

Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов

И.В.Маев¹, Д.Н.Андреев^{✉1}, Д.Т.Дичева¹, Е.В.Жилияев^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

³АО «Европейский медицинский центр». 123104, Россия, Москва, Спиридоньевский пер., д. 5, стр. 1

✉ dna-mit8@mail.ru

Более 30 млн человек ежедневно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Регулярное применение НПВП сопряжено с целым рядом побочных явлений и рисков, лидером которых являются воспалительные, эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). НПВП могут индуцировать поражение ЖКТ на всем его протяжении от пищевода до прямой кишки, однако поражение верхних отделов ЖКТ развивается в 6 раз чаще. НПВП-гастропатии являются актуальной проблемой современной клинической медицины, учитывая высокую распространенность и частоту осложнений. На риск развития НПВП-гастропатий влияет ряд факторов, включая возраст пациента, инфицирование *Helicobacter pylori*, наличие осложненного течения заболеваний ЖКТ в анамнезе, сопутствующее применение ряда других лекарственных препаратов. На данный момент наиболее распространенной из применяемых стратегий профилактики НПВП-гастропатии являются комбинированная терапия НПВП с ингибитором протонной помпы, а также применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2. Внедрение в клиническую практику нового гастропротективного препарата с доказанным эффектом – ребамипида – открывает новые перспективы ведения этой непростой группы пациентов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, гастропатия, циклооксигеназа, *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, ребамипид.

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жилияев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 110–115. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.110-115

Review

New understanding about gastropathy associated with using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

I.V.Maev¹, D.N.Andreev^{✉1}, D.T.Dicheva¹, E.V.Zhilyaev^{2,3}

¹A.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;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

³European Medical Center. 123104, Russian Federation, Moscow, Spiridonevskii per., d. 5, str. 1

✉ dna-mit8@mail.ru

Abstract

More than 30 million people take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Regular use of NSAIDs is associated with a number of side effects and risks, the leader which are inflammatory, erosive and ulcerative changes of the mucous membrane of the gastrointestinal tract (GIT). NSAIDs can induce lesions of the GIT throughout its length from the esophagus to the rectum, but the lesion of the upper GIT develops in 6 times more often. NSAID gastropathy is a topical problem of modern clinical medicine, given the high prevalence and frequency of complications. Risk of NSAID-gastropathy is influenced by as factors as patient age, infection with *Helicobacter pylori*, the presence of complications of gastrointestinal diseases in the anamnesis, concomitant use of other drugs. Currently the most common of the strategies used for the prevention of NSAID-gastropathy is a combination therapy of NSAIDs with a proton pump inhibitor, and the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. The introduction into clinical practice of new gastroprotective drug with proven effect – rebamipide – opens new prospects for the management of this difficult group of patients.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastropathy, cyclooxygenase, *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, rebamipide.

For citation: Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V. New understanding about gastropathy associated with using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 110–115. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.110-115

Введение

Согласно мировой статистике более 30 млн человек ежедневно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Применение рассматриваемых препаратов в рутинной клинической практике прогрессивно возрастает как в связи со старением населения, так и в связи с ростом распространенности дегенеративных заболеваний костно-мышечной системы, обусловленным особенностями образа жизни современного человека (длительное вынужденное положение сидя, отсутствие адекватных физических нагрузок, особенности питания и

т.д.) [2, 3]. В то же время на настоящий момент достоверно известно, что регулярное применение НПВП сопряжено с целым рядом побочных явлений и рисков, лидером которых являются воспалительные, эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2, 4].

НПВП могут индуцировать поражение ЖКТ на всем его протяжении от пищевода до прямой кишки, однако поражение верхних отделов ЖКТ развивается примерно в 6 раз чаще [5]. В 1986 г. S.Roth предложил использование термина «НПВП-гастропатия» для интерпретации им эрозивно-

Таблица 1. Относительный риск развития осложнений со стороны ЖКТ при применении разных НПВП [12]

