

Использование ребамипида в качестве цитопротективного и противовоспалительного средства при энтеропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами

И.В.Маев, А.Н.Казюлин✉

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В мире отмечается увеличение частоты НПВП-энтеропатии, что связано с чрезвычайно широким применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) практически во всех разделах медицины, многофакторностью развития НПВП-энтеропатии (энтеропатии, индуцированной НПВП). Крайне тревожными являются трудность в диагностике данной патологии и возможность ее развития уже с 1, 2, 4-й недели приема. Соответственно, важным элементом профилактики и лечения НПВП-энтеропатии становится использование средств, оказывающих цитопротективное действие на слизистую оболочку тонкой кишки. Среди данных средств большой терапевтический потенциал имеет цитопротектор ребамипид. Большое количество экспериментальных и клинических исследований свидетельствует, что прием ребамипида является обоснованным и для условно здоровых лиц при необходимости короткого курса НПВП, и для больных, которым необходим их длительный или пожизненный прием, особенно при наличии факторов риска развития НПВП-энтеропатии.

Ключевые слова: энтеропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами, ребамипид, капсульная эндоскопия. ✉alexander.kazyulin@yandex.ru

Для цитирования: Маев И.В., Казюлин А.Н. Использование ребамипида в качестве цитопротективного и противовоспалительного средства при энтеропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 8–12.

Using rebamipide as a cytoprotective and anti-inflammatory agent in enteropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs

I.V.Maev, A.N.Kazyulin

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The increase in the incidence of NSAID-induced enteropathy, which is associated with an extremely wide application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in almost all branches of medicine, multifactor developing NSAID-induced enteropathy (enteropathy induced by NSAIDs) is marked in the world today. Extremely alarming is the difficulty in diagnosing this disease and the possibility of its development since the 1, 2, 4 th week of reception. Accordingly, an important element in the prevention and treatment of NSAID-enteropathy is the use of funds that have a cytoprotective effect on the mucous membrane of the small intestine. Among these tools is a great therapeutic potential cytoprotector rebamipide. A large number of experimental and clinical studies suggests that taking rebamipide is reasonable and relatively healthy persons, if necessary, a short course of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for patients who require long-term or lifelong them welcome, especially if you have risk factors for NSAID-induced enteropathy.

Key words: enteropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs, rebamipide, capsule endoscopy. ✉alexander.kazyulin@yandex.ru

For citation: Maev I.V., Kazyulin A.N. Using rebamipide as a cytoprotective and anti-inflammatory agent in enteropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 8–12.

Актуальность

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) чрезвычайно широко используются практически во всех разделах медицины. Имеются данные, что ежегодно в мире анальгетические и противовоспалительные препараты применяют более 300 млн людей с разными болевыми синдромами. Причем лишь 1/3 из них получают их по назначению врача, остальные больные самостоятельно принимают препараты этой группы. По анальгетической активности современные НПВП существенно превосходят «простые» анальгетики, а некоторые из них (кетопрофен, лорноксикам) при парентеральном введении сходны с центральными анальгетиками (трамадол) и даже опиоидами. Неудивительно, что в реальной практике НПВП используются очень широко, вследствие того, что и врачей, и пациентов привлекает быстрота анальгетического эффекта, несмотря на информированность о побочных эффектах НПВП [1–3]. Причем негативное влияние НПВП на слизистую оболочку (СО) может отмечаться во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), от полости рта до прямой кишки [1, 4]. Воздействие НПВП на верхние отделы ЖКТ хорошо известно, однако следует отметить, что в тонкой кишке происходит всасывание большей части НПВП при пероральном приеме, это создает предпосылки для локального повреждающего воздействия препаратов [5, 6]. Есть мнение, что количество

