

# Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2

Каратеев А.Е.<sup>1</sup>, Попкова Т.В.<sup>1</sup>, Новикова Д.С.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1</sup>,  
Тогизбаев Г.А.<sup>2</sup>, Мартусевич Н.А.<sup>3</sup>, Ароян А.А.<sup>4</sup>, Ризамухамедова М.З.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; <sup>2</sup>Институт болезней суставов, Алматы, Республика Казахстан; <sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь; <sup>4</sup>МЦ «Эребуни», Ереван, Республика Армения; <sup>5</sup>Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан  
<sup>1</sup>115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>050060, Казахстан, Алматы, проспект Гагарина, 206Б; <sup>3</sup>220116, Беларусь, Минск, проспект Дзержинского, 83; <sup>4</sup>375087, Армения, Ереван, ул. Титоградяна, 14; <sup>5</sup>100169, Узбекистан, Ташкент, ул. Фароби, 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Institute of Joint Diseases, Almaty, Republic of Kazakhstan; <sup>3</sup>Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus; <sup>4</sup>Erebuni Medical Center, Erevan, Republic of Armenia; <sup>5</sup>Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>206B, Gagarin Avenue, Almaty 050060, Kazakhstan; <sup>3</sup>83, Dzerzhinsky Avenue, Minsk 220116, Belarus; <sup>4</sup>14, Titogradyan St., Erevan 375087, Armenia; <sup>5</sup>2, Farobi St., Tashkent 100169, Uzbekistan

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

**Contact:** Andrei Karateev; [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

Поступила 09.09.14

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) позволяют эффективно контролировать основные симптомы ревматических заболеваний и широко используются в реальной клинической практике. Однако они могут вызывать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Профилактика этих осложнений основывается на оценке наличия факторов риска (ФР).

**Цель исследования** — оценить наличие ФР у больных, нуждающихся в приеме НПВП.

**Материал и методы.** Проведено одномоментное эпидемиологическое исследование, в ходе которого каждый из 2021 врача из 9 стран СНГ в течение 2 нед провел опрос не менее 10 больных, нуждающихся в приеме НПВП. Критерием включения было наличие выраженной мышечно-скелетной боли (>40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале — ВАШ) или прием НПВП на момент осмотра. Были получены данные о 21 185 больных (57,5% женщин и 42,5% мужчин), средний возраст 50,5±14,1 года, преимущественно с дорсалгией (56,6%) и остеоартрозом (23,5%). Средняя выраженность боли по ВАШ составила 62,2±25,2 мм.

**Результаты.** Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе было отмечено у 1,7%, язвенный анамнез — у 11,3%, диспепсия — у 25,3%, возраст старше 65 лет — у 16,8%, прием низких доз аспирина (НДА) — у 20,0%. Общее число больных с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ составило 29,0%. Столь же часто встречались сердечно-сосудистые ФР: инфаркт миокарда или инсульт — у 7,8%, ишемическая болезнь сердца — у 17,8%, артериальная гипертензия — у 37,7%, сахарный диабет — у 8,1%. Общее число больных с высоким риском осложнений со стороны ССС (без оценки SCOR) составило 23,0%. Многие больные с высоким риском, которые уже использовали НПВП, не получали эффективной профилактики. Так, среди больных с высоким желудочно-кишечным риском гастропротективные препараты использовали 62,2%, среди больных с высоким сердечно-сосудистым риском использовали НДА 53,2%.

**Заключение.** Существенное число пациентов, нуждающихся в активной анальгетической терапии, имеют серьезный риск лекарственных осложнений. Это ограничивает возможность применения НПВП и определяет необходимость эффективной профилактики или использования альтернативных методов обезболивания.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты; желудочно-кишечный риск; сердечно-сосудистый риск; профилактика.

**Для ссылки:** Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600–606.

## ASSESSMENT OF RISK FOR GASTROINTESTINAL AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH THE USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE CIS POPULATION: PRELIMINARY DATA OF THE CORONA-2 EPIDEMIOLOGICAL SURVEY

Каратеев А.Е.<sup>1</sup>, Попкова Т.В.<sup>1</sup>, Новикова Д.С.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1</sup>,  
Тогизбаев Г.А.<sup>2</sup>, Мартусевич Н.А.<sup>3</sup>, Ароян А.А.<sup>4</sup>, Ризамухамедова М.З.<sup>5</sup>

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are able to effectively control the major symptoms of rheumatic diseases and widely used in real clinical practice. However, they may cause serious gastrointestinal (GI) and cardiovascular (CV) events. The prevention of these events is based on the estimation of whether risk factors (RFs) are present.

