

Лекарственные осложнения: кто виноват и что делать?

Каратеев А.Е.¹, Зубков Д.С.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²РОО «Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы»

¹15522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²127299, Москва, ул. Приорова, 10

Нежелательные реакции (НР) — оборотная сторона успешной фармакотерапии заболеваний человека. К сожалению, многие лекарственные средства, способные остановить прогрессирование болезни и уменьшить страдание больного, в ряде случаев вызывают тяжелые осложнения, представляющие серьезную угрозу здоровью и жизни. У этой проблемы есть два аспекта: медицинский и юридический. В настоящей статье предлагается разбор трех клинических случаев, связанных с развитием серьезных НР при использовании наиболее популярного класса обезболивающих средств — нестероидных противовоспалительных препаратов. Каждый случай рассматривается с позиции медицинского эксперта и юриста.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; осложнения; профилактика; юридическая ответственность врача.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Зубков ДС. Лекарственные осложнения: кто виноват и что делать? Современная ревматология. 2018;12(1):85–92.

Drug-induced complications: who is to blame and what to do?

Karateev A.E.¹, Zubkov D.S.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Regional Public Organization «Association of Traumatologists/Orthopedists of Moscow»

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²10, Priorov St., Moscow 127299

Adverse reactions (ARs) are the reverse side of successful pharmacotherapy for human diseases. Unfortunately, many drugs, which are able to stop disease progression and reduce patient suffering, in some cases cause serious complications that pose a serious threat to health and life. This problem has two aspects: medical and legal. This paper proposes to analyze three clinical cases related to serious ARs from the use of the most popular class of pain killers — nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Each case is considered from the point of view of a medical expert and a lawyer.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; complications; prevention; a physician's legal responsibility.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Zubkov DS. Drug-induced complications: who is to blame and what to do? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):85–92.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-85-92>

Любая активная терапия предполагает серьезное вмешательство в работу организма. Лекарство, влияющее на тот или иной патологический процесс, неизбежно изменяет естественный обмен веществ и нормальную функцию биологических систем. Поэтому в ряде случаев применение фармакологических средств может сопровождаться развитием нежелательных реакций (НР) [1]. Осложнения фармакотерапии — глобальная медицинская и социальная проблема, которая чревата не только потенциальной угрозой здоровью и жизни пациента (что, конечно, наиболее важно), но и возможными юридическими последствиями для лечащего врача.

Существует четкое юридическое определение НР — это *непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата* [2]. При этом, согласно российским законам, *серьезными считаются те НР, которые привели к смерти либо представляют угрозу жизни, требуют госпитализации или вызвали стойкую утрату трудоспособности* [3]. Проблема юридической ответственности врача заключается в том, что развитие

НР во многих случаях можно прогнозировать и предупреждать: для этого необходимо учитывать особенности клинической ситуации и наличие определенных факторов риска, подбирать более безопасные препараты и использовать медикаментозную профилактику. И если серьезная НР возникает в том случае, когда ее можно было избежать, то это осложнение будет рассматриваться как результат *врачебной ошибки*. Или даже как следствие *ненадлежащего исполнения врачом своих служебных обязанностей*. Важно отметить, что «непреднамеренность» в действиях врача (т. е. его искренняя убежденность в том, что он проводит лечение правильно) отнюдь не освобождает от юридической ответственности. В уголовном праве непреднамеренность имеет характер неосторожности либо в форме легкомыслия, когда врач предвидит последствия, но рассчитывает счастливо избежать их, либо в форме небрежности, когда врач даже не предположил очевидных рисков назначения препарата [4, 5].

Но как разграничить ситуации, в которых вина лечащего врача очевидна, и те, в которых он не мог предвидеть не-

гитивные последствия терапии? Какова мера юридической ответственности в каждом конкретном случае, и как построить эффективную правовую защиту врача при развитии серьезных НР?

В контексте этой непростой темы мы хотим рассмотреть три эпизода НР, связанных с применением одного из наиболее популярных и широко используемых в клинической практике классов лекарственных средств — нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

НПВП являются важнейшим инструментом лечения острой и контроля хронической боли; их отличают хороший анальгетический и противовоспалительный потенциал, удобство применения и доступность. Но в эту характеристику мы добавим и «ложку дегтя»: все НПВП могут вызывать серьезные НР, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Эта проблема считается столь актуальной, что ведущие российские эксперты, представляющие разные специальности (ревматологи, неврологи, гастроэнтерологи, кардиологи, хирурги и травматологи), объединили свои усилия и создали клинические рекомендации по рациональному применению НПВП в клинической практике [6]. Важно отметить, что клиническим рекомендациям (протоколам лечения) наряду с порядками оказания медицинской помощи и стандартами медицинской помощи уделяется сегодня максимальное внимание: ведь они составляют основу для формирования критериев оценки качества медицинской помощи в Российской Федерации [7]. Главной задачей рекомендаций по рациональному применению НПВП являлось повышение безопасности использования этого ценного класса лекарственных средств. Но тем не менее эта задача пока далека от своего решения, что наглядно иллюстрируют следующие клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 28 лет. Поступил в травматологическое отделение с жалобами на выраженную боль и припухлость в области правого коленного сустава, возникшие после травмы (играл в футбол). Проведены пункция коленного сустава для устранения гемартроза, рентгенография, магнитно-резонансная томография. По данным обследования были диагностированы частичный разрыв передней крестообразной связки, разрыв тела и заднего рога медиального мениска. При сборе анамнеза пациент отрицал наличие каких-либо хронических заболеваний, в том числе язвенной болезни. Этот факт был зафиксирован лечащим врачом в медицинской документации.