побочных эффектов со стороны НПВП на дистальные отделы кишечника может даже превышать таковые в гастродуоденальной зоне [7, 8]. Ввиду трудной визуализации и малой информированности о патологии тонкой кишки практикующие врачи ранее редко акцентировали свое внимание на влиянии НПВП на СО тонкой кишки [2, 3], хотя уже в 1992 г. M.Allison и соавт. [9] сообщили об увеличении количества нестероидных язв тонкой кишки у пациентов, принимавших НПВП. При аутопсии 713 трупов с «нестероидным анамнезом» изъязвления СО тонкой кишки были обнаружены в 8,4% случаев, в то время как у не получавших НПВП частота поражения СО тонкой кишки составляла 0,6%. Длительный (свыше 6 мес) прием НПВП повышал риск возникновения тонкокишечных язв до 14%. В 0,4% случаев причиной смерти этих больных стала перфорация тонкокишечных нестероидных язв [9]. Подлинная революция в данной области произошла при внедрении в 1990-е годы метода капсульной эндоскопии (КЭ), и проводимые исследования последних лет показали, что повреждение СО тонкой кишки при ее визуализации выявляется более чем у 40% пациентов [2, 3].

Определение НПВП-энтеропатии

В настоящее время под термином «НПВП-энтеропатия» («энтеропатия, индуцированная НПВП») понимается патология тонкой кишки, возникающая в хронологической

связи с приемом НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты – АСК).

Основные проявления НПВП-энтеропатии

К основным проявлениям НПВП-энтеропатии относят: нарушения проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов (приводящие к железодефицитной анемии, гипопротемии и гипоальбуминемии); диспепсию, не отвечающую на прием ингибиторов протонной помпы; синдромы мальдигестии и мальабсорбции; повреждение СО с развитием эрозий, язв и их осложнений – кровотечения, перфорации; наличие крови в кале при отсутствии поражения верхних и дистальных отделов ЖКТ. Иногда поражение тонкой кишки может дебютировать данными осложнениями: перфорацией тонкой кишки, профузным кишечным кровотечением [2, 3, 5, 8, 10–12].

Количество теряемой крови при НПВП-индуцированных тонкокишечных язвах составляет 1–10 мл/сут, как и при колоректальных опухолях. Всасывание витамина В₁₂ и желчных кислот в тонкой кишке при НПВП-индуцированной энтеропатии также может быть нарушено, что еще больше усугубляет степень анемии [13, 14]. Причем у больных, принимающих НПВП длительное время, развиваются воспалительные изменения в тонкой кишке на фоне анемии и гипоальбуминемии, которые могут сохраняться в течение 16 мес после отмены препарата [15].

Повышенная проницаемость кишечного барьера способствует проникновению пищевых макромолекул, желчных кислот, панкреатического сока, бактерий и токсических веществ через собственную пластинку СО в лимфо- и гемоциркуляцию. При нейтрализации токсических веществ активируется антимикробная способность нейтрофилов; в свою очередь, токсины и бактериальные клетки способны потенцировать интраорганные воспалительные процессы с последующим прогрессированием фиброза. Подслизистые грануляции впоследствии трансформируются в рубцовые циркулярные сужения, деформирующие просвет пищеварительной трубки, формируя характерные диафрагмоподобные стриктуры, весьма патогномичные для нестероидной энтеропатии (diaphragm-like strictures). Эти «стриктуры-диафрагмы» являются многочисленными, тонкими (от 2 до 4 мм) концентрическими образованиями, которые вызывают сужение просвета кишечной трубки. Они, как правило, расположены в среднем отделе кишечной трубки и гистологически характеризуются выступающими подслизистыми участками фиброза, обычно не связанными с сосудистыми сплетениями [8, 10, 12, 16, 17]. В Великобритании опубликованы результаты систематического обзора описания случаев данной патологии в период с 1980 по 2010 г. Описаны 55 случаев, диагностированных на основании лапароскопии и КЭ и потребовавших хирургического лечения; 44 пациента длительно принимали НПВП (средняя продолжительность приема составляла 7 лет) [18].

Прием НПВП занимает одно из ведущих мест среди причин развития острой и хронической диареи. Возникновение НПВП-ассоциированной диареи может быть сопряжено как с функциональными или органическими нарушениями в толстой кишке (так называемая НПВП-колонопатия), так и с рядом механизмов, связанных с воспалением и повышением проницаемости тонкой кишки [2, 3].