**Objective:** to estimate the presence of RFs in patients needing NSAIDs.

**Subjects and methods.** A cross-sectional epidemiological survey was performed, during which 2021 physicians from 9 CIS countries questioned for 2 weeks at least 10 patients needing NSAIDs. The inclusion criterion was severe musculoskeletal pain (>40 mm on a 100-mm visual analogue scale (VAS)) or use of NSAIDs at the examination. Data were obtained on 21,185 patients (57.5% women and 42.5% men) (mean age 50.5±14.1 years) who had predominantly dorsalgia (56.6%) and osteoarthritis (23.5%). The mean pain value was 62.2±25.2 mm.

**Results.** 1.7, 11.3, and 25.3% of patients had history of gastrointestinal bleeding, ulcer, or dyspepsia, respectively; people over 65 years of age constituted 16.8%; those who took low-dose aspirin (LDA) – 20.0%. The total number of patients at high risk for GI events was 29.0%. There were also common CV RFs: myocardial infarction or stroke (7.8%), coronary heart disease (17.8%), hypertension (37.7%), and diabetes mellitus (8.1%). The total number of patients at high risk for CV events (without SCOR assessment) was 23.0%. Many high-risk patients who has already used NSAIDs received no effective prevention. Thus, 62.2% of the patients at high GI risk took gastroprotective drugs; 53.2% of those at high CV risk used LDA.

**Conclusion.** A large number of patients needing active analgesic therapy have a serious risk for drug-induced complications. This limits the possibility of using NSAIDs and determines the need for effective prevention or use of alternative methods for analgesia.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; gastrointestinal risk; cardiovascular risk; prevention.

**Reference:** Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: Preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):600–606.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-600-606>

Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью являются заболевания и патологические состояния, связанные с поражением органов опорно-двигательной системы. Травмы и их последствия, ревматическое воспаление мягких тканей, острая и хроническая дорсалгия, а также иные хронические болезни костно-мышечной системы (БКМС) – постоянный источник страданий, временной или стойкой потери трудоспособности, серьезных материальных потерь для пациента и общества. Актуальность этой проблемы возрастает; старение популяции неизбежно приводит к увеличению числа пожилых людей, а следовательно, числа лиц с «возрастной патологией» опорно-двигательной системы – остеоартрозом (ОА), характеризующимся выраженными болями и прогрессирующим нарушением функции суставов [1–4].

Несмотря на все разнообразие патологии опорно-двигательной системы, ее развитие определяется общими патогенетическими механизмами и характеризуется сходными клиническими проявлениями, главное из которых – острая или хроническая мышечно-скелетная боль (МСБ). Именно МСБ должна быть основной «мишенью» для лечащего врача, поскольку ее эффективное устранение не только существенно улучшает качество жизни, но и создает предпосылки для более быстрого и глубокого функционального восстановления больного. Кроме того, максимально полное подавление боли должно рассматриваться как важнейший элемент предупреждения формирования хронической боли – самостоятельной клинической проблемы, которая является частой причиной инвалидизации и одним из факторов неблагоприятного жизненного прогноза [1].

Лечение МСБ, независимо от этиологии, опирается на ограниченный набор фармакологических средств; центральную позицию среди них, несомненно, занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые блокируют синтез простагландинов, важнейших медиаторов боли и воспаления, оказывая патогенетическое действие при МСБ. Комбинация анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего потенциала выделяет НПВП среди других обезболивающих препаратов и делает их средством «первой линии» для симптоматической терапии при любой патологии, связанной с повреждением и воспалением ткани [1–4].

К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Контроль нежелательных реакций (НР) при приеме НПВП – важная задача, стоящая перед практикующими врачами. Ее решение, в первую очередь, основывается на оценке риска данных осложнений, что позволяет выбирать наиболее подхо-

дящие с точки зрения безопасности препараты для конкретной клинической ситуации и своевременно назначать адекватную профилактику [4–6].

Однако планирование профилактических мероприятий, так же как и создание соответствующих рекомендаций для врачей, невозможно без четкого представления о проблеме лекарственных осложнений. Поэтому столь важным представляется проведение национальных эпидемиологических исследований, в которых изучается наличие факторов риска (ФР) осложнений у больных, нуждающихся в регулярном приеме НПВП.

