

Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов По результатам совещания группы экспертов, Москва, 01.04.2017

Контакты: Андрей
Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:
Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 27.06.17

Для ссылки: Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):452-456.

**DRAFT NATIONAL CLINICAL GUIDELINES (GENERAL PROVISIONS)
RATIONAL USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS
According to the results of the expert group meeting, Moscow, 01.04.2017**

For reference: Draft national clinical guidelines (general provisions). Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):452-456 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-452-456>

Участники совещания:

Академик Насонов Евгений Львович — президент Ассоциации ревматологов России, главный внештатный специалист ревматолог Минздрава России, докт. мед. наук, профессор

Академик Ивашкин Владимир Трофимович — заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», главный внештатный специалист гастроэнтеролог Минздрава России, президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, докт. мед. наук, профессор

Академик Яхно Николай Николаевич — профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», президент Российского общества по изучению боли, докт. мед. наук, профессор

Академик Мартынов Анатолий Иванович — заведующий кафедрой внутренних болезней №1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии ФПО ФГБОУ ВО «Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, докт. мед. наук, профессор

Арутюнов Григорий Павлович — заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», главный вне-

штатный специалист терапевт Департамента здравоохранения г. Москвы, докт. мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор

Каратеев Андрей Евгеньевич — заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем у пациентов с ревматическими заболеваниями ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук

Алексеева Людмила Ивановна — заведующая отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук, профессор

Чичасова Наталья Владимировна — профессор кафедры ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук

Евсеев Максим Александрович — научный руководитель по хирургии ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ (Волынская), докт. мед. наук, профессор

Кукушкин Михаил Львович — руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли, докт. мед. наук, профессор

Лила Александр Михайлович — проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», докт. мед. наук, профессор

Ребров Андрей Петрович — заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», докт. мед. наук, профессор

Новикова Диана Сергеевна — заведующая лабораторией ревмокардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук

Копенкин Сергей Семенович — доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», канд. мед. наук

Абузарова Гузель Рафаиловна — руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института

им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, докт. мед. наук

Скоробогатых Кирилл Владимирович — генеральный директор Университетской клиники головной боли, канд. мед. наук

Лапина Татьяна Львовна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», канд. мед. наук

Попкова Татьяна Валентиновна — руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук

Боль — основное, наиболее тягостное проявление острых заболеваний и травм, а также хронических болезней человека. Разработка методов эффективного контроля боли объединяет усилия представителей многих медицинских специальностей. Принципиальное значение имеют четкое понимание целей противоболевой терапии и единый патогенетический подход, основанный на использовании фармакологических и нефармакологических средств с различным механизмом действия.

Основным средством лечения острой и хронической боли являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их отличают ясный механизм действия, доказанная эффективность, удобство применения и доступность. При некоторых хронических ревматических заболеваниях НПВП играют роль важного патогенетического средства, не только устраняющего симптомы, но и влияющего на прогрессирование болезни.

К сожалению, НПВП могут вызывать широкий спектр неблагоприятных реакций (НР), представляющих серьезную угрозу здоровью и жизни пациентов. Поэтому применение НПВП обязательно должно включать методы эффективной профилактики лекарственных осложнений.

В начале 2015 г. был представлен проект рекомендаций по рациональному использованию НПВП, включающий алгоритм выбора лекарства с учетом наличия факторов риска НР со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Однако за последние два года появились новые данные, касающиеся эффективности и безопасности НПВП, требующие пересмотра и дополнения отдельных положений предыдущей версии рекомендаций. Прежде всего, это касается представлений о сердечно-сосудистых осложнениях НПВП.

Результаты совещания

После обсуждения экспертами на основании анализа данных клинических и эпидемиологических исследований, рекомендаций российских и международных врачебных сообществ, а также опыта практической работы был принят ряд положений, касающихся рационального применения НПВП. При разработке этих положений определялись уровни доказательности, приведенные в табл. 1.

Представленные ниже положения будут использоваться в качестве основы для формирования национальных

рекомендаций по рациональному применению НПВП в клинической практике, включающие все необходимые пояснения, литературные источники (данные основных клинических и эпидемиологических исследований), а также полную библиографию.