Была выполнена фиксация коленного сустава в положении максимального разгибания тутором, для купирования боли назначены НПВП: кеторолак 30 мг внутримышечно 2 раза в день первые 2 дня, затем по 10 мг перорально по требованию. В дальнейшем планировалось решить вопрос об артроскопическом вмешательстве для пластики крестообразной связки.

На 3-й день у пациента возникла многократная рвота «кофейной гущей», отмечены снижение артериального давления — АД (до 100/60 мм рт. ст.), учащение пульса до 100 ударов в минуту, снижение уровня гемоглобина до 105 г/л. В связи с явными признаками желудочно-кишечного кровотечения пациент был срочно переведен в реанимационное отделение, где проводилась инфузионная терапия (включая переливание 2 порций эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы), внутривенное введение ингибитора протонной помпы (ИПП). При экстренном эндоскопическом исследовании была

обнаружена глубокая язва луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) 1,0 см с признаками продолжающегося интенсивного кровотечения (Форрест 1а). Было также отмечено наличие выраженной рубцовой деформации луковицы ДПК. Посредством инъекционного гемостаза (введение 0,001% раствора адреналина и физиологического раствора в область кровоточащего сосуда) кровотечение было остановлено. Однако через 4 ч возник повторный эпизод рвоты «кофейной гущей», отмечалось появление мелены (жидкий стул черного цвета). При эндоскопическом исследовании выявлено возобновление кровотечения и вновь проведена его остановка с использованием биполярной электрокоагуляции. Однако, учитывая высокий риск рецидива, было решено прибегнуть к хирургическому вмешательству — резекции ДПК, которая была успешно выполнена. Послеоперационный период протекал без осложнений и закончился полным выздоровлением пациента.

Однако данный случай стал причиной судебного иска. Суть претензий пациента заключалась в следующем. По его мнению, врач назначил опасный препарат, который вызвал угрожающее жизни язвенное кровотечение, в то время как у него была недиагностированная язвенная болезнь (на что указывает выявленная деформация луковицы ДПК) — очевидное противопоказание для использования НПВП. Выполненная операция на ЖКТ потенциально способна нарушить естественный процесс пищеварения и снизить качество жизни. Кроме того, из-за возникшего осложнения на длительный срок было отложено планируемое хирургическое вмешательство по поводу травмы коленного сустава.

Пациент утверждал, что ранее не проходил эндоскопического исследования и не знал о наличии у него язвы ДПК. Но у него периодически возникала боль в эпигастриальной области, которую он купировал приемом антацидов и «таблеток, которые давала жена» (омепразол, как удалось выяснить в дальнейшем). Он не сообщил об этом врачу, поскольку не посчитал данный факт важным. Однако пациент был уверен, что врач недостаточно полно расспросил его о жалобах со стороны ЖКТ и не акцентировал внимания на возможном риске, связанном с применением кеторолака.

Мнение медицинского эксперта

В данном случае врач действовал в соответствии с общепринятыми принципами обезболивания при повреждении структур коленного сустава. Желудочно-кишечное кровотечение является нечастым, но возможным осложнением, возникающим на фоне приема НПВП. По статистике, такое осложнение ежегодно развивается у 0,5–1,0% больных, регулярно принимающих эти препараты [6, 8, 9].

Назначение пациенту кеторолака было вполне оправданным. Это эффективный анальгетик, который широко используется для купирования выраженной боли, в том числе связанной с острой травмой [10]. Однако кеторолак — небезопасный препарат: по данным многочисленных популяционных исследований, он демонстрирует наиболее высокую частоту развития желудочно-кишечных кровотечений среди всех популярных НПВП [11]. Но, поскольку пациент не имел явных факторов риска желудочно-кишечных осложнений (о наличии у него язвенного анамнеза не было известно, а о периодически возникающих гастралгиях он не сообщил), лечащий врач мог назначить ему кеторолак без дополнительной профилактики. Предвидеть возникшее осложнение не представлялось возможным.