НПВП	Относительный риск (95% ДИ)
Ибупрофен	1,84 (1,54–2,00)
Напроксен	4,10 (3,22–5,23)
Диклофенак	3,34 (2,79–3,99)
Индометацин	4,14 (2,91–5,90)
Сулиндак	2,89 (1,90–4,42)
Кетопрофен	3,92 (2,70–5,69)
Кеторолак	11,50 (5,56–23,78)
Мелоксикам	3,47 (2,19–5,50)
Пироксикам	7,43 (5,19–10,63)
Целекоксиб	1,45 (1,17–1,81)
Рофекоксиб	2,32 (1,89–2,86)
Нимесулид	3,83 (3,20–4,60)

язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов, получающих терапию НПВП [6]. С тех пор этот термин получил широкое распространение в мировой медицинской практике. Характерными клинико-эндоскопическими особенностями, возникающими на фоне курсового приема НПВП, являются острые, обычно множественные, гастродуоденальные эрозии и/или язвы с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка в отсутствие локального воспаления и гистологических признаков гастрита [2]. В целом эндоскопические признаки поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ разной степени тяжести, варьирующие от отека и гиперемии до формирования петехий, эрозий и изъязвлений, выявляются у 30–50% пациентов, принимающих НПВП [7]. При этом в большинстве случаев у пациентов отсутствуют какие-либо жалобы. В то же время у 40% пациентов возможно развитие диспепсии, отрыжки воздухом, вздутия живота, эпигастрального дискомфорта или изжоги [8]. Однако эти симптомы носят неспецифический характер и не могут рассматриваться в качестве надежных предикторов эрозивно-язвенных поражений ЖКТ [2, 4, 9]. Ряд авторов отмечают, что как клинические, так и эндоскопические проявления имеют тенденцию к регрессу при длительном потреблении НПВП за счет адаптационных механизмов, направленных на нивелирование персистирующего фактора агрессии [7, 8].

Клинически важной особенностью НПВП-гастропатий является частое развитие осложнений, главным образом желудочно-кишечных кровотечений [2, 4, 8]. Согласно не-

давнему исследованию, прием НПВП и низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения из верхних отделов ЖКТ в 2,6 и 1,7 раза соответственно [10]. Наибольший риск развития кровотечения вне зависимости от назначенного НПВП возникает на 1-й неделе приема (отношение шансов – ОШ 11,7; доверительный интервал – ДИ 6,5–21,0) и снижается при продолжении приема НПВП (ОШ 5,6; ДИ 4,6–7,0), становясь минимальным через 1 нед после отмены (ОШ 3,2; ДИ 2,1–5,1) [11]. Частота госпитализаций по поводу осложненных форм НПВП-гастропатий в США составляет 121,9/100 тыс. случаев в год, а смертность около 5–6% [5].

На сегодняшний день НПВП представлены двумя группами препаратов: традиционными неселективными НПВП (ибупрофен, индометацин, диклофенак и др.) и селективными по отношению к циклооксигеназе 2-го типа – ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, нимесулид и др.). В то время как анальгетическая и противовоспалительная активность этих двух групп НПВП сопоставимы, потенциал возможных осложнений со стороны ЖКТ у них имеет различия (табл. 1) [12–14].

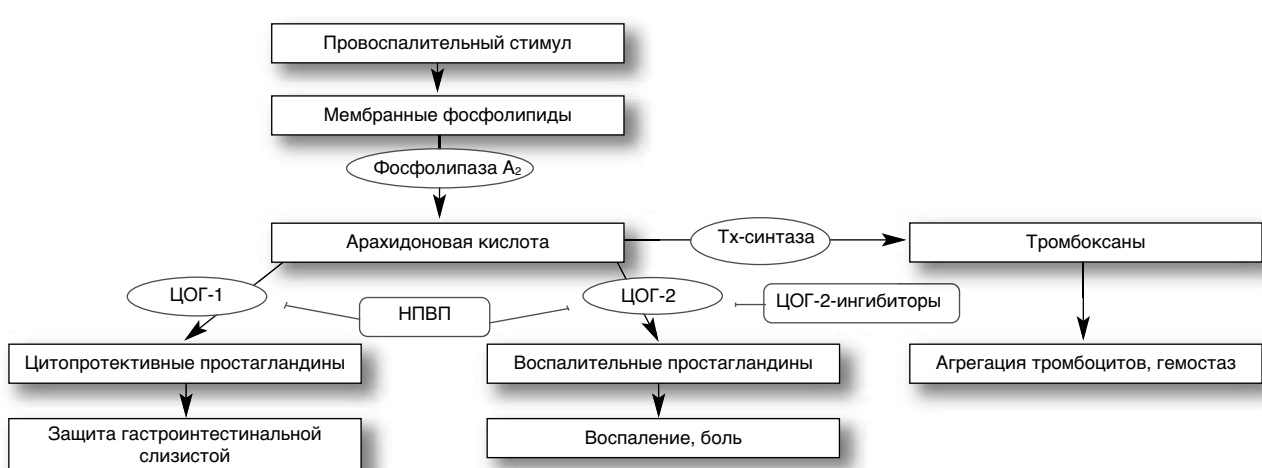
Целью данной обзорной статьи явилась систематизация накопленного к настоящему моменту массива научных и практических данных о патогенезе, профилактике и лечении НПВП-индуцированных гастропатий.