Патогенетические механизмы НПВП-энтеропатии

Обсуждается ряд патогенетических механизмов негативного воздействия НПВП на кишечный эпителий: местное контактное воздействие препарата на СО после его перорального приема; системные побочные эффекты после абсорбции препарата из просвета кишки (ингибирование циклооксигеназы-1 – ЦОГ-1); повторное местное проявление токсических свойств препарата на энтероциты после прохождения его метаболитов через энтерогепатический путь

рециркуляции; снижение синтеза простагландинов путем ингибирования простагландин-Н-синтетазы – считается, что ингибирование синтеза цитопротективных простагландинов является основной причиной возникновения изъязвлений и геморрагий в слизистой пищеварительной трубке; блокада ферментных систем митохондрий; нарушения микроциркуляции вследствие блокады NO-синтазы и др., это приводит к нарушению межклеточных контактов с последующей транслокацией бактериальной флоры и компонентов бактерий в кишечную стенку.

В качестве одного из механизмов считают нарушение микробиоты кишечника, в частности снижение содержания бифидобактерий, особенно в условиях приема ингибиторов протонной помпы. Необходимо отметить, что эксперименты на модели на животных показали, что НПВП без энтерогепатической циркуляции не приводят к существенному поражению кишечника [2, 3, 10, 12, 19–21].

Нарушение продукции эндотелина-1 с повышением сосудистой проницаемости, вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункцией на фоне повышения количественной плотности соответствующих эпителиоцитов тонкой кишки также рассматривается в качестве механизма развития НПВП-ассоциированной энтеропатии. Под влиянием оксида азота, продуцируемого индуцибельной NO-синтазой, при приеме НПВП происходят изменение сосудистого тонуса, усиление сосудистой проницаемости, формируются отеки, развитие воспалительной реакции и повреждение СО тонкой кишки [22].

В соответствии с изложенным представляет большой интерес предложенная I. Vjagnason и соавт. гипотеза «трех ударов» [7]. На I этапе, согласно этой гипотезе, сначала НПВП растворяют липиды в фосфолипидах поверхностной СО, что приводит, в числе прочего, к повреждению митохондрий эпителиальных клеток. На II этапе повреждение митохондрий приводит к истощению внутриклеточных запасов энергии, выходу из клетки ионов кальция, повышению продукции свободных радикалов, разрыву межклеточных соединений и усилению кишечной проницаемости. На III этапе вследствие ослабления защитного слизистого барьера желчные кислоты, протеолитические энзимы и кишечные бактерии или токсины могут свободно проникать в эпителиальные клетки, приводя к непосредственному повреждению СО, что усиливает описанные нами патогенетические механизмы [23, 24].

Необходимо отметить, что частота и выраженность лекарственной энтеропатии в существенной мере зависят от конкретного препарата, длительности его применения, индивидуальных особенностей пациентов, однако фактом, имеющим серьезное значение для клиницистов, является то, что, как будет показано ниже, энтеропатия может развиваться через 1, 2, 4 нед после начала приема любого НПВП, даже у здоровых лиц.

Факторы риска НПВП-энтеропатии

Факторами риска развития НПВП-энтеропатий являются: пожилой возраст, сопутствующий прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов, цитотоксических иммунодепрессантов, хронические заболевания кишечника (целиакия, болезнь Уиппла, язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулез). Согласно данным рандомизированных клинических исследований, применение селективных НПВП (нимесулида, мелоксикама, целекоксиба) у таких больных достоверно снижает риск развития или рецидива патологии тонкой кишки, однако не устраняет полностью риск развития энтеропатии [2, 3, 25].

Диагностика НПВП-энтеропатии представляет определенные трудности. До широкого внедрения в клиническую практику КЭ и новых видов энтероскопии в большинстве исследований изучались суррогатные маркеры тонкокишечного повреждения, в частности экскреция

с мочой 51Сг-этилендиаминтетрауксусной кислоты, отражающей степень кишечной проницаемости, а также уровень фекального кальпротектина – маркера интестинального воспаления, отражающего миграцию нейтрофилов в слизистую кишки и остающегося стабильным при бактериальной деградации [23, 26].