**Целью** нашей работы являлось изучение распространенности и характера ФР лекарственных осложнений у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, нуждающихся в приеме НПВП, в реальной клинической практике Российской Федерации и других стран бывшего Советского Союза, в эпидемиологическом исследовании КОРОНА-2 (Количественная Оценка Риска Осложнений у Нуждающихся в Анальгетиках).

#### Материал и методы

В основе настоящего исследования лежит анализ данных обследования больных, имеющих показания для назначения НПВП (наличие выраженной боли, >40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ) или уже получающих НПВП на момент осмотра.

В соответствии с планом исследования сбор информации проводили практикующие врачи, занимающиеся амбулаторным приемом пациентов с острой или хронической патологией опорно-двигательной системы. Каждый из участников должен был оценить состояние (по ряду клинических и лабораторных параметров) не менее 10 больных с МСБ, последовательно обратившихся за медицинской помощью за фиксированный 2-недельный срок (начиная со 2-й недели января 2013 г.). Таким образом, от каждого из врачей, принимавших участие в исследовании, был получен материал, состоящий из 10–15 исследовательских карт с анонимными клиническими данными пациентов, а также одной анкеты, содержащей информацию о работе конкретного специалиста. Эти данные были внесены в электронную базу, составленную с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

В исследовании приняло участие 2012 врачей из России и 8 стран бывшего Советского Союза: Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Молдовы, Таджикистана, Туркменистана и Узбекистана. Профессиональный состав участников выглядел следующим образом: наибольший контингент составили врачи общей практики – 872 (43,3%), затем неврологи – 719 (35,7%), ревматологи – 355 (17,6%) и ортопеды-травматологи – 66 (3,4%). Большинст-

во врачей – женщины (84,9%); средний возраст врача составил  $43,8 \pm 10,1$  года, стаж работы – от 1 года до 49 лет (в среднем  $17,1 \pm 10,0$  года).

В итоге исследуемый материал оказался представлен данными опроса и обследования 21 185 больных (57,5% женщин и 42,5% мужчин), средний возраст  $50,5 \pm 14,1$  года.

Распределение больных, опрошенных в различных странах СНГ и включенных в итоговую оценку результатов исследования: Азербайджан ( $n=576$ ; 2,7%), Армения ( $n=501$ ; 2,4%), Беларусь ( $n=586$ ; 2,8%), Казахстан ( $n=1311$ ; 6,2%), Молдова ( $n=1508$ ; 7,1%), Узбекистан ( $n=1430$ ; 6,8%), Российская Федерация ( $n=13\ 869$ ; 65,5%), Таджикистан ( $n=1049$ ; 5,0%), Туркменистан ( $n=355$ ; 1,7%).

В ходе анализа определялось наличие качества ФР НПВП-ассоциированных осложнений со стороны как ЖКТ, так и ССС. В качестве первых учитывались: наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения, потребовавшего госпитализации, оперативного вмешательства или эндоскопической остановки; наличие в анамнезе язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), выявленной при эндоскопическом исследовании; возраст  $>65$  лет; наличие диспепсии (не менее трех эпизодов таких симптомов, как гастралгия, тошнота и тяжесть в эпигастрии на протяжении последней недели); прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови; прием глюкокортикоидов (ГК); положительный тест на *Helicobacter pylori*. В качестве кардиоваскулярных ФР учитывалось: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ); ишемического инсульта и/или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК); иного артериального и/или венозного тромбоза; нарушение ритма сердца; сахарный диабет (СД); артериальная гипертензия (АГ); повышение артериального давления, АД  $>140/90$  мм рт. ст. не менее чем при трех измерениях). Курение рассматривалось как умеренный ФР для развития патологии как ЖКТ, так и ССС.

Высоким риск осложнений со стороны ЖКТ считался в том случае, когда в анамнезе имелось желудочно-кишечное кровотечение и/или пептическая язва, а также в случае приема лекарств, влияющих на свертывающую систему крови, а риск кардиоваскулярных осложнений – при наличии ИБС, кардиоваскулярных катастроф в анамнезе и/или СД.

Статистический анализ материала выполнялся при помощи программы SPSS 10.0. Средние значения количественных параметров показаны в формате  $M \pm m$ .