Пептическая язва (в основном вызванная инфекцией *H. pylori*) часто встречается в современной популяции: у 3–5% населения, а в течение жизни язва возникает у каждого 10-го человека [12, 13]. В ряде случаев язвенная болезнь может протекать с умеренно выраженными гастралгиями или даже бессимптомно, особенно если больные принимают лекарства от «диспепсии», нередко такие мощные, как ИПП.

Серьезные претензии к лечащему врачу могли бы возникнуть, если бы в истории болезни было отражено, что у пациента есть жалобы со стороны ЖКТ. К счастью для лечащего врача, в разделе этого документа, в котором представлены данные обследования органов пищеварительной системы, было записано, что жалоб на момент осмотра нет. И самое важное, как было отмечено выше, лечащий врач зафиксировал в истории болезни отсутствие у больного заболеваний пищеварительной системы, в частности язвенного анмеза.

Конечно, мы рекомендуем более тщательно изучать анамнез перед назначением НПВП и прицельно спрашивать о наличии боли в желудке и других симптомах, которые могут указывать на патологию ЖКТ. И во всех подозрительных или сомнительных случаях использовать более безопасные НПВП и дополнительно назначать гастропротекторы (ИПП) [6].

Мнение юриста

Рассмотрим представленный случай в рамках юридической ответственности двух видов: гражданско-правовой и уголовной. Гражданско-правовую ответственность несет лицо, оказывающее медицинские услуги. В нашем случае это юридическое лицо (медицинская организация). Ответственность заключается в компенсации вреда, причиненного пациенту в рамках договорных отношений по оказанию медицинских услуг. Под недостатком услуги понимают ее несоответствие обязательным требованиям закона или условиям договора [14]. При отсутствии четко обозначенных в договоре условий медицинская услуга должна соответствовать требованиям, предъявляемым в обычной практике для данного вида услуг [15]. К сожалению, стандарт специализированной медицинской помощи при повреждениях менисков до сих пор не разработан. Для этой патологии существует лишь стандарт первичной медико-санитарной помощи, предусматривающий назначение НПВП (только неселективных: диклофенак, индометацин, кеторолак) и трамадола. Кроме того, предлагается однократно использовать местные анестетики и комбинацию метамизола натрия с дифенгидрамином для купирования острой боли [16]. Клинические рекомендации Ассоциации травматологов-ортопедов России (АТОР) по лечению повреждений связок и менисков коленного сустава [17, 18] рассматривают обезболивание лишь в послеоперационном периоде и сформулированы излишне лаконично: «Анальгетики назначаются (кратность и длительность) с учетом выраженности болевого синдрома». Как проводить оценку выраженности боли и какая анальгетическая терапия должна использоваться в различных клинических ситуациях, здесь не обговаривается. К сожалению, Минздрав России не разработал специальных критериев оценки качества медицинской помощи при травмах связок и менисков коленных суставов. Имеются лишь критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при переломах ко-

стей верхних и нижних конечностей и костей плечевого пояса (коды по МКБ-10: S42; S52; S62; S72; S82; S92; T02.2–T02.6). Они включают такие параметры, как необходимость обследования и обезболивания не позднее 1 ч с момента поступления пациента в стационар и отсутствие гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений в период госпитализации [19]. Заметим, что в этих критериях не упоминаются осложнения со стороны ЖКТ. В условиях отсутствия нормативной базы в области медицинской помощи при повреждениях связок и менисков коленных суставов судебно-медицинские эксперты, а также эксперты качества медицинской помощи будут опираться на сложившуюся клиническую практику, описанную выше медицинским экспертом, с учетом обоснованности назначения лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению.

Уголовную ответственность за преступления несет конкретный человек, в нашем случае врач, если будет доказана его вина. Разумеется, преступления при оказании медицинской помощи имеют характер неумышленных, совершенных по неосторожности. В рассматриваемом случае вина врача отсутствует. Обезболивающий препарат кеторолак был назначен врачом обоснованно, в соответствии с показаниями к применению («Болевой синдром сильной и умеренной выраженности при травмах») и с необходимой долей осторожности, т. е. с учетом имеющихся противопоказаний к применению: эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения были исключены при опросе/осмотре пациента. Лечащий врач строго следовал инструкции по медицинскому применению препарата. Отдельно следует отметить, что *в протокол опроса пациента желательно включить анкету, которую он должен собственноручно заполнить и заверить подписью*. В случае судебного разбирательства эта предосторожность освободит врача от обвинений в том, что он неправильно понял пациента или намеренно не внес те или иные сведения в протокол осмотра. Перечень вопросов анкеты следует формировать в зависимости от характера заболевания для быстрого и четкого выявления показаний и противопоказаний к медицинским вмешательствам, в том числе к медикаментозной терапии.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 69 лет, длительное время страдает остеоартритом (ОА) правого тазобедренного сустава (III стадия по Kellgren–Lowrence). В связи с выраженной болью и нарушением функции, отсутствием эффекта от консервативной терапии, пациентке было проведено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Операция прошла без осложнений, и больная была выписана для проведения дальнейшей послеоперационной реабилитации по месту жительства. В периоперационном периоде для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентке был назначен ривароксабан 10 мг/сут. Среди других препаратов для купирования боли был рекомендован ибупрофен 400 мг до 3 раз в сутки по требованию (с формулировкой «при боли»). При этом для профилактики осложнений со стороны ЖКТ пациентке был назначен омепразол 20 мг/сут.