Обзор данных о частоте и характере проявлений НПВП-энтеропатий

В представительном исследовании, включившем 8076 пациентов с ревматоидным артритом старше 50 лет и/или 40 лет или старше, получавших кортикостероиды, которым назначался постоянный прием НПВП 1 год или более (напроксен 500 мг 2 раза в день или рофекоксиб 50 мг ежедневно), учитывались серьезные случаи поражения нижних отделов пищеварительного тракта (кровотечение с падением уровня гемоглобина на 2 г/дл, госпитализации, перфорация, кишечная непроходимость, наличия язв, дивертикулит). Частота данных случаев составляла на 100 пациенто-лет 0,41 – для рофекоксиба и 0,89 – для напроксена (относительный риск 0,46; 95% доверительный интервал 0,22–0,93); $p=0,032$. Серьезные поражения нижних отделов пищеварительного тракта составляли 39,4% от всех серьезных гастроэнтерологических событий среди больных, принимавших напроксен, и 42,7% среди получавших рофекоксиб [27].

Коллективом авторов из Японии опубликованы данные ретроспективного исследования 22 пациентов, принимавших низкие дозы АСК более 3 мес с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Показаниями для КЭ у 21 было кишечное кровотечение и у 1 – болевой абдоминальный синдром. У 21 больного были обнаружены поражения СО тонкого кишечника. Небольшие эрозии СО были в 14 (63,6%) случаях, во всех случаях выявлялись множественные петехии, очаги оголенной СО без ворсинок. У 2 пациентов были круговые язвенные дефекты с формированием стриктуры. У большинства поражений СО были мультифокальные и равномерно распределены на всем протяжении тонкого кишечника [28]. Данным коллективом автором было проведено перекрестное исследование выявления частоты энтеропатии у здоровых добровольцев, принимавших низкие дозы АСК. На фоне 2 нед приема АСК частота случаев умеренного воспаления СО тонкого кишечника составляла 80% против 20% в контрольной группе ($p=0,023$) [29].

В проспективном исследовании, проведенном в Великобритании, под наблюдением находились 40 здоровых волонтеров, получавших диклофенак медленного высвобождения по 750 мг 2 раза в день в течение всего 14 дней. Повторная КЭ обнаружила проявления энтеропатии у 27 (68%) из них. Наиболее часто обнаруживали эрозии/язвы СО – у 16 (40%), причем у 2 (5%) они кровоточили. Кроме того, наблюдались 120 пациентов, получавших неселективные НПВП, и 40 больных, которым назначались ЦОГ-2-селективные НПВП по поводу остеоартрита, ревматоидного артрита и болей в нижней части спины. Среди пациентов, принимавших неселективные НПВП, частота поражения СО была 29%; в 3% случаев в просвете кишки определялась кровь, у 2% больных выявлялись стриктуры. Среди пациентов, принимавших ЦОГ-2-селективные НПВП, поражения СО обнаруживались в 50% случаев [20].

В рандомизированном проспективном исследовании с использованием КЭ выявлено, что частота поражений СО тонкой кишки при 2-недельном назначении цефекоксиба (200 мг 2 раза в день) составляла 6 из 14 (42,9%); при приеме мелоксикама (10 мг 1 раз в день) – 4 из 15 (26,7%), причем язвенное поражение было у 1 и 3 пациентов, соответственно, количество эрозий СО существенно не отличалось в обеих группах [30].

При проведении КЭ у 37 больных с анемией, принимавших НПВП более 1 мес, частота НПВП-индуцированной

энтеропатии составила 68% (25 из 37), причем легкие изменения (участки гиперемии или единичные эрозии) были у 18 (49%), умеренные изменения (10–20 эрозий) – у 4 (11%) и тяжелая энтеропатия (более 20 эрозий или язвы) зарегистрирована у 3 (8%) пациентов [12].