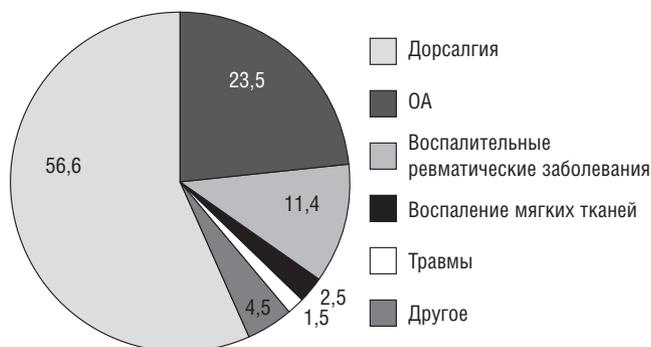


Рис. 1. Основные диагнозы больных, включенных в исследование, %

## Результаты

Подавляющее большинство опрошенных составили лица с острой или хронической болью, локализованной в различных отделах спины: в поясничном отделе – 9328 (44,1%), шейном – 2224 (10,5%), грудном – 423 (2,0%). На втором месте среди причин МСБ оказался ОА: гонартроз – 2183 (10,3%), коксартроз – 724 (3,4%), с поражением нескольких суставов, мелких суставов кистей или суставов другой локализации – 2081 (9,8%). В исследуемой группе оказался 1571 (7,4%) больной ревматоидным артритом, 410 (1,9%) пациентов с серонегативными спондилоартритами, 253 (1,2%) – с подагрическим артритом и 172 (0,8%) – с реактивными артритом. В нее также вошли 544 (2,5%) пациента с воспалением околосуставных мягких тканей ревматической природы и 309 (1,5%) – с острыми травмами. У 186 (0,9%) больных диагностировались артралгии, моно- и олигоартриты неясной этиологии, у 756 (3,6%) – другие заболевания и патологические состояния, при которых отмечалось появление острой или хронической МСБ (рис. 1).

К последней группе были отнесены пациенты с достаточно редкими для реальной клинической практики системными заболеваниями, такими как системная красная волчанка ( $n=14$ ), периодическая болезнь ( $n=2$ ), системная склеродермия ( $n=11$ ), синдром Шегрена ( $n=2$ ), саркоидоз ( $n=2$ ), узловатая эритема ( $n=2$ ), а также с устаревшим диагнозом «ревматизм» ( $n=51$ ). Большую часть этой группы составили больные с неясным синдромным (наиболее часто – неврологическим) диагнозом, например: «миозит», «плексалгия», «плексит», «невралгия», «неврит», «миофасциальный синдром», «арахноидит» и др.

Большинство обследованных пациентов испытывали сильную боль – ее средняя выраженность по ВАШ составила  $62,2 \pm 25,2$  мм. 15 943 (75,3%) пациента уже получали НПВП на момент опроса, а 3680 (17,4%) регулярно принимали эти лекарства на протяжении более чем 1 мес.

Риск развития НПВП-ассоциированных осложнений был повышен у большинства обследованных пациентов. Число лиц, не имевших каких-либо ФР со стороны ЖКТ, составило 6907 (32,6%), со стороны ССС – 6980 (32,9%).

Частота отдельных ФР представлена в табл. 1 и 2. Как видно, наиболее частым ФР со стороны ЖКТ являлось наличие диспепсии, со стороны ССС – АГ. Курение, одинаково негативно влияющее как на ЖКТ, так и на ССС, было отмечено более чем у 30% обследованных лиц. Эта вредная привычка была в значительно большей степени свойственна лицам мужского пола.

Существенная часть пациентов получала различные препараты для лечения или профилактики коморбидной патологии. Так, 6268 (29,6%) принимали ингибиторы протонной помпы (ИПП), а 928 (4,4%) – H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы (преимущественно фамотидин, 88,0%). 4841 больному проводилась антигипертензивная терапия, что составляло 62,7% от общего числа лиц, у которых было зафиксировано повышение АД. Из них 1971 (40,7%) принимал ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с мочегонными или без них, 1218 (25,2%) – β-адреноблокаторы, 759 (15,7%) – антагонисты рецепторов ангиотензина II, 320 (6,6%) – блокаторы кальциевых каналов, 278 (5,7%) получали монотерапию мочегонными средствами, а 295 (6,1%) – комбинацию ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов.

Мы провели анализ числа пациентов, имевших различную степень риска лекарственных осложнений. Число лиц с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ определялось как сумма пациентов, имевших язвенный анамнез с перенесенным кровотечением или без него, + число лиц, перенесших желудочно-кишечное кровотечение, но не имевших язвенного анамнеза, + число лиц, получавших препараты для снижения свертывания крови, но не имевших язвенного анамнеза и/или кровотечения в анамнезе. Суммарно их число составило 6152 (29,0%).