В истории болезни и выписном эпикризе отмечено отсутствие заболеваний пищеварительной системы, наличие коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, АГ) и эндокринной системы (сахарный диабет, СД 2-го типа).

Через 2 нед после выписки пациентка обратилась за медицинской помощью в связи с появлением мелены. При осмотре была отмечена тахикардия до 100 ударов в минуту, при этом АД оставалось стабильным: 120–130/80–90 мм рт. ст. В анализе крови — снижение уровня гемоглобина до 94 г/л (после операции его уровень составлял 115 г/л). Пациентка была госпитализирована в отделение интенсивной терапии многопрофильной городской больницы с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение. Ривароксабан был отменен, проводилась инфузионная терапия, включавшая переливание 2 доз эритроцитарной массы и 4 доз свежезамороженной плазмы.

При проведении экстренного эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ признаков кровотечения и его возможного источника не обнаружено. После соответствующей подготовки проведена видеокOLONOSКОПИЯ, которая также не позволила выявить источник кровотечения в толстом и терминальном отделе подвздошной кишки.

Эпизоды мелены больше не повторялись, однако анализ кала на скрытую кровь был резко положительным. В связи с этим заподозрено наличие источника кровотечения в тонкой кишке. Это предположение подтвердилось при проведении видеокапсульной эндоскопии: выявлены множественные геморрагии и эрозии слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки.

Для лечения данной патологии пациентке был назначен ребамипид 100 мг 3 раза в день, проведен курс антибактериальной терапии — рифаксимин 400 мг 2 раза в день. На этом фоне состояние стабилизировалось, эпизоды кровотечения не повторялись, пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Однако впоследствии она предъявила письменную жалобу на действия лечащего врача хирургического отделения, рекомендовавшего ей одновременный прием ривароксабана и ибупрофена — сочетания препаратов, которое существенно увеличивает риск развития желудочно-кишечного кровотечения. По утверждению больной, это создало серьезную угрозу ее жизни и ухудшило течение послеоперационного периода, поскольку после перенесенного кишечного кровотечения она больше не может принимать ни НПВП, ни антикоагулянты.

Мнение медицинского эксперта

Хорошо известно, что НПВП способны вызывать нарушение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к транслокации кишечной флоры и развитию хронического воспаления. Повреждение кишечной стенки может сопровождаться развитием эрозий и язв и обычно проявляется минимальным (оккультным) кишечным кровотечением, приводящим к прогрессирующей железодефицитной анемии [6, 8, 9]. Даже относительно небольшие дозы НПВП (в том числе ибупрофена) могут вызывать данную патологию. Так, М. Doherty и соавт. [20] сравнили эффективность и безопасность монотерапии ибупрофеном и парацетамолом, а также их комбинаций у 892 больных ОА. Через 12 нед лечения в группе больных, получавших ибупрофен 400 мг 3 раза в день, в 22,4% случаев отмечалось снижение уровня гемоглобина на 10 г/л, а в 10,5% — на 20 г/л.

Ривароксабан — ингибитор фактора Ха, антикоагулянт, который широко используется для профилактики тромбоэмболических осложнений после ортопедических операций. К сожалению, этот эффективный препарат способен вызывать серьезные кровотечения: их суммарная частота

составляет около 3 случаев на 100 пациентов/лет. Комбинация ривароксабана (как и любых других антикоагулянтов и антитромботических средств) и НПВП существенно повышает риск развития этой опасной патологии [21, 22].

Мог ли лечащий врач избежать некоторых осложнений, действуя более осторожно? В определенной степени — да, ведь он мог предусмотреть возможность развития осложнения, возникшего у его пациентки. Как известно, антикоагулянты способны спровоцировать кровотечение из нижних отделов ЖКТ, что показано в многочисленных исследованиях [21, 22] и отмечено в инструкции к препарату [23]. В инструкции также подчеркнута необходимость осторожного применения ривароксабана в комбинации с НПВП.

Лечащий врач знал о возможном негативном взаимодействии ибупрофена и ривароксабана и назначил для профилактики осложнений ИПП. Однако эти препараты, которые успешно предупреждают развитие кровотечений из верхних отделов ЖКТ (связанных с приемом НПВП, а также антикоагулянтов), абсолютно бесполезны для профилактики осложнений со стороны тонкой и толстой кишки [6].