В ретроспективном анализе случаев кишечного кровотечения у 78 больных, принимавших низкие дозы АСК, и у 40 пациентов, получавших неаспириновые НПВП, при проведении КЭ во всех случаях были обнаружены поражения СО тонкой кишки. Среднее количество очагов гиперемии было $2,49\pm 3,15$ и $1,65\pm 3,04$ ($p=0,003$); среднее число эрозий/язв – $1,56\pm 3,75$ и $6,08\pm 10,4$ ($p=0,002$); средний индекс по шкале КЭ – 154 ± 294 и 520 ± 758 ($p=0,001$) соответственно. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что степень выраженных изменений СО при применении неаспириновых НПВП существенно выше, чем при приеме низких доз АСК [31].

Обзор данных рандомизированных клинических исследований применения ребамипида с целью профилактики и лечения НПВП-энтеропатий

С учетом многофакторности развития энтеропатий, индуцированных приемом НПВП, высокий риск их осложненного течения, развития НПВП-энтеропатии даже на фоне кратковременного приема НПВП, безусловно, важным элементом профилактики и лечения данной патологии является применение средств, оказывающих цитопротективное действие на СО тонкого кишечника. Среди данных средств большой интерес врачей разных стран привлекает цитопротективный препарат ребамипид – препарат, индуцирующий внутриклеточную продукцию простагландинов, улучшающий кровоток СО, блокирующий повышенную кишечную проницаемость, кроме того, он является «мусорщиком» свободных радикалов, блокирует воспалительные реакции клетки и уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов нейтрофилами, нормализует тонкокишечную микрофлору, индуцируя антимикробные пептиды [21, 32–36].

Эффективность и безопасность использования ребамипида для профилактики и лечения НПВП-индуцированных энтеропатий изучены в проспективных двойных слепых контролируемых исследованиях с применением КЭ у здоровых волонтеров. В одно из исследований были включены 38 лиц контрольной группы, получавшие 75 мг диклофенака и 20 мг омега-3, и 34 лица, дополнительно принимавшие 300 мг ребамипида в сутки в течение 14 дней. По данным КЭ степень повреждения СО тонкой кишки увеличилась от базального уровня $0,1\pm 0,3$ до $16\pm 7,1$ и $4,2\pm 7,8$ в контрольной группе и группе ребамипида соответственно. Средний показатель поражения СО составлял 25 и 8,9 соответственно; $p=0,038$ [40]. В другом исследовании 10 здоровым волонтерам в течение недели давался диклофенак + ребамипид или плацебо с перекрестом через 4 нед «отмывки». Частота энтеропатии была существенно выше в плацебо-группе (8 из 10), чем в группе ребамипида (2 из 10); $p=0,023$. Причем в плацебо-группе в 2 случаях выявлена язва и в 1 – кровотечение, которые отсутствовали в группе ребамипида [37].

В работе со сходным дизайном изучались протективные эффекты ребамипида у 11 здоровых волонтеров, принимавших низкие дозы АСК в течение 4 нед. В плацебо-группе у 1 лица были поражения СО тощей кишки (определяемые как множественные эрозии и/или язвы) к концу 1 нед и у 1 – к концу 4 нед; в подвздошной кишке данные изменения выявлялись у 6 – к концу 1 нед ($p=0,0061$) и у 7 – к концу 4 нед ($p=0,0019$). В группе ребамипида в тощей кишке поражений СО не обнаруживалось, в подвздошной кишке данные изменения отмечались у 1 лица к концу 1 нед и у 2 – к концу 4 нед. Количество участков гиперемии также было достоверно ниже в группе, получавшей ребамипид [33].

Близкие результаты были получены в рандомизированном двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, в котором наблюдались 10 здоровых лиц. В плацебо-группе исследуемые получали низкие дозы АСК и плацебо, в основной группе АСК и ребамипид 300 мг/сут в течение 14 сут с «перекрестом» после 14-дневного периода «отмывки». В плацебо-группе изменения СО в виде эрозий, петехий и участков гиперемии выявлялись у 2 лиц, в основной группе изменений СО не было. По данным контрастной сонографии степень кровотока в СО была существенно выше в основной группе [38].