Число больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений рассчитывалось как сумма лиц, имеющих ИБС с перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами или без них, + число лиц, имевших в анамнезе ИМ и/или ишемический инсульт, без диагностированной ИБС + число лиц, страдающих СД, но не имевших диагностированной ИБС, а также сердечно-сосудистых катастроф. Их общее число составило 4865 (23,0%).

Мы провели подсчет количества больных с умеренным риском и числа пациентов с комбинацией ФР со стороны ЖКТ и ССС. Эти данные приведены на рис. 2. Как видно, доля лиц, имевших высокий риск осложнений со стороны ЖКТ, была выше, чем соответствующая доля пациентов, имевших высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Число больных с комбинацией ФР составляло примерно половину от числа лиц, у которых отмечались ФР со стороны какой-либо одной системы.

Нами был проведен анализ применения эффективных профилактических средств у пациентов в подгруппах высокого риска, уже получавших НПВП на момент проведения обследования. Такими средствами считали ИПП и H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы для профилактики осложнений со стороны ЖКТ [6, 7] и НДА для профилактики сердечно-сосудистых осложнений [6, 8]. Общее число больных, имевших высокий желудочно-кишечный риск, составило 4514, имевших высокий риск сердечно-сосудистых осложнений – 3460. На рис. 3 представлена доля пациентов, получавших профилактические средства. Как видно, существенная часть больных, имевших высокий риск лекарственных осложнений и принимавших НПВП, не использовала эффективные средства для их предупреждения.

С другой стороны, ИПП и H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы получали 1596 больных из 10 874 (14,8%), не имевших высокого риска желудочно-кишечных осложнений, а также диспепсии и симптомов ГЭРБ, которые могли бы оправдать их применение. Аналогично, среди 16 312 пациентов, не имевших высокого риска осложнений со стороны ССС, НДА получали 1268 (7,7%).

### Обсуждение

Результаты настоящей статьи представляют собой коллективную работу врачей из разных стран СНГ. Такая кооперация в ходе эпидемиологического исследования оправдана тесным взаимодействием между нашими государствами, активными миграционными процессами и исторической общностью системы медицинского образования, а следовательно, общими терапевтическими подходами при многих заболеваниях и патологических состояниях.

Полученные нами данные подтверждают глобальное значение проблемы осложнений, связанных с приемом НПВП. Более половины обследованных лиц имели

факторы, ассоциирующиеся с опасностью развития серьезной патологии ЖКТ и ССС. При этом высокий риск желудочно-кишечных осложнений отмечался у 29%, сердечно-сосудистых осложнений – у 23%, а комбинация серьезных ФР со стороны ЖКТ и ССС – у 10,8% пациентов. Лишь 1/4 обследованных лиц не имели каких-либо ФР – со стороны как ЖКТ, так и ССС.

Таблица 1 ФР НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ

ФР	Число больных, n (%)
Возраст >65 лет	3536 (16,8)
Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе	368 (1,7)
Язва желудка в анамнезе	1415 (6,7)
Язва ДПК в анамнезе	1337 (6,3)
Суммарное число больных с язвенным анамнезом*	2387 (11,3)
Диспепсия	5354 (25,3)
Симптомы ГЭРБ	4940 (23,3)
Прием низких доз аспирина (НДА)	4098 (20,0)
Прием клопидогреля	333 (1,6)
Прием варфарина	237 (1,1)
Прием ГК	742 (3,5)
<i>H. pylori</i> «+»	1559 (7,4)
Курение**	6553 (30,9)

Примечание.\* – общее число больных с язвами желудка и ДПК минус число больных с сочетанием язв желудка и ДПК (n=365); \*\* – среди мужчин – 56,7%, среди женщин – 11,6%; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Таблица 2 ФР НПВП-ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений

ФР	Число больных, n (%)
АГ	7724 (36,5)
ИБС	3724 (17,6)
ИМ в анамнезе	870 (4,1)
Ишемический инсульт/ОНМК в анамнезе	752 (3,5)
Нарушения ритма сердца	1205 (5,7)
Периферический сосудистый тромбоз в анамнезе	463 (2,2)
СД	1661 (7,8)