Основные положения, характеризующие эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов

1. Все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) при длительном применении имеют равный обезболивающий потенциал (*1a*).

2. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие (*1b*).

Таблица 1 Уровни доказательности

Градация рекомендаций	Уровень доказательности	Источник
А	1	1a Систематические обзоры РКИ, выполненных на высоком методическом уровне и с включением однородных групп пациентов
		1b Отдельные РКИ, результаты которых имеют узкий доверительный интервал
		1c Отдельные РКИ, результаты которых имеют риск расхождения
В	2	2a Систематические обзоры когортных исследований
		2b Отдельные когортные исследования, включающие исследования невысокого методического уровня
		2c Неконтролируемые когортные исследования
	3	3a Систематический обзор однотипных популяционных исследований случай–контроль
		3b Отдельные исследования случай–контроль
С	4	Серии наблюдений или отдельные когортные/популяционные исследования невысокого методического уровня
В	5	Мнение экспертов или лабораторные данные

Примечание. РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

3. Использование инъекционных форм НПВП (в/в и в/м введение), а также быстрорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с пероральным приемом стандартных препаратов (1b). В то же время нет однозначных данных о том, что применение НПВП в виде инъекций или быстрорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня (1b).

4. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная терапевтическая доза парацетамола 4 г/сут (1a).

5. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности «мягким» опиоидным препаратам, таким как трамадол (1a).

6. Использование НПВП в периоперационном периоде и в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических больных позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках и частоту НР, связанных с опиоидами (1a).

7. При остеоартрите длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов, чем прием НПВП в режиме «по требованию» (1b).

8. Длительный прием НПВП при остеоартрите и подагрическом артрите в ряде случаев способен уменьшить частоту рецидивов болезни (1b).

9. Длительное применение НПВП способно замедлить прогрессирование поражения позвоночника при спондилоартритах и должно рассматриваться как патогенетическая терапия этой группы ревматических заболеваний (1a).

10. Локальные формы НПВП обладают доказанной обезболивающей и противовоспалительной эффективностью при лечении остеоартрита (1a).

Основные положения, касающиеся неблагоприятных реакций, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (табл. 2)

1. Все НПВП могут вызывать НР со стороны ЖКТ: диспепсию (боль и дискомфорт в эпигастриальной области), изъязвления, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию (ЖДА), в том числе вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника.

2. Все НПВП могут вызывать НР со стороны ССС: дестабилизацию артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности, развитие мерцательной аритмии, повышают риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смертности.

3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.

4. НПВП могут повышать риск кровотечений при хирургических вмешательствах и травматичных медицинских манипуляциях.

5. НПВП могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм.

6. Риск развития НР со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании различных НПВП (1a).

Основные положения, касающиеся профилактики осложнений, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

1. Основной метод профилактики — учет ФР, их коррекция (при возможности) и назначение НПВП с более благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности (B).

Таблица 2 Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений со стороны ЖКТ			Риск сердечно-сосудистых осложнений	
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечениями или перфорацией) Желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе Прием низких доз аспирина для профилактики атеротромбоза или иных антиагрегатных средств и/или антикоагулянтов	Очень высокий	Установленный диагноз заболевания ССС (ИМ, ОКС, реваскуляризация коронарных и других артерий, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН) Документально подтвержденный значимый субклинический атеросклероз сонных и коронарных артерий Осложненный СД (с повреждением органов мишеней или другими ФР) ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²) SCORE ≥10%	
		Высокий	Значимо повышенные ФР (ОХС ≥8 ммоль/л, или ЛПНП >6 ммоль/л, или АД ≥180/100 мм рт. ст.) ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²) СД без поражения органов-мишеней (за исключением молодых пациентов с СД 1-го типа без ФР) 5 ≤ SCORE <10%	
Умеренный	Пожилые возраст (>65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>Helicobacter pylori</i>	Умеренный	1 ≤ SCORE <5%	
Низкий	Отсутствие ФР	Низкий	SCORE <1%	

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФР – фактор риска, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АД – артериальное давление.

2. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) (А).

3. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, а также тонкой и толстой кишки может быть назначение гастропротектора ребамипида (В).

4. Не следует назначать низкие дозы аспирина или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имеющим для этого определенных показаний (В).

5. Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений.

Основные положения, характеризующие безопасность отдельных нестероидных противовоспалительных препаратов (данные рандомизированных контролируемых исследований и соответствующего метаанализа)

1. Целекоксиб имеет наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии и ЖДА, в том числе у больных с ФР (1а).

2. Эторикоксиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не желудочно-кишечные кровотечения, в том числе из дистальных отделов ЖКТ, в сравнении с неселективными НПВП (1а).

3. Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию (1а) и бессимптомные язвы, чем неселективные НПВП (2с). Риск развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида может быть ниже, чем при использовании других неселективных НПВП (2а).

4. Осложнения со стороны ССС при использовании НПВП следует рассматривать как свойственные всем препаратам данной лекарственной группы, риск развития которых зависит от индивидуальных особенностей препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении циклооксигеназы-2 (1а).

5. Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации АГ и сердечной недостаточности (1а).

6. Использование напроксена не ассоциируется со значимым повышением риска сердечно-сосудистой смертности (2а).

Алгоритм назначения НПВП в зависимости от риска осложнений со стороны ЖКТ и ССС приведен в табл. 3.

Рекомендации по контролю нежелательных реакций при длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов

Планируя длительное применение НПВП, следует провести тщательное обследование пациента для выявления коморбидной патологии, а также рассмотреть возможность дополнительной коррекции имеющихся ФР.

1. Для снижения риска НР со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, нуждающихся в приеме НПВП, целесообразны диагностика инфекции *H. pylori* и решение вопроса о проведении курса антихеликобактерной терапии. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии в случае выявления инфекции показаны всем больным, имевшим в анамнезе язвы или эрозии желудка и/или ДПК. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии в случае выявления инфекции также показаны больным, нуждающимся в длительном приеме ИПП, во избежание миграции *H. pylori* и развития хронического активного гастрита тела желудка.

2. Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений рекомендуются:

- соблюдение здорового образа жизни (здоровое питание, регулярная физическая активность);
- отказ от курения;
- контроль массы тела, ее снижение при исходном повышении индекса массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$;
- диагностика АГ и дислипидемии, их медикаментозная коррекция для достижения целевого уровня АД (для большинства больных $<140/90 \text{ мм рт. ст.}$, у больных СД $<140/85 \text{ мм рт. ст.}$) и целевого уровня ХС ЛПНП (риск сердечно-сосудистых осложнений: низкий/умеренный – ХС ЛПНП $>3,0 \text{ ммоль/л}$, высокий сердечно-сосудистый риск – ХС ЛПНП $>2,6 \text{ ммоль/л}$, очень высокий – ХС ЛПНП $>1,8 \text{ ммоль/л}$).

Следует принимать во внимание, что прием НПВП может снижать гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), но не блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК).

При выявлении повышенного сердечно-сосудистого риска (SCORE $>5\%$) или диагностированного заболевания ССС показана консультация кардиолога, в том числе для решения вопроса о необходимом объеме обследования: дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, определение же-

Таблица 3 Алгоритм назначения НПВП (с изменениями, 2017 г.)

Риск осложнений		ССС		
		низкий	умеренный и высокий	очень высокий*
ЖКТ	низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим сердечно-сосудистым риском: напроксен, целекоксиб, низкие дозы ибупрофена ($<1200 \text{ мг/сут}$)	По возможности избегать
	умеренный	Неселективные НПВП + ИПП, селективные НПВП	Целекоксиб* или напроксен* + ИПП	назначения
	высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб* + ИПП	любых НПВП**

Примечание. *Рекомендуемая доза для длительного применения для целекоксиба 200 мг/сут, напроксена – 500 мг/сут. **Дополнение: возможность назначения НПВП у лиц с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений следует обсуждать лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза от применения НПВП превышает вероятный вред, связанный с риском развития осложнений со стороны ССС. Решение вопроса о таком назначении лечащий врач принимает при обязательном согласовании с пациентом. НПВП у больных с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений следует применять в минимальной эффективной дозе кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. В настоящее время препаратом выбора в этой ситуации следует считать напроксен.