Профилактический и терапевтический эффект препарата ребамипид в отношении НПВП-энтеропатии подтверждается с позиций доказательной медицины и в рандомизированных клинических исследованиях эффекта его использования у пациентов, принимающих НПВП.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании наблюдался 61 больной, который принимал низкие дозы АСК и/или НПВП > 3 мес. Ребамипид назначался в дозе 100 мг 3 раза в день. Через 4 нед по данным КЭ среднее количество эрозий СО тонкой кишки в основной и плацебо-группах снизилось на $2,5 \pm 3,4$ и $2,1 \pm 3,9$ соответственно ($p < 0,0001$). Изменения количества небольших язв СО тонкой кишки были $-0,5 \pm 1,6$ и $0,1 \pm 0,7$ ($p = 0,024$). Изменения в уровне количества общего белка в сыворотке крови были $0,06 \pm 0,36$ и $-0,27 \pm 0,34$ соответственно ($p = 0,0005$). Полученные данные продемонстрировали не только хороший терапевтический эффект ребамипида в отношении пораженной СО тонкой кишки, но и нормализацию статуса питания, очевидно, за счет снижения экссудации белка, уменьшения выраженности синдромов мальдигестии и мальабсорбции [39].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучалась возможность использования ребамипида для лечения энтеропатии, ассоциированной с приемом низких доз АСК. Наблюдались 43 мужчины, принимавшие 100 мг АСК, покрытого энтеросолюбильной оболочкой более 3 мес с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, у которых при КЭ было обнаружено более 3 дефектов СО тонкой кишки; 25 человек получали высокую дозу ребамипида (300 мг 3 раза в сутки), 13 – плацебо в течение 8 нед. К концу терапии прием ребамипида способствовал значительной редукции количества поврежденных СО – с $4,0$ ($3,0-8,0$) до $2,0$ ($3,0-8,0$; $p = 0,046$), в то время как в плацебо-группе столь существенной редукции не про-

изошло – с $6,0$ ($4,0-18,5$) до $3,0$ ($2,0-15,0$); $p = 0,08$. Причем у 8 (32%) из 25 пациентов из группы ребамипида отмечено полное заживление дефектов СО, в то время как в плацебо-группе данный эффект зафиксирован только у 1 (7,7%). Авторы отметили не только высокий терапевтический эффект, но и хорошую переносимость препарата, даже в дозе, превышающей обычную в 3 раза [36].

Высокая эффективность ребамипида для профилактики и лечения НПВП-энтеропатии нашла свое отражение в метаанализе и систематическом обзоре, опубликованном в 2013 г. Обзор включал рандомизированные клинические исследования, посвященные протективному эффекту ребамипида при кратковременном назначении НПВП. Анализ 4 исследований [33, 37, 38, 40] продемонстрировал выраженное протективное действие препарата по отношению к плацебо (относительный риск 2,70; 95% доверительный интервал 1,02–7,16); $p = 0,045$. Анализ 12 исследований эффекта назначения ребамипида по поводу разной патологии ЖКТ не выявил никаких серьезных побочных эффектов, причем в 6 из них они отсутствовали вовсе. В других 6 – отмечались несерьезные эффекты, включающие диспептический синдром, астению, диарею, головную боль, рассеянность, незначительные боли в животе, изменения крови. В среднем они отмечались в 36,1% случаев (0–70%). Частота побочных эффектов была близка к таковой при использовании омепразола ($p = 0,70$) и фамотидина ($p = 0,910$), но была значительно ниже, чем при назначении мизопростола ($p = 0,0083$) [41]. Кроме того, в метаанализе был отмечен существенный протективный эффект препарата в отношении НПВП-гастропатии, однако эти данные не являются предметом рассмотрения в данной статье. Авторами был сделан вывод, что в целом данный систематический обзор и метаанализ продемонстрировали значительную эффективность и безопасность ребамипида в профилактике и лечении НПВП-индуцированных поражений ЖКТ.