Патогенез

Патогенез НПВП-индуцированных гастропатий основан на главном механизме действия данных лекарственных средств – снижении синтеза простагландинов в результате блокады фермента ЦОГ – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты – предшественника простагландинов (см. рисунок) [15–17]. Причем именно подавление синтеза простагландинов вызывает противовоспалительный, жаропонижающий и обезболивающий эффекты НПВП, одновременно сопровождаясь побочным эффектом поражения ЖКТ, где простагландины являются необходимым компонентом функционирования защитного барьера слизистой оболочки.

На сегодняшний день известны две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [18]. При этом основные, положительные клинические эффекты НПВП связаны с блокадой изофермента ЦОГ-2, а побочное действие (гастропатия) – с ингибированием изофермента ЦОГ-1, который отвечает за физиологическую защиту слизистой оболочки желудка (СОЖ) [19, 20]. ЦОГ-1 отвечает за синтез преимущественно простагландинов, которые защищают СОЖ от детергентного действия соляной кислоты, поддерживают кровоток в СОЖ и стимулируют выработку бикарбонатов [2, 21, 22].

Механизмы действия НПВП.



Имеются 3 разных механизма индуцированного НПВП повреждения СОЖ:

- ингибирование фермента ЦОГ-1 и гастропротективных простагландинов;
- повышение проницаемости мембран;
- выработка дополнительных провоспалительных медиаторов.

Основным путем патологического воздействия НПВП на слизистую желудка, преимущественно его антрального отдела, является системное воздействие НПВП на защитный барьер слизистой оболочки, осуществляемый через блокаду синтеза простагландинов (E_2 , I_2) и их метаболитов (простаглина и тромбоксана A_2) [2, 23]. Известно, что простагландины предохраняют слизистую от повреждения, в первую очередь от действия соляной кислоты и пепсина.

Предохраняющий, цитопротективный эффект простагландинов связан с несколькими механизмами, которые отличны у простагландинов E_2 и I_2 . Так, первые реализуют свое цитопротективное действие через подавление синтеза соляной кислоты и увеличение продукции слизи и бикарбонатов. Вторые – через стимуляцию кровообращения в СОЖ, стабилизацию мембран тучных клеток и лизосом, подавление продукции свободных радикалов и ферментов нейтрофилами, а также через регуляцию деятельности эпителия сосудов [2].

Подавление активности ЦОГ-1 приводит к изменению метаболизма арахидоновой кислоты, переключая его с простагландинового на липооксигеназный путь, сопровождающийся выработкой лейкотриенов (в частности, лейкотриена B_4) [24, 25]. Лейкотриены вызывают воспаление и ишемию тканей, что ведет к повреждению СОЖ [26, 27]. Последнее очень важно, так как лейкотриены оказывают токсическое воздействие на СОЖ, индуцируя в ней развитие воспаления за счет адгезии нейтрофилов к эндотелию сосудов. Помимо этого, повреждающее действие по отношению к СОЖ оказывает фактор некроза опухоли α , вырабатываемый активированными иммунокомпетентными клетками [28, 29].