Эффективным методом снижения риска желудочно-кишечных кровотечений в данном случае было бы использование более безопасного НПВП, в частности широко применяемого в России мелоксикама. Так, метаанализ серии из 12 исследований, в которых сравнивалось влияние на ЖКТ оригинального мелоксикама и «традиционных» (неселективных) НПВП, показал достоверно меньшую частоту серьезных осложнений при использовании первого препарата, в том числе желудочно-кишечных кровотечений и перфораций язв [24]. Недавно М. Yang и соавт. [25] провели сравнение данных 36 исследований (n=112 351), в которых изучалась частота желудочно-кишечных осложнений при использовании высокоселективных (коксибы) и умеренно селективных (мелоксикам, набуметон и этодолак) НПВП. Согласно полученным данным, умеренно селективные НПВП, такие как мелоксикам, по безопасности не отличались от коксибов. Риск развития осложненных язв для умеренно селективных НПВП (отношение шансов, ОШ) составил 1,38 (95% доверительный интервал, ДИ 0,47–3,27), эндоскопических язв (включая бессимптомные) — 1,18 (95% ДИ 0,09–3,92), общее число желудочно-кишечных осложнений — 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), а ОШ отмены терапии из-за таких осложнений — 1,02 (95% ДИ 0,57–1,74) [25].

Другим действенным методом предупреждения кишечного кровотечения может быть применение нового гастроэнтеропротектора ребамипида, эффективность которого для лечения и профилактики НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных изменений тонкой кишки была подтверждена серией клинических исследований. В итоге именно этот препарат и был назначен больной для лечения выявленной патологии [26].

Вместе с тем до настоящего времени нет четких рекомендаций (признанных как международным сообществом, так и Минздравом России) по профилактике НПВП-энтеропатии. Важно также отметить, что совместное использование НПВП и антикоагулянтов не противопоказано: их рекомендуют назначать «с осторожностью», т. е. соблюдая возможные меры контроля и профилактики. Это говорит в пользу лечащего врача: в его действиях не было грубых нарушений, которые можно было бы трактовать как врачебную ошибку.

Разумеется, этот случай еще раз подчеркивает важность информирования врачей о всех возможных НР, связанных с антикоагулянтами и НПВП, и настоятельную необходимость создания национальных рекомендаций по их профилактике.

Мнение юриста

К сожалению, Минздрав России «забыл» утвердить стандарт специализированной медицинской помощи при ОА тазобедренного сустава. При этом стандарт первичной медико-санитарной помощи при данной патологии предполагает обезболивание исключительно неселективными НПВП (диклофенак, индометацин, кеторолак) и трамадомом, а также метамизолом натрия и дифенгидраминам (однократное назначение) [27]. В клинических рекомендациях АТОР в качестве основы медикаментозной терапии ОА тазобедренного сустава рекомендуются НПВП. К способам, позволяющим замедлить прогрессирование заболевания на ранних стадиях, почему-то отнесен метод пролонгированной эпидуральной аналгезии.

Возвращаясь к разговору о должной степени осторожности при назначении лекарственных препаратов, следует вновь обратить внимание врачей на инструкцию по медицинскому применению. Изучим инструкцию по применению ривароксабана 10 мг [23]. Препарат был назначен по главному своему показанию — профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим операциям на нижних конечностях. У пациентов, получающих препараты, влияющие на гемостаз (например, те же НПВП), ривароксабан рекомендовано применять с особой осторожностью, а пациентам с риском развития язвенной болезни желудка и ДПК может быть назначено соответствующее профилактическое лечение. В качестве особых мер предосторожности, а также соответствующей профилактики лечащий врач избрал назначение ИПП.

Теперь обратимся к инструкции по медицинскому применению ибупрофена, согласно которой следует соблюдать осторожность во время приема этого препарата в пожилом возрасте, при язвенной болезни желудка и ДПК (в анамнезе), наличии инфекции *H. pylori*, гастрите, энтерите, колите, длительном использовании НПВП, одновременном приеме антикоагулянтов. В разделе «Особые указания» приводятся методы профилактики осложнений со стороны ЖКТ: «При появлении симптомов гастропатии показан тщательный контроль, включающий проведение эзофагогастродуоденоскопии, анализа крови с определением гемоглобина и гематокрита, анализа кала на скрытую кровь. Для предупреждения развития НПВП-гастропатии рекомендуется комбинировать с препаратами простагландинов (мизопростол)». Там же обозначен общий принцип «осторожного применения» препарата: «Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом». Не стоит также игнорировать раздел «Лекарственное взаимодействие» ибупрофена: «При назначении с антикоагулянтными лекарственными средствами одновременно повышается риск развития кровотечений» [28]. В рассматриваемом случае лечащий врач использовал в гастропротективных целях ИПП, не обеспечив должную защиту всего ЖКТ. Однако в стандарте первичной медико-санитарной

помощи вообще не предусмотрено назначения препаратов для профилактики лекарственного поражения ЖКТ. Кроме того, врач своевременно предпринял все необходимые диагностические вмешательства в целях выявления патологического процесса, т. е. добросовестно боролся с последствиями НР. Действия врача в данной ситуации нельзя оценить однозначно.