Заключение

В соответствии с данными клинических и экспериментальных исследований можно сделать вывод, что ребамипид является эффективным и безопасным средством профилактики и лечения НПВП-энтеропатии, которое можно использовать в виде монотерапии. Причем необходимо отметить целесообразность его применения как при кратковременном, так, безусловно, и длительном приеме НПВП, поскольку поражение СО тонкого кишечника мо-

жет развиваться через 1, 2, 4 нед после начала приема НПВП. Соответственно, назначение препарата является обоснованным и для условно здоровых лиц при необходимости короткого курса НПВП, и для больных, которым необходим длительный или пожизненный прием, особенно при наличии у пациентов факторов риска развития НПВП-энтеропатии не только в качестве лечебного средства при уже развившейся энтеропатии, но, как было показано, препарат существенно уменьшает риск развития энтеропатии при его профилактическом приеме одновременно с началом назначения НПВП.

В заключение необходимо отметить, что наибольшая эффективность препарата достигается при его приеме по 100 мг 3 раза в сутки, запивая небольшим количеством воды. Курс лечения составляет 2–4 нед, однако, как показывают результаты исследований, наибольшая эффективность достигается при продлении курса до 8 нед, причем доказана безопасность использования препарата в тройной дозе [36], но целесообразность такого назначения должна решаться врачом индивидуально. В настоящее время ребамипид появился на российском фармацевтическом рынке под торговым наименованием Ребагит, таблетки 100 мг №30.