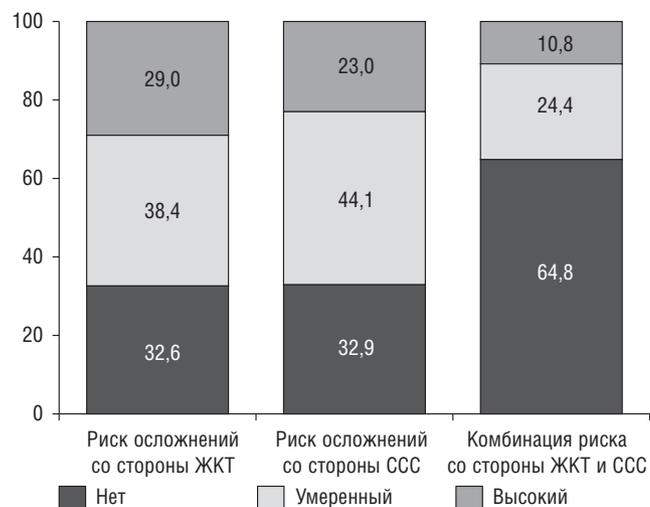


Рис. 2. Суммарный риск НПВП-ассоциированных осложнений, %



Рис. 3. Число больных с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ (а) и ССС (б), принимавших НПВП, которым проводилась активная профилактика, %

При этом не все возможные ФР были учтены. Так, в настоящем исследовании не было информации о применении антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, использование которых многие зарубежные авторы относят к числу факторов, способствующих развитию желудочно-кишечных кровотечений. Столь же мало информации мы получили об обсеменности пациентов *H. pylori* – важнейшим патогеном, определяющим развитие «банальной» (не связанной с приемом НПВП) язвенной болезни. Разумеется, доля лиц, у которых этот микроорганизм был выявлен (7,4%), не отражает истинной распространенности этой инфекции, поскольку лишь меньшая часть из них прошла соответствующее тестирование.

Хотя проблема серьезного «бремени» ФР у пациентов, нуждающихся в приеме НПВП, активно обсуждается в мировой научной литературе, имеется ограниченное число работ, посвященных объективной оценке их частоты. Одним из наиболее важных исследований в этом направлении является LOGICA, проведенное испанскими учеными А. Lanas и соавт. [9]. Они оценили наличие ФР у 3293 больных ОА, ≥6 мес регулярно получавших НПВП. Критериями высокого риска осложнений со стороны ЖКТ считались наличие кровотечения в анамнезе, прием антикоагулянтов, а также более трех иных ФР; критериями высокого кардиоваскулярного риска – счет по SCORE >5% и/или наличие СД 2-го типа, стенокардии или ИМ в анамнезе. Согласно полученным результатам, почти половина больных ОА имели сочетание среднего или высокого риска желудочно-кишечных и кардиоваскулярных осложнений. Так, высокий риск со стороны ЖКТ имели 22,3%, высокий кардиоваскулярный риск – 44,2%, а комбинацию высокого/среднего риска – 69,6% обследованных лиц. Лишь у 10,3% пациентов уровень риска был оценен как низкий [9].

В целом полученные нами данные хорошо согласуются с результатами исследования LOGICA, особенно в отношении частоты ФР, связанных с ЖКТ. Следует отметить, что испанские ученые определили более высокий уровень кардиоваскулярного риска, что может быть связано с несколькими причинами. Во-первых, в отличие от работы А. Lanas и соавт., где средний возраст обследованных составил  $64,7 \pm 10,9$  года, в нашем исследовании существенный контингент составляли лица достаточно молодого возраста, что могло обусловить меньшую частоту коморбидной патологии ССС. С другой стороны, в своем исследовании мы не могли применить SCORE – общепризнанный инструмент количественной оценки кардио-

васкулярного риска. Это объясняется тем, что информация о пациентах была собрана при первичном приеме, и многие из них еще не прошли обследования, включающего лабораторные тесты. Поэтому мы не имели данных о наличии или отсутствии гиперлипидемии у большей части обследованных лиц. Оценка высокой степени кардиоваскулярного риска в нашей работе опирается лишь на наличие явной патологии ССС и может считаться заниженной.

Необходимо отметить, что для отдельных групп «потребителей» НПВП частота кардиоваскулярных ФР может быть очень высокой. В этом плане весьма показательна оценка частоты коморбидных заболеваний у 15 000 жителей США в возрасте 65 лет и старше, страдающих ОА. Среди этих лиц более 80% имели АГ, 31,3% – СД, 38% – признаки сердечной недостаточности, 16,9% – ИБС, а 17,3% – цереброваскулярные нарушения [10].