Клиническое наблюдение 3

Пациент В., 71 года, обратился на амбулаторный прием к травматологу-ортопеду с жалобами на выраженную боль и ограничение движений в правом плечевом суставе. Боль возникла после длительной физической нагрузки (работа на даче). В ходе осмотра и по данным УЗИ были выявлены признаки тендинита надостной мышцы, субакромиального бурсита. У пациента имелась серьезная коморбидная патология: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), СД 2-го типа.

Пациенту были назначены НПВП: диклофенак 150 мг/сут в сочетании с ИПП (пантопрозол 40 мг/сут), курс физиотерапии (лазеротерапия). Рассматривался вопрос о локальном введении глюкокортикоида (ГК), однако, учитывая тенденцию к гипергликемии и АГ, от этого вида терапии было решено воздержаться.

На 5-е сутки после начала приема диклофенака, после эпизода психоэмоционального переживания, у пациента внезапно возникла выраженная боль в за грудиной области с иррадиацией в нижнюю челюсть и левую руку. Пациент был госпитализирован в отделение неотложной кардиологии, где диагностирован острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка с подъемом сегмента ST. После проведения коронарографии было выполнено эндоваскулярное стентирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Операция прошла успешно, больной был выписан под наблюдение кардиолога для дальнейшего лечения и реабилитации.

Несмотря на благоприятный исход, данный случай стал предметом официальной жалобы со стороны больного. Претензии касались обоснованности назначения диклофенака, который, по убеждению больного, вызвал инфаркт миокарда, что представляло прямую угрозу его жизни и здоровью. Кроме того, данное осложнение существенно затруднило дальнейшую терапию тендинита надостной мышцы/субакромиального бурсита.

Мнение медицинского эксперта

В данном случае, к сожалению, можно определить прямую связь между действием врача (назначением диклофенака в максимальной терапевтической дозе) и развитием тяжелого осложнения — инфаркта миокарда.

Тема кардиоваскулярного риска при использовании НПВП давно и широко обсуждается в медицинской литературе. И если ранее опасность развития тромбоэмболических осложнений в основном связывали с селективными ингибиторами циклооксигеназы 2 (коксибы), то сейчас хорошо известно, что неселективные НПВП также могут вызвать кардиоваскулярные катастрофы [5, 7, 8]. В первую очередь это касается диклофенака. По данным крупнейшего метаанализа 280 рандомизированных исследований, в которых НПВП сравнивались с плацебо (n=124 513), и 474 исследований, в которых сопоставляли различные НПВП (n=229 296), риск (ОШ) кардиоваскулярных катастроф при использовании коксибов и диклофенака не различается: 1,37 и 1,41 [29].

Именно поэтому западные эксперты рекомендуют использовать для диклофенака (по крайней мере, для больших доз) те же кардиоваскулярные противопоказания, что и для коксибов. К ним относится и ИБС. И в данном случае вина лечащего врача достаточно очевидна.

В его оправдание можно привести лишь следующее соображение: в официальной инструкции по применению диклофенака среди противопоказаний не указано наличия ИБС и другой серьезной кардиоваскулярной патологии. В этом можно убедиться на сайте регистра лекарственных средств России. Однако в той же инструкции, в разделе «Актуализация информации», отмечено: «... пациентам с предшествующими выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе при хронической сердечной недостаточности, ИБС, цереброваскулярных нарушениях, заболеваниях периферических артерий, не следует применять диклофенак» [23].

Заметим, что в российских междисциплинарных рекомендациях по рациональному применению НПВП четко обозначено — не использовать НПВП у больных с очень высоким кардиоваскулярным риском.

У больных с умеренным кардиоваскулярным риском, например с АГ, СД 2-го типа без микро- и макроангиопатии, гиперхолестеринемией, избыточной массой тела и др., НПВП могут применяться. Но в любом случае требуется тщательный контроль состояния пациентов. Как и при наличии факторов риска со стороны ЖКТ, в этом случае следует выбирать более безопасные НПВП. Таким препаратом может считаться оригинальный мелоксикам. Недавно были опубликованы результаты оценки относительного риска осложнений со стороны ССС и почек при использовании мелоксикама. Эта работа представляет собой метаанализ 19 исследований ($n=132\,000$), в которых сравнивалась частота инфаркта миокарда, иных тромбоэмболических (инсульт и тромбоэмболия легочной артерии) и ренальных осложнений у больных, получавших мелоксикам и 7 других НПВП: рофекоксиб, целекоксиб, ибупрофен, напроксен, диклофенак, индометацин и этодоллак. Согласно данным метаанализа, общий риск (ОШ) осложнений со стороны ССС и почек составил для мелоксикама 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25). Это было меньше, чем для целекоксиба — 1,27 (95% ДИ 1,14–1,41) и особенно диклофенака — 1,47 (95% ДИ 1,4–1,53). Интересно, что в этой работе не выявлено различия в частоте осложнений при использовании мелоксикама в дозе 7,5 и 15 мг в противоположность тому же диклофенаку, риск осложнений которого четко зависел от используемой дозы [30].