Существенным является и тот факт, что ингибирование преимущественно ЦОГ-2-изоформы некоторыми селективными НПВП, помимо противовоспалительного эффекта, может вызывать усиление агрегационной активности тромбоцитов, возникающее в результате снижения синтеза простаглина клетками эндотелия при одновременном сохранении выработки тромбоксана A_2 тромбоцитами, что усиливает агрегационную активность тромбоцитов, вызывая нарушение микроциркуляции [2]. Выход из положения для профилактики острых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы видят в приеме низких доз АСК. Но здесь надо учитывать, что АСК-ацетилированная ЦОГ-2 изменяет метаболический путь арахидоновой кислоты таким образом, что под действием фермента липооксигеназы образуются малоизученные формы лейкотриенов, индуцирующих, в свою очередь, воспалительную реакцию в СОЖ. Кроме того, есть данные, что под действием селективного ингибитора ЦОГ-2 происходит снижение синтеза липоксина, который необходим для защиты СОЖ от действия АСК. Все это приводит к тому, что сочетание селективного ингибитора ЦОГ-2 и низких доз АСК по своему ulcerогенному потенциалу и частоте осложнений не уступает обычным неселективным НПВП [2, 15].

Локальный токсический эффект НПВП, имеющий особое значение в течение самых первых дней приема препаратов, связан в первую очередь с непосредственным влиянием на СОЖ противовоспалительных средств как слабых органических кислот с константой ионизации pK_a в диапазоне 3–5 [16]. Выраженность эффекта в данном случае зависит от растворимости и pK_a конкретного НПВП. Под

Таблица 2. Факторы риска НПВП-гастропатий [8]

Фактор риска	Относительный риск
Осложненная язвенная болезнь в анамнезе	13,5
Использование нескольких НПВП	9
Высокие дозы НПВП	7
Сопутствующее использование антикоагулянта	12,7
Неосложненная язвенная болезнь в анамнезе	6,1
Сопутствующее проведение гемодиализа	5,8
Сопутствующее использование низких доз АСК	5,6
Инфекция <i>H. pylori</i>	3,5
Возраст старше 65 лет	3,5
Сопутствующее использование ингибиторов обратного захвата серотонина	6,33
Сопутствующее использование глюкокортикоидов	2,2

действием НПВП гидрофобность слизистой снижается, и данные ксенобиотики становятся способны проникать (посредством диффузии) через фосфолипидную мембрану в цитоплазму эпителиальных клеток СОЖ, где они ионизируются при высоких значениях pH и накапливаются в больших концентрациях, что приводит к повреждению клеток [2]. Нарушение внутриклеточной концентрации водородных ионов приводит к их обратной диффузии в слизистую оболочку, снижению pH, что снижает порог чувствительности болевых рецепторов, локализованных в подслизистом слое, обуславливая появление болевого и диспепсического синдромов [25]. Многочисленные исследования продемонстрировали отсутствие существенных различий цитотоксического эффекта при применении как пероральных, так и парентеральных форм НПВП [2, 8].

Помимо влияния на метаболизм простагландинов некоторые НПВП, в частности АСК, способны ингибировать синтез оксида азота, что также приводит к нарушению микроциркуляции в СОЖ и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и ее повреждению. Существует даже мнение, что адаптация слизистой к приему НПВП как раз и опосредована компенсаторным увеличением синтеза оксида азота [28].

Инфекция *Helicobacter pylori* как минимум в 1,5 раза повышает риск поражения СОЖ при применении НПВП [2, 30]. При этом относительный риск развития эрозивно-язвенных дефектов у пациентов, инфицированных микроорганизмом и принимающих НПВП, составляет 61,1 (95% ДИ 9,98–373) в сравнении с лицами контроля [31]. Помимо этого, НПВП и *H. pylori* достоверно повышают риск язвенного кровотечения в 1,79 и 4,86 раза соответственно, а наличие обоих факторов увеличивает его уже в 6,13 раза [31]. Таким образом, на сегодняшний день считается, что *H. pylori* и НПВП являются независимыми, но значительно потенцирующими друг друга факторами риска ulcerогенеза [32]. Согласно положениям консенсуса Маастрихт V (2016 г.), применение АСК и НПВП повышает риск развития язвенной болезни у лиц, инфицированных *H. pylori* (уровень доказательности – высокий; класс рекомендаций – сильный). Пациентам с язвенной болезнью в анамнезе, принимающим АСК и НПВП, должно проводиться тестирование на *H. pylori* (уровень доказательности – умеренный; класс рекомендаций – сильный) [33].