Мы не относили к группе высокого риска пациентов, имеющих АГ (а их было более 1/3), при отсутствии ИБС, кардиоваскулярных катастроф в анамнезе и СД. Конечно, стойкое повышение АД ассоциируется с более высокой вероятностью развития ИМ и ишемического инсульта [11]. Тем не менее факт наличия АГ сам по себе не столь важен, поскольку, в отличие от указанных выше ФР, относится к числу модифицируемых параметров, ведь современная антигипертензивная терапия позволяет успешно контролировать АД. Поэтому при прогнозировании развития кардиоваскулярных катастроф выявление АГ имеет существенное значение лишь при ее сочетании с другими неблагоприятными факторами, такими как пожилой возраст и гиперлипидемия.

Согласно полученным данным, далеко не все больные, имеющие повышенное АД, получают антигипертензивную терапию. К сожалению, проблему неадекватного лечения АГ отмечают многие российские и зарубежные исследователи [12–14]. С одной стороны, это может быть связано с отсутствием должного внимания со стороны практикующих врачей, которые упускают из виду необходимость контроля АД, особенно в том случае, если основные жалобы пациентов не связаны с патологией ССС. Другой стороной проблемы является недостаточная приверженность больных назначенной терапии. Так, по данным российских кардиологов, приверженность лечению у пациентов с АГ на протяжении 6 мес составляет около 48% [15]. Британские ученые, проведя метаанализ 20 исследований (всего 376 162 больных с заболеваниями ССС, средний срок наблюдения 2 года), показали, что лишь 57% пациентов придерживаются рекомендаций врачей.

Например, только 61% больных принимали назначенные им ИАПФ [16].

При этом в качестве антигипертензивной терапии обследованные нами пациенты наиболее часто получали именно ИАПФ. Этот факт требует особенного внимания, поскольку эффективность ИАПФ на фоне приема НПВП существенно снижается, что может привести к ухудшению течения АГ. Более правильным в этой ситуации является использование в качестве средства «первой линии» блокаторов кальциевых каналов, которые обеспечивают лучший контроль АД у лиц, принимающих НПВП [17, 18].

Важным результатом настоящего исследования можно считать подтверждение факта недостаточного использования эффективных методов профилактики осложнений со стороны как ЖКТ, так и ССС у лиц, нуждающихся в приеме НПВП.

О значении этой проблемы говорят многие зарубежные исследователи [19, 20]. Весьма показательны данные масштабного эпидемиологического исследования, охватившего 618 684 потребителя НПВП в трех странах Европы (Великобритания, Нидерланды и Италия). Из них 117 307 (10,6%) получали неселективные НПВП в комбинации с гастропротективной терапией, преимущественно ИПП. Как оказалось, 4,9% принимали ИПП лишь изредка (<20% времени, в течение которого использовали НПВП), 27% – достаточно регулярно (от 20 до 80% времени) и 68,1% – постоянно (>80% времени). Среди всех больных, получавших ИПП, было зафиксировано 339 эпизодов развития желудочно-кишечных язв и кровотечений. Как и ожидалось, непостоянный прием гастропротекторов существенно повышал риск возникновения этих опасных осложнений. Так, среди тех, кто принимал их <20% всего времени использования НПВП, осложнения со стороны ЖКТ возникли в 2,39 раза, а среди тех, кто принимал их от 20 до 80%, – в 1,35 раза чаще, чем у больных, аккуратно исполнявших назначения врачей [21].

Близкие данные о реальном состоянии дел с профилактикой НПВП-гастропатии дал опрос 3037 больных, принимавших НПВП, в Москве и шести регионах России. Среди 239 респондентов, имевших в анамнезе язву желудка или ДПК, лишь 41% получали селективные НПВП и 12,9% – неселективные НПВП в сочетании с ИПП [22].

Аналогичная ситуация отмечается и в отношении применения антиагрегантной терапии у лиц с высоким кардиоваскулярным риском. Следует отметить, что важность активной профилактики тромбозомболических

осложнений признается большинством врачей. Как показал опрос 500 американских специалистов, занимавшихся ведением пациентов с заболеваниями ССС, почти 90% из них (от 86 до 89,6%, в зависимости от специальности) считали необходимым назначение НДА данной категории больных [23]. Однако в реальной клинической практике рекомендации по медикаментозной профилактике развития или рецидивов кардиоваскулярных катастроф выполняются далеко не лучшим образом. Так, R. Stafford и соавт. [24], анализируя данные ведения пациентов с заболеваниями ССС в амбулаторной практике США, на 2003 г. отметили применение НДА лишь у 32,8% лиц с высоким кардиоваскулярным риском. Итальянские ученые A. Filippi и соавт. [25], оценив лечение 35 473 пациентов с заболеваниями ССС, зафиксировали регулярное применение НДА лишь у 51,7%.