У данного пациента локальное введение ГК в комбинации с местным анестетиком было бы гораздо менее опасно, чем назначение высокой дозы НПВП.

Мнение юриста

Согласно стандарту первичной медико-санитарной помощи, при бурсите плечевого сустава и (или) плечелопаточном периартрите [31] применяются все те же неселективные НПВП (диклофенак, индометацин, кеторолак) и трамадол. Использование в данной клинической ситуации местной терапии ГК не входит в стандарт медицинской помощи, однако в инструкции по медицинскому применению ГК имеется такое показание, как бурсит. Решение о назначении локальной инъекционной терапии в

этом случае в государственной медицинской организации должно быть принято врачебной комиссией, которая вправе отступать от стандартов медицинской помощи [32]. В негосударственной медицине достаточно обозначить объем медицинских услуг в договоре.

Вслед за медицинским экспертом обратимся к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата диклофенак. Препарат был назначен в соответствии с показаниями — заболевания внесуставных тканей (тендовагинит, бурсит). В инструкции среди противопоказаний не фигурируют заболевания ССС. Правда, среди ограничений к применению диклофенака значится сердечная недостаточность. А среди особых указаний мы находим замечание относительно пациентов старшей возрастной группы: «Следует соблюдать осторожность при применении вольтарена у пациентов пожилого возраста. Это особенно актуально у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых людей; им рекомендуется назначать препарат в минимальной эффективной дозе». Напомним, что 150 мг — максимально допустимая суточная доза. Таким образом, травматолог-ортопед проявил легкомыслие и нарушил инструкцию по медицинскому применению диклофенака, не соразмерив интенсивность болевого синдрома с риском назначения предельно допустимой дозы препарата пожилому пациенту. Информационные сообщения Европейского агентства лекарственных средств и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Правительства США, безусловно, должны приниматься во внимание и обсуждаться сообществами российских врачей-специалистов. Однако эти документы не имеют на территории Российской Федерации силы закона и не включаются в тексты инструкций по медицинскому применению препаратов автоматически, поэтому врача можно упрекнуть лишь в необоснованно завышенной дозе препарата, но доказать, что он заранее мог предположить сердечно-сосудистые осложнения, затруднительно.

Заключение

Предупреждение лекарственных осложнений — важный элемент работы практикующего врача. Как было отмечено выше, многие эффективные препараты (в том числе НПВП) потенциально небезопасны. Поэтому при их назначении нужно четко продумать все необходимые меры по выявлению факторов риска, оценке неблагоприятных лекарственных взаимодействий и профилактике НР. Здесь не может быть мелочей: активный опрос больного для выявления коморбидных заболеваний и сопутствующей терапии, выбор более безопасных препаратов и своевременное назначение медикаментозной профилактики могут сохранить здоровье и жизнь пациента и уберечь врача от серьезных юридических проблем. Нельзя забывать и о правильном ведении медицинской документации: ведь, как гласит мудрое врачебное изречение, история болезни «заполняется не для больного, а для прокурора».

При назначении лекарственной терапии следует обращать внимание не только на такие разделы инструкции по применению препарата, как «Показания» и «Противопоказания», но и на очень важный раздел «Особые указания». Именно в последнем зачастую отражены «подводные камни» использования препарата, а также указаны способы, позволяющие избежать развития НР.

Врачебное сообщество должно направлять свои усилия на совершенствование клинических рекомендаций, формирование персонализированного подхода к лечению в разных клинических ситуациях с учетом индивидуальных осо-

