Эти больные нуждаются в длительном применении ИПП.

Выбор препарата из группы НПВП

Выбор оптимального препарата из группы НПВП с позиций эффективности и безопасности один из наиболее обсуждаемых в широкой клинической практике, прежде всего врача первого контакта (терапевта и врача общей практики), которому часто приходится сталкиваться с сопутствующими неврологическими и ревматологическими проблемами пациента, когда имеет место комбинация воспалительной реакции и болевого синдрома со стороны опорно-двигательного аппарата, а также необходимость длительного назначения НПВП [5, 7, 12, 20, 29, 32].

Общезвестно, что гастротоксические эффекты традиционных (неселективных) НПВП во многом определяют именно торможение активности ЦОГ-1. В этой связи, безусловно, предпочтение отдается селективным ингибиторам ЦОГ-2, которые являются менее токсичными по сравнению с традиционными препаратами данной группы лекарств и сочетают в себе быстрое обезболивающее действие и мощный противовоспалительный эффект [37]. Вместе с тем кардиологический профиль безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказался далеко не безупречен. Установлено, что НПВП повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что повышает артериальное давление и потенцирует сердечную недостаточность, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают эти эффекты в большей степени, чем неселективные [38–40]. Негативные эффекты селективных НПВП на агрегацию тромбоцитов устраняются сочетанием с малыми дозами АСК, однако такая комбинация требует дополнительного назначения ИПП.

Амтолметин гуацил

Перспективным лекарственным препаратом из группы НПВП является амтолметин гуацил (АМГ), обладающий не только сопоставимой с традиционными НПВП эффективностью, но и хорошим профилем безопасности для ЖКТ и сердечно-сосудистой системы [13, 20, 33, 40–43].

АМГ – предшественник толметина, неселективный ингибитор ЦОГ. Препарат получен с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате восстановления толметина аминокислотой (глицином) и гваяколом [44]. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротективным эффектом. АМГ подавляет провоспалительные факторы, снижает агрегацию тромбоцитов; угнетает ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает образование простагландинов (в том числе в очаге воспаления), подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров; стабилизирует лизосомальные мембраны; тормозит синтез или инактивирует медиаторы воспаления (простагландин, гистамин, брадикинин, цитокины, факторы комплемента). Блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления. Влияет на таламические центры болевой чувствительности; снижает концентрацию биогенных аминов, обладающих алгогенными свойствами; увеличивает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата. Устраняет или уменьшает интенсивность болевого синдрома, уменьшает утреннюю скованность и отеки, увеличивает объем движений в пораженных суставах через 4 дня лечения.

Защитное действие АМГ на слизистую оболочку желудка реализуется путем стимуляции рецепторов капсаицина (также их называют ваниллоидными рецепторами), присутствующих в стенках ЖКТ. Вследствие то-

го, что в составе АМГ присутствует ванилиновая группа, он может стимулировать капсаициновые рецепторы, что в свою очередь вызывает высвобождение пептида, кодируемого геном кальцитонина, и последующее увеличение продукции оксида азота (NO). NO является важным фактором защиты слизистой оболочки желудка наряду с простагландинами.

В результате улучшается микроциркуляция, уменьшается адгезия нейтрофилов с освобождением свободных радикалов, и в конечном итоге резистентность стенки к повреждающим факторам повышается. В итоге важное клиническое значение имеет протективное действие АМГ на слизистую оболочку желудка и кишечника. Оба этих действия создают противовес отрицательному эффекту, вызываемому снижением количества простагландинов из-за ингибирования ЦОГ. Подробно гастропротективный эффект АМГ описан в рецензируемых журналах [13, 20, 45–50].

Из других эффектов NO немаловажное значение имеет обеспечение моторной функции ЖКТ, а также регуляции поступления желчи в кишечник; в частности, NO вызывает снижение моторики ЖКТ, расслабление сфинктера Одди и нижнего пищеводного сфинктера.

В клинических исследованиях [43, 51–53] было продемонстрировано, что обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты АМГ сравнимы с неселективными НПВП (диклофенак, пироксикам). Об эффективности АМГ по сравнению с диклофенаком и другими НПВП (толметин, индометацин, напроксен, ибупрофен, флурбипрофен, дифлунисал) свидетельствует и метаанализ, основанный на данных 18 клинических исследований [44]. Во всех исследованиях частота побочных эффектов, выраженность и частота повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по данным эндоскопического исследования, а также случаи преждевременного прекращения терапии были ниже в группе АМГ по сравнению с другими НПВП [44]. АМГ хорошо переносился пациентами при длительном применении (в течение 6 мес).