Помимо инфекции *H. pylori* на риск развития НПВП-гастропатий влияют и другие значимые факторы, включая возраст пациента, наличие осложненного течения заболеваний ЖКТ в анамнезе, сопутствующее применение ряда других лекарственных препаратов и др. (табл. 2).

Таблица 3. Стратегии по профилактике НПВП-индуцированных повреждений СОЖ

Препараты	Механизм	Действие
Ингибиторы ЦОГ-2	Селективно ингибируют ЦОГ-2, без блокады изофермента ЦОГ-1, сохраняя синтез гастропротективных простагландинов	Уменьшают явления диспепсии, снижают риск развития язв желудка Ассоциированы с протромботическими явлениями и повышают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
ИПП	Повышение внутрижелудочного pH	Уменьшают явления диспепсии и изъязвления СОЖ, вызванные действием соляной кислоты
Синтетические аналоги простагландинов (мизопростол)	Замещение простагландина	Уменьшают изъязвления и другие повреждения СОЖ. Не купируют диспепсические явления
Ребамипид	Стимулирует синтез эндогенных простагландинов. Ингибирует продукты оксидативного стресса, провоспалительные цитокины и хемокины Увеличивает экспрессию белков плотных контактов – окклюдина (ZO-1)	Предотвращает и уменьшает изъязвления и другие повреждения СОЖ и кишечника

Профилактика и лечение

В связи с широкой распространенностью клинического применения НПВП и достаточно высоким риском осложненного течения этого вида гастропатий большое внимание уделяется разработке методов их профилактики и лечения. Так, специалистами Американской коллегии гастроэнтерологов рекомендуются несколько стратегий для снижения риска НПВП-индуцированного поражения СОЖ:

- использование селективных ингибиторов ЦОГ-2;
- совместный прием гастропротективных препаратов или ингибиторов протонной помпы (ИПП) [34].

Обсуждая методы профилактики развития НПВП-гастропатии, в первую очередь необходимо анализировать факторы риска гастропатии и назначать НПВП избирательно, отдавая предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ-2 (целекоксиб) или назначать неселективные НПВП совместно с приемом ИПП и/или гастропротекторами [35, 36]. Целесообразно также учитывать риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема коксибов [37, 38]. Наиболее распространенные из применяемых защитных стратегий представлены в табл. 3.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Препараты группы ингибиторов ЦОГ-2 (коксибы) имеют несколько меньший риск развития осложнений со

стороны ЖКТ [39, 40]. Некоторые исследования применения ингибиторов ЦОГ-2 в сравнении с неселективными НПВП, как в комбинации с ИПП, так и без, показывают явные преимущества коксибов: риск повреждения СОЖ в 3–4 раза ниже, даже в сравнении с комбинацией НПВП с ИПП [41, 42]. Однако, несмотря на то что использование ингибиторов ЦОГ-2 в значительной мере снижает риск поражения ЖКТ в сравнении с неселективными препаратами, риск сердечно-сосудистых осложнений по причине тромбоза коронарных артерий и развития инфаркта миокарда, связанных с их использованием, сохраняется на высоком уровне [37, 38, 43].

Долгосрочные исследования влияния применения рофекоксиба (VIGOR) на состояние ЖКТ и развитие нежелательных сердечно-сосудистых явлений ставят под вопрос безопасность использования данных лекарственных средств [39, 44]. По результатам данного исследования препарат был отозван с рынка. Данные события инициировали оценку безопасности сначала других ингибиторов ЦОГ-2, а затем и традиционных НПВП. К текущему моменту результаты метаанализа S.Trelle и соавт. (2011 г.) продемонстрировали увеличенный риск сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении любых НПВП, независимо от селективности в отношении к ЦОГ-2, за исключением целекоксиба и напроксена [38]. Эти данные были позже подтверждены Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration в метаанализе 2013 г. [13]. Целекоксиб недавно был

полностью реабилитирован в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений.