бенностей пациента и наличия коморбидной патологии. Несомненно, это повысит качество медицинской помощи, степень уверенности и юридическую защищенность врача в момент принятия решения о назначении терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муравьев ЮВ. Проблема неблагоприятных реакций на лекарственные препараты. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3):13-4. [Murav'ev YuV. he problem of adverse reactions to medicines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(3):13-4. (In Russ.).]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-437
2. Часть 50.1 статьи 4 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Part 50.1 of article 4 of the Federal law of 12.04.2010 № 61-FZ «On circulation of medicines»].
3. Часть 51 статьи 4 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Part 51 of article 4 of the Federal law of 12.04.2010 № 61-FZ «On circulation of medicines»].
4. Часть 2 статьи 26 Уголовного кодекса РФ [Part 2 of article 26 of the Criminal code of the Russian Federation].
5. Часть 3 статьи 26 Уголовного кодекса РФ [Part 3 of article 26 of the Criminal code of the Russian Federation].
6. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1): 4-23. (In Russ.).]. Doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
7. Часть 2 статьи 64 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Part 2 of article 64 of the Federal law of 21.11.2011 № 323-FZ «On the basics of public health in the Russian Federation»].
8. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
9. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16(5):821-47.
10. Каратеев АЕ, Журавлева МВ. Частота нежелательных реакций при использовании кеторолака в реальной клинической практике России: анализ спонтанных сообщений врачей по данным системы Фармаконадзора за 2011–2016 гг. Клиническая фармакология и терапия. 2016; (5):72-9. [Karateev AE, Zhuravleva MV. The frequency of adverse reactions when using Ketorolac in real clinical practice of Russia: analysis of spontaneous reports of doctors according to the Pharmacovigilance system for 2011-2016. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;(5):72-9. (In Russ.).].
11. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
12. Najm WI. Peptic ulcer disease. *Prim Care*. 2011 Sep;38(3):383-94, vii. doi: 10.1016/j.pop.2011.05.001.
13. Snowden FM. Emerging and reemerging diseases: a historical perspective. *Immunol Rev*. 2008 Oct;225:9-26. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00677.x.
14. Преамбула Закона РФ от 07.02.1992 № 2300-1 «О защите прав потребителей» [Preamble of the law of the Russian Federation of 07.02.1992 № 2300-1 «On protection of consumer rights»].
15. Часть 3 статьи 4 Закона РФ от 07.02.1992 №2300-1 «О защите прав потребителей» [Part 3 of article 4 of the Law of the Russian Federation of 07.02.1992 №2300-1 «On protection of consumer rights»].
16. Приказ Минздрава от 24.12.2012 № 1467н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при повреждениях мениска коленного сустава и хондромалии» [Order of the Ministry of health of 24.12.2012 № 1467 n «On approval of the standard of primary health care for injuries of the knee meniscus and chondromalacia»].
17. Пункт 3.18.4 Приказа Минздрава от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [Paragraph 3.18.4 of the Order of Ministry of health from 10.05.2017 No. 203n «On approval of criteria for evaluating the quality of medical care»].
18. Черняк ЕЕ, Каюмов АЮ, Зыкин АА, Герасимов СА. Повреждение связок коленного сустава (клинические рекомендации). Нижний Новгород; 2013. 18 с. [Chernyak EE, Kayumov AYU, Zykin AA, Gerasimov SA. *Povrezhdenie svyazok kolennogo sustava (klinicheskie rekomendatsii)* [Damage to the ligaments of the knee joint (clinical guidelines)]. Nizhnii Novgorod; 2013. 18 p.].
19. Черняк ЕЕ, Каюмов АЮ, Зыкин АА, Герасимов СА. Повреждение менисков коленного сустава (клинические рекомендации). Нижний Новгород; 2013. 20 с. [Chernyak EE, Kayumov AYU, Zykin AA, Gerasimov SA. *Povrezhdenie meniskov kolennogo sustava (klinicheskie rekomendatsii)* [Damage to menisci of the knee joint (clinical guidelines)]. Nizhnii Novgorod; 2013. 20 p.].
20. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1534-41. doi: 10.1136/ard.2011.154047.
21. Deutsch D, BoustiPre C, Ferrari E, et al. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017 Jun;10(6):495-505. doi: 10.1177/1756283X17702092. Epub 2017 Apr 17.
22. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 21;23(11): 1954-1963. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954.
23. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_58.htm
24. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
25. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
26. Мороз ЕВ, Каратеев АЕ. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. Современная ревматология. 2016;10(4): 97–105. [Moroz EV, Karateev AE. Rebamipide: effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):97–105. (In Russ.).]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105
27. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1132н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, ревматоидном артрите, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головки бедренной кости» [Order of the

Ministry of health of the Russian Federation of 20.12.2012 No. 1132n «About the approval of the standard of primary health care at primary coxarthrosis, rheumatoid arthritis, gout with defeat of hip joints, osteonecrosis and cysts of the femoral head»].

28. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_100.htm

29. Bhalal 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. Coxib and traditional

NSAID Trialists' (CNT) Collaboration.

Lancet. 2013 Aug 31;382(9894):769-79.

30. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review.

Inflammopharmacology. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9.

Epub 2014 Dec 17.

31. Приказ Минздрава от 20.12.2012

№ 1246н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при бурсите плечевого сустава и (или) плечелопаточном периаартрите» [Order of the

Ministry of health of 20.12.2012 № 1246 n «On approval of the standard of primary health care for shoulder bursitis and (or) shoulder-scapular periarthritis»].

32. Часть 5 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Part 5 of article 37 of the Federal law of 21.11.2011 № 323-FZ «On the basics of public health in the Russian Federation»].

Поступила 4.02.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.