В эксперименте для АМГ были продемонстрированы АМГ-гастропротективные свойства в отношении повреждающего действия других НПВП и этанола [54].

В сравнительном исследовании безопасности и эффективности АМГ и целекоксиба у больных ревматоидным артритом были отмечены их одинаковая эффективность и безопасность [55]. Вместе с тем в отличие от селективных ЦОГ-2 НПВП, которые не влияют на агрегацию тромбоцитов [56], АМГ обладает антиагрегационной активностью, сравнимой с действием АСК [57]. Благодаря наличию этого фармакологического эффекта АМГ является более подходящим, чем селективный ингибитор ЦОГ-2, для пациентов с одним или более кардиоваскулярным фактором риска.

АМГ на российском фармацевтическом рынке представлен появившимся относительно недавно препаратом Найзилат® компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.». Рекомендуемая доза препарата Найзилат® составляет 600 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки. В зависимости от степени контроля симптомов заболевания поддерживающая доза может быть снижена до 600 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1800 мг. Для сохранения гастропротективного действия Найзилат® следует принимать на голодный желудок.

Основными показаниями к назначению препарата Найзилат® являются: болевой синдром средней и слабой интенсивности при остеоартрозе, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, при обострении подагры, бурсите, тендовагините, артралгии, миалгии, невралгии, мигрени, зубной и головной боли, альгодисменорее, травмах и ожогах.

Таким образом, Найзилат® (АМГ) представляет собой лекарственный препарат, сочетающий эффективность НПВП и безопасность, обусловленную в первую очередь его гастропротективными свойствами, в результате увеличения синтеза NO в слизистой оболочке желудка и кишечника, что обеспечивает повышение ее защитных свойств. Учитывая актуальность проблемы НПВП-гастропатии и высокую частоту применения НПВП в практике врачей различных специальностей, препарат Найзилат®, безусловно, займет достойные позиции в терапии боли и воспаления [13, 20, 33, 40–43].

Литература

1. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. ЕЛ.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова М.: Литтерра, 2007.
3. Насонов ЕЛ, Каратеев АЕ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Рус. мед. журн. 2006; 25. http://rmj.ru/articles_4309.htm
4. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. Рус. мед. журн. 2006; 15. http://rmj.ru/articles_4293.htm
5. Есеев МА. Алгоритмы безопасной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Cons. Med. 2008; 7: 148–53.
6. Трухан ДИ, Филимонов С.Н., Викторова ИА. Актуальные вопросы ревматологии. Новокузнецк: Полиграфист, 2012.
7. Каратеев АЕ. Нимесулид и пищеварительная система человека. Cons. Med. Гастроэнтерология. 2012; 8: 57–62.
8. Трухан ДИ, Викторова ИА. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013.
9. Верткин АЛ, Носова АВ, Алисов ВА, Заиченко ДМ. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. Cons. Med. 2013; 8: 63–7.
10. Латина ТЛ. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы. Рус. мед. журн. 2009; 2. http://rmj.ru/articles_6882.htm
11. Пахомова ИГ. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения Cons. Med. Гастроэнтерология. 2009; 2: 71–6.
12. Грищенко Е. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение. Ремедиум, 2012; 10: 43–4.
13. Пахомова ИГ. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. Рус. мед. журн. 2014; 10. http://rmj.ru/articles_9445.htm
14. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Терапия гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. Справ. поликлин. врача. 2011; 3: 26–31.
15. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. Cons. Med. Гастроэнтерология. 2011; 1: 16–21.
16. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. Health Technol Assess 2006; 10 (38): 1–183.
17. Roth SH. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Drugs 2012; 72 (7): 873–9.
18. Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. Clin Interv Aging 2011; 6: 125–31.
19. Якоб О.В. Есть ли возможность снизить риск развития НПВП-гастропатии? Фарматека. 2013; 6: 16–21.
20. Пасечников ВД. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты. Cons. Med. 2013; 9: 76–80.
21. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 2007; 115: 1634–42.
22. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks

- of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2008; 118: 1894–909.
23. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2908–18.
24. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Am J Gastroenterol 2009; 104: 728–38.
25. 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.
26. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. Clin Ther 2010; 32 (4): 667–77.
27. Трухан ДИ. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справ. поликлин. врача. 2012; 10: 18–24.
28. Трухан ДИ, Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 9–16.
29. Трухан ДИ, Тарасова Л.В., Акимова МА. Выбор анальгетика на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе внимания – кеторолак. Cons. Med. 2014; 2: 84–9.
30. Hawkey CJ, Lanas AI. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. Am J Med 2001; 110: 79–100.
31. Chan FK. The David Y. Graham lecture: use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a COX-2 restricted environment. Am J Gastroenterol 2008; 103 (1): 221–7.
32. Абдулганиева ДИ. Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией. Клини. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2011; 6: 23–9.
33. Трухан ДИ, Филимонов С.Н., Викторова ИА. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических болезней. СПб.: СпецЛит, 2014.
34. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Клини. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2006; 6: 16–23.
35. Цурко В.В., Егоров И.В. Ингибиторы протонной помпы в терапии воспалительных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Справ. поликлин. врача. 2013; 3. http://con-med.ru/magazines/physician/physician-03-2013/ingibitory_protomnoy_pompy_v_terapii_vospalitelnykh_zabolevaniy_verkhnego_otdela_pishchevartielnogo
36. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report Gut 2012; 61: 646–64.
37. Каратеев АЕ. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? Рус. мед. журн. 2013; 13. http://rmj.ru/articles_8770.htm
38. FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>
39. Трухан ДИ, Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справ. поликлин. врача. 2013; 5: 21–6.
40. Пилманов С.И., Дикарева Е.А., Макаренко Е.В. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов? Cons. Med. 2014; 2: 95–9.
41. Каратеев АЕ. Амтолметин гуацил – новое средство для купирования острой боли. Хирургия. 2013; 2. http://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-2-2013/amtolmetin_guatsil_novoe_sredstvo_dlya_kupirovaniya_ostroy_boli/
42. Морозова О.Ю. Молекула, изменившая взгляд на НПВП. Новая аптека. 2013; 11: 16–8.
43. Тавелла А, Урсини Дж. Клиническое исследование противовоспалительной активности и переносимости со стороны

желудочно-кишечного тракта Амтолметина гуацила (нового НПВП) по сравнению с диклофенаком у пациентов пожилого возраста с патологиями костно-суставной системы. Рус. мед. журн. 2013; 32. http://rmj.ru/articles_9074.htm

44. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G et al. Metanalysis of the tolerability of amtolmetin guacyl, a new, efficacious, non-steroidal anti-inflammatory drug, compared with traditional NSAIDs. Clin Drug Invest 1999; 17: 89–96.

45. Ham M, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24: 665–73.

46. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology 2008; 135: 41–60.

47. Nayeb-Hashemi H, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol 2009; 25: 537–43.

48. Tulassay Z, Herszenyi L. Gastric mucosal defense and cytoprotection. Best Pract Research Clin Gastroenterol 2010; 24: 99–108.

49. Palileo C, Kaunitz JD. Gastrointestinal defense mechanisms. Curr Opin Gastroenterol 2011; 27: 543–8.

50. Al-Jiboury H, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28: 594–601.

51. Bianchi PG, Montrone F, Lazzaroni M et al. Clinical and gastroscopic evaluation of amtolmetin guacyl versus diclofenac in patients

with rheumatoid arthritis. Ital. J Gastroenterol Hepatol 1999; 3: 378–85.

52. Tavella G, Ursini G. Studio clinico sull'attivitа antinfiammatoria e sulla tollerabilitа gastroenterica di amtolmetin guacyl, un nuovo FANS, in confronto a diclofenac, su pazienti anziani con patologie osteoarticolari. Clin Ther 1997; 148: 543–8.

53. Montrone F, Santandrea S, Caruso I et al. Amtolmetin guacyl versus piroxicam in patients with osteoarthritis. J Int Med Res 2000; 28: 91–100.

54. Pisano C, Grandi D, Morini G et al. Gastroprotective effect of new antiinflammatory drug amtolmetin guacyl in the rat. Involvement of nitric oxide. Dig Dis Sci 1999; 44: 713–24.