Литература/References

- Насонов Л.Б., Лазебник Ю.Н., Беленков Е.Л. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006. / Nasonov L.B., Lazebnik Iu.N., Belenkov E.L. et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: klinicheskie rekomendatsii*. M.: Almaz, 2006. [in Russian]
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. Фарматека. 2016; 2: 49–54. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Gastropatii, indutsirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi sredstvami: patogeneticheski obosnovannye podkhody k profilaktike i terapii*. Farmateka. 2016; 2: 49–54. [in Russian]
- Абдулганиева Д.И., Салихов И.Г. Гастроэнтерологические проблемы при ревматических заболеваниях. *Практ. медицина*. 2011; 1: 89–95. / Abdulganieva D.I., Salikhov I.G. *Gastroenterologicheskie problemy pri revmaticheskikh zabolevaniiah*. *Prakticheskai meditsina*. 2011; 1: 89–95. [in Russian]
- Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002. / Parfenov A.I. *Enterologiya*. M.: Triada-X, 2002. [in Russian]
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными, противовоспалительными препаратами. *Терапевт. арх.* 2004; 2: 79–82. / Karateev A.E., Nasonova V.A. *Enteropatii, indutsirovannaia nesteroidnymi, protivovospalitel'nyimi preparatami*. *Terapevt. arkh.* 2004; 2: 79–82. [in Russian]
- Загребина Е.А. Клинико-функциональная характеристика энтеропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Изhevsk, 2010. / Zagrebina E.A. *Kliniko-funktsional'naia kharakteristika enteropatii, indutsirovannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami*. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Izhevsk*, 2010. [in Russian]
- Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832–47.
- Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44 (Suppl. 19): 23–9.
- Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 751–6.
- Евсеев М.А., Круглянский Ю.М. НПВП-индуцированная энтеропатия: особенности эпидемиологии, патогенеза и клинического течения. *РМЖ*. 2008; 7: 523–8. / Evseev M.A., Kruglanskiy Iu.M. *NPVP-indutsirovannaia enteropatii: osobennosti epidemiologii, patogeneza i klinicheskogo techeniya*. *RMZh*. 2008; 7: 523–8. [in Russian]
- Zardawi IM, Prematilake S. NSAID-associated protein losing enteropathy with fatal outcome. *Pathology* 2012; 44 (5): 489–92.
- Tachezi I, Bradna P, Douba T et al. NSAID-Induced Enteropathy in Rheumatoid Arthritis Patients with Chronic Occult Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Capsule Endoscopy Study. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013. Article ID 268382. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/268382>
- Morris AJ, Wasson LA, Mackenzie JF. Small bowel endoscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. *Gut* 1992; 33 (7): 887–9.
- Mc Adam BF, Catella-Lawson E, Mardini IA et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX-2. *PNAS* 1999; 96: 272–7.
- Bjarnason I, Zanelli G, Smith T et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480–9.
- Scholz FJ, Heiss FW, Roberts PL. Diaphragmlike strictures of the small bowel associated with use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Roentgenol* 1994; 162 (1): 49–50.
- Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009; 44 (9): 879–88.
- Slesser AA, Wharton R, Smith GV, Buchanan GN. Systematic review of small bowel diaphragm disease requiring surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14 (7): 804–13.
- Bogas M, Afonso Mdo C, Arabjo D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and lower intestinal tract toxicity *Acta Reumatol Port* 2006; 31 (3): 227–35.
- Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy *J Gastroenterol* 2009; 44 (Suppl. XIX): 64–71.
- Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (12): 1861–76.
- Дудаева Н.Г. Клинико-морфологическая характеристика энтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами. *Бюллетень медицинских Интернет конференций*. 2013; 3 (3). / Dudaeva N.G. *Kliniko-morfologicheskai kharakteristika enteropatii, indutsirovannoi nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami*. *Biulleten' meditsinskikh Internet konferentsii*. 2013; 3 (3). [in Russian]
- Кляритская И.Л., Балабанцева А.П., Фурсова В.А. Энтеропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Крымский терапевтический журн.* 2014; 1: 38–44. / Kliaritskaia I.L., Balabantseva A.P., Fursova V.A. *Enteropatii, indutsirovannye priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov*. *Krims'kii terapevtichnii zhurn.* 2014; 1: 38–44. [in Russian]
- Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology* 1997; 112: 109–17.
- Davies NM, Saleh JY, Skjoldt NM. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy *J Pharm Pharm Sci* 2000; 3 (1): 137–55.
- Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 985–92.
- Laine L, Connors LG, Reicin A et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003; 124 (2): 288–92.
- Endo H, Hosono K, Inamori M et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol* 2009; 44: 544–9.
- Endo H, Hosono K, Inamori M. Incidence of Small Bowel Injury Induced by Low-Dose Aspirin: A Crossover Study Using Capsule Endoscopy in Healthy Volunteers. *Digestion* 2009; 79: 44–51.
- Maehata Y, Esaki M, Kochi S et al. Small bowel injury induced by selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing celecoxib and meloxicam. *J Gastroenterol* 2012; 47 (4): 387–93.
- Watarai L, Oka S, Tanaka A et al. Comparison of small-bowel mucosal injury between low-dose aspirin and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: a capsule endoscopy study. *Digestion* 2014; 89 (3): 225–31.
- Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 8S–13S.
- Mizukami K, Murakami K, Abe T et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (46): 5117–22.
- Imaeda H, Fujimoto T, Takahashi K et al. Terminal-restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) analysis for changes in the gut microbiota profiles of indomethacin- and rebamipide-treated mice. *Digestion* 2012; 86: 250–7.
- Tanigawa T, Watanabe T, Otani K et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of alpha-defensin 5. *Eur J Pharmacol* 2013; 704: 64–9.
- Watanabe T, Takeuchi T, Handa O. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of High-Dose Rebamipide Treatment for Low-Dose Aspirin-Induced Moderate-to-Severe Small Intestinal Damage. *PLoS ONE*. [Doi:10.1371/journal.pone.0122330](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122330) April 15, 2015.
- Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol* 2008; 43 (4): 270–6.
- Nishida U, Kato M, Nishida M et al. Evaluation of small bowel blood flow in healthy subjects receiving low-dose aspirin. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 226–30.
- Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2014; 49 (2): 239–44.
- Fujimori S, Takahashi Y, Gudis K et al. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J Gastroenterol* 2011; 46 (1): 57–64.
- Zhang S, Qing Q, Bai Y et al. Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58 (7): 1991–2000.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маев Игорь Вениаминович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, засл. деят. науки РФ
Казюлин Александр Нисонович – акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: alexander.kazyulin@yandex.ru