сткости сосудистой стенки, эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ-ЭКГ), суточное мониторирование АД (СМАД), нагрузочные тесты, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца и сосудов, коронароангиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, исследование уровня биомаркера ХСН – NT-proBNP, натрийуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида. Вопросы дальнейшего ведения пациентов с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском, нуждающихся в регулярном приеме НПВП, должны быть согласованы с кардиологом.

Сочетание НПВП с аспирином или/и клопидогрелем ассоциируется с повышением риска осложнений со стороны ЖКТ. Кроме того, при одновременном приеме ибупрофена, напроксена и низких доз аспирина возможно снижение антиагрегантного эффекта последнего. При необходимости назначения комбинации НПВП и антиагрегантов целесообразно их назначение за 2 ч до приема НПВП. Следует по возможности минимизировать дозу и длительность приема НПВП в случае проведения двойной антиагрегантной терапии. Если пациенты принимают пероральные антикоагулянты, предпочтительнее назначение целексина, так как неселективные НПВП ассоциируются с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений.

3. Для снижения риска нефротоксических осложнений рекомендуется:

- тщательный контроль АД при наличии АГ. Следует с осторожностью назначать иАПФ/БРА в комбинации с мочегонными из-за повышения риска нефротоксических реакций на фоне приема НПВП;
- тщательный контроль гликемии при наличии СД 2-го типа;
- ограничение приема поваренной соли;
- недопущение развития гиповолемии: регулярный прием не менее 2 л жидкости, особенно в жаркие дни;
- регулярный контроль СКФ на фоне приема НПВП: расчетные методы по уровню креатинина СКД-ЕРІ, Кокрофта–Голта (не следует использовать у пациентов с отеками, связанными с задержкой жидкости, а также у лиц с ожирением из-за неточной оценки функции почек), проба Реберга–Тареева;
- у больных с СКФ <60 мл/мин следует избегать регулярного применения высоких доз НПВП и использования НПВП с длительным периодом полувыведения.

Суммарно рекомендации по контролю НР представлены в табл. 4.

Таблица 4 Контроль НР при длительном использовании НПВП

НР	Диагностика		Мероприятия по снижению риска
	методы диагностики	кратность	
НПВП-гастропатия	ЭГДС Оценка жалоб, признаки желудочно-кишечного кровотечения (стул черного цвета, рвота «кофейной гущей», тахикардия, гипотензия и др.)	Каждые 12 мес или по показаниям Каждый визит (не реже 1 раза в 3 мес)	Профилактический прием ИПП, эрадикация <i>H. pylori</i>
НПВП-энтеропатия	Уровень гемоглобина Капсульная эндоскопия	Каждые 3 мес По показаниям	Профилактический прием ребампида
Сердечно-сосудистые	Оценка жалоб, измерение АД СМАД, ЭКГ СМАД, ЭхоКГ, нагрузочные тесты, NT-proBNP	Через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем не реже 1 раза в 3 мес При наличии АГ: перед назначением НПВП, через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем каждые 6 мес или по показаниям При наличии высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска до назначения НПВП, затем по показаниям	Рациональный подбор кардиопротективной терапии (гипотензивной, гиполипидемической, улучшающей сократительную функцию сердца, антиагрегантной/антикоагулянтной)
НПВП-нефропатия	СКФ Микроальбуминурия (А2), суточная протеинурия, общий анализ мочи, УЗИ, УЗДГ почечных артерий, КТ почек	Перед назначением НПВП, через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем каждый месяц, кратный цифре, полученной при делении значения СКФ на 10* При подозрении на наличие патологии почек, по показаниям в режиме динамического наблюдения в период приема НПВП	Тщательный контроль АГ, гликемии (при наличии СД 2-го типа)

Примечание. * Например, при СКФ = 60 мл/мин/1,73 м² определение СКФ не реже чем 1 раз в 6 мес. ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, УЗДГ – ультразвуковая доплерография.