55. Jajic Z, Malaise M, Nekam K et al. Scaripignato Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exper Rheumat 2005; 23: 809–18.

56. Wilner KD, Rushing M, Walden C et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2002; 42: 1027–30.

57. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amtolmetin Guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug. Arzneimittel Forsch Drug Res 2001; 51: 737–42.

Антибиотикоассоциированные диареи: ситуация в мире и Новосибирске

М.Ф.Осипенко, Е.А.Бикбулатова, Е.Е.Моисеенко, М.И.Скалинская
ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

Применение антибиотиков, кроме несомненной пользы в случаях, когда они показаны, может сопровождаться рядом нежелательных явлений. Условно их можно подразделить на аллергические и токсические побочные эффекты, формирование резистентных штаммов микроорганизмов и развитие антибиотикоассоциированной диареи (ААД) [1]. Согласно современному определению, ААД – это наличие 3 или более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2 мес после применения антибактериальных препаратов [2]. Факторами риска развития ААД являются: группа антибиотика и длительность лечения, возраст больных, длительная госпитализация, наличие сопутствующих заболеваний, медицинские манипуляции и желудочно-кишечная хирургия, энтеральное питание, прием препаратов, снижающих кислотность, заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенный колит и болезнь Крона), беременность, химиотерапия [3].

ААД инфекционной природы

Диарея, ассоциированная с антибиотиками, может быть неинфекционной и инфекционной природы. В подавляющем большинстве случаев (75–80%) встречается неинфекционная, или идиопатическая, ААД. Она является результатом воздействия ряда антибиотиков на моторику и функцию пищеварительного тракта. Идиопатическая ААД протекает легче, чем инфекционная, и не имеет осложнений.

ААД инфекционной природы имеет иное происхождение и регистрируется в 20–25% случаев. Под воздействием антибиотиков существенно изменяется «микробный пейзаж» пищеварительного тракта. Уменьшение нормальной микрофлоры приводит к увеличению нутриентов в толстой кишке, и патогенные и условно-патогенные микроорганизмы начинают активно питаться и размножаться при отсутствии конкуренции за выживание. Инфекционная ААД имеет более тяжелое течение и более высокую частоту осложнений [4].

Практически все антибиотики могут вызывать ААД. Одной из самых проблемных групп являются линкозамиды – клиндамицин и линкомицин. По данным литературы, у больных, получающих клиндамицин или линкомицин, ААД развивается в 8–26% случаев [5]. При лечении пенициллинами, в основном амоксициллином и ампицилином, ААД наблюдается до 9% случаев. Также отмечены эпизоды ААД при оральном приеме цефалоспоринов первых генераций (цефазолин, цефалексин) и фторхинолонов [6, 7].

В целом, независимо от получаемого антибиотика, ААД инфекционного происхождения развивается у 3–30% [8]. Частота ее постоянно растет. Например, в Канаде в 2000 г. было зарегистрировано 3262 случая, а в 2003 г. – уже в 2 раза больше – 7004. Летальность от ААД составила в 2000 г. 12%, а в 2003 г. достигла 18% [9]. Чаще всего этиологической причиной диареи являются *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* 0157:H7, *Staphylococcus aureus* метициллинрезистентный, *Proteus* spp., *Enterococcus* spp. [10]. Наиболее тяжелые формы развиваются при диарее, вызванной *Clostridium difficile*. Многофакторный анализ показал, что *C. difficile*-ассоциированный колит является одной из значимых причин смертности стационарных больных, наряду с такими причинами, как внутрибольничная пневмония или мальнутриция. Food and Drug Administration включило *C. difficile* в список патогенов, потенциально опасных для здоровья населения [11, 12].

C. difficile-ассоциированная диарея

C. difficile представляет собой анаэробную грамположительную спорообразующую палочку. В течение последних двух десятилетий частота ААД, вызываемых именно *C. difficile*, неуклонно возрастает. Так, в 1996 г. в Соединенных Штатах Америки число тяжелых случаев составляло 31 на 100 тыс. населения; в 2005 г. этот показатель возрос почти в 3 раза (составив 84 случая на 100 тыс. населения) [13]. *C. difficile* – наиболее частый возбудитель инфекционной диареи у госпитализиро-