Недостаточная медикаментозная профилактика в группах высокого риска – тревожный факт, указывающий на отсутствие у существенной части практикующих врачей должной настороженности в отношении опасности развития НПВП-ассоциированных осложнений. Однако при этом и ИПП, и НДА назначались пациентам, не имеющим серьезных ФР и, собственно, не нуждающимся в проведении активных профилактических мер. Следует помнить, что эти препараты небезразличны для человеческого организма, их использование чревато развитием собственных осложнений (особенно это касается НДА), поэтому их следует применять лишь по определенным показаниям.

Несомненно, что практикующие врачи нуждаются в образовательных программах, а также четких рекомендациях по профилактике НПВП-ассоциированных осложнений. Создание национальных мультидисциплинарных рекомендаций по данной проблеме является насущной необходимостью и должно быть выполнено в ближайшее время.

#### Прозрачность исследования

Исследование выполнено при материально-технической поддержке фирмы «Гедеон Рихтер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [*Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)*] [The Pain (a practice guideline for physicians)]. Yahnо NN, Kukushkin ML, editors. Moscow: Publishing of RAMS; 2012. 512 p.]
2. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):766–72.
3. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2. DOI: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
4. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия. 2003;12(1):64–9. [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2003;12(1):64–9. (In Russ.)]
5. Bhalu N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
6. Burmester G, Lanus A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):818–22. DOI: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
7. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rew Gastroenterol Dis*. 2004;4:33–41.

8. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2138–51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61909-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61909-6).
9. Lanas A, Tornero J, Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1453–8. DOI: 10.1136/ard.2009.123166. Epub 2010 May 24.
10. Wang P, Avorn J, Brookhart M, et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on anti-hypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005;46(2):273–9. Epub 2005 Jun 27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000172753.96583.e1>.
11. Aw T, Haas S, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005;165(5):490–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.5.i0i50013>. Epub 2005 Feb 14.
12. Хохлов АЛ, Лисенкова ЛА, Раков АА. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика. 2003;(4):59–66. [Khokhlov AL, Lisenkova LA, Rakov AA Analysis of factors determining adherence to antihypertensive therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003;(4):59–66. (In Russ.)]
13. Erdine S. How do compliance, convenience, and tolerability affect blood pressure goal rates? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012 Oct 1;12(5):295–302. DOI: 10.2165/11635450-000000000-00000.
14. Sarwar MS, Islam MS, Al Baker SM, Hasnat A. Resistant hypertension: underlying causes and treatment. *Drug Res (Stuttg)*. 2013 May;63(5):217–23. DOI: 10.1055/s-0033-1337930. Epub 2013 Mar 2
15. Сорокин ЕВ, Карпов ЮА. Комбинированная антигипертензивная терапия – ключ к повышению эффективности сердечно-сосудистой профилактики. Русский медицинский журнал. 2012;(12):1304–9. [Sorokin EV, Karpov YA. Combined antihypertensive therapy – a key to better cardiovascular prevention. *Russkii meditsinskii gurnal*. 2012;(12):1304–9 (In Russ.)]
16. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125(9):882–7.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013. Epub 2012 Jun 27.
17. Polonia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology*. 1997;88 Suppl 3:47–51. DOI:<http://dx.doi.org/10.1159/000177507>.
18. Polonia J, Boaventure J, Gama G, et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24 h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens*. 1995;13:925–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-199508000-00014>.
19. Smalley W, Stein CM, Arbogast PG, et al. Underutilization of gastroprotective measures in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2195–200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10425>.
20. Sturkenboom MC, Burke TA, Dieleman JP, et al. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42 Suppl 3:iii23–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg495>.
21. Van Soest EM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. *Gut*. 2011;60(12):1650–9. DOI: 10.1136/gut.2011.239848. Epub 2011 Jun 2.
22. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. Русский медицинский журнал. 2006;15:1073–8. [Karateev AE, Nasonov EL NSAID-associated gastrointestinal pathology: the real state of affairs in Russia. *Russkii meditsinskii gurnal*. 2006;15:1073–8. (In Russ.)]
23. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005;111(4):499–510. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82>.
24. Stafford RS, Monti V, Ma J. Underutilization of aspirin persists in US ambulatory care for the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *PLoS Med*. 2005;2(12):e353. DOI:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0020353>. Epub 2005 Nov 15.
25. Filippi A, Bianchi C, Parazzini F, et al. A national survey on aspirin patterns of use and persistence in community outpatients in Italy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(5):695–703. DOI: 10.1177/1741826710397850. Epub 2011 Mar 1.