Кислотосупрессивная терапия (ИПП)

Препаратами выбора при лечении НПВП-гастропатии на сегодняшний день являются ИПП [2, 4, 15]. ИПП высокоэффективны в рамках ингибирования синтеза соляной кислоты и профилактики пептических язв при совместном приеме с НПВП. Для профилактики пептических язв при совместном приеме с НПВП ИПП обычно назначают длительными курсами, а после исчезновения эндоскопических признаков поражения СОЖ применяется поддерживающая терапия ИПП в половинной дозе длительностью 6 мес [2, 35, 45].

Эрадикация инфекции *H. pylori*

Консенсусом Маастрихт V (2016 г.) в отношении инфекции *H. pylori* и НПВП определено, что данные факторы ulcerогенеза являются независимыми в отношении деструктивных процессов СОЖ и ассоциированных с ними геморрагических осложнений [33]. Ввиду этого всем больным, у которых планируется длительный прием НПВП, рекомендуется стратегия test and treat, заключающаяся в неинвазивной диагностике и последующей эрадикации инфекции в случае ее обнаружения. Результаты метаанализа показали, что эрадикация *H. pylori* менее эффективна для профилактики развития НПВП-ассоциированных язв, чем назначение ИПП [46]. Эрадикация микроорганизма показана пациентам, принимающим даже низкие дозы АСК, при наличии язвенной болезни в анамнезе как фактора риска и осложненного течения НПВП-гастропатий [30].

Гастропротекторы

Гастропротекторы широко применяются с целью профилактики и лечения НПВП-индуцированных гастропатий, однако они представляют собой достаточно гетерогенную группу препаратов с разными механизмами действия.

Мизопростол – синтетический аналог простагландина E_1 , который достоверно снижает риск возникновения деструктивных процессов в СОЖ при приеме НПВП [47, 48]. Однако на фоне приема препарата у пациентов нередко отмечают диспепсические расстройства (изжога, тошнота, отрыжка, дискомфорт в эпигастрии, диарея) [48, 49]. Учитывая, что при назначении НПВП больные часто не отмечают жалоб со стороны ЖКТ, их появление на фоне приема мизопростала воспринимается многими пациентами негативно. В настоящее время с целью гастропротекции мизопростол в России используется крайне ограниченно.

На протяжении многих лет в рутинной клинической практике используются такие гастропротективные средства, как сукральфат и препараты висмута. Как правило, оба препарата применяются в комбинации с ИПП и/или в рамках комплексной терапии *H. pylori*-ассоциированных патологий. Однако доказательная база их применения в рамках гастропротекции при НПВП-индуцированных поражениях СОЖ ограничена [2].

С 2016 г. в России появился новый гастро-, энтеропротективный препарат – ребамипид (Ребагит®), широко использующийся в предшествующие годы в ряде стран в качестве как моно-, так и комплексной терапии (в комбинации с ИПП) НПВП-индуцированных гастропатий. Механизмы действия данного гастропротектора заключаются в стимулировании синтеза простагландинов E_2 и I_2 и гликопротеинов СОЖ, а также в ингибировании продуктов оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов [50–52]. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой желудка, активи-

зирует ее барьерную функцию, щелочную секрецию желудка, усиливает пролиферацию и замещение эпителиальных клеток желудка, оказывает гастропротекторное действие [52].

Ребамипид отличает хорошая доказательная база в отношении профилактики и лечения НПВП-индуцированных гастропатий. Так, в метаанализе, опубликованном в 2013 г., объединившем 15 рандомизированных исследований (965 пациентов), была показана достоверно большая эффективность ребамипида в сравнении с плацебо при лечении гастродуоденальных повреждений, вызванных приемом НПВП. Серьезных побочных явлений обнаружено не было [53].

В исследование J.Kim и соавт. (2014 г.) были включены 479 пациентов, требовавших длительного приема НПВП в стандартных дозах. В процессе рандомизации 1-я группа получала ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в сутки, в то время как 2-я – мизопростол 200 мкг 3 раза в сутки. Оба препарата применялись в течение 12 нед. Частота развития НПВП-индуцированных язв желудка была сходной в обеих группах и составила 20,3% при приеме ребамипида против 21,9% при приеме мизопростала, однако частота и тяжесть побочных явлений со стороны ЖКТ была ниже в группе пациентов, принимавших ребамипид (19,4% против 27,1%). Важным является и то, что в группе мизопростала почти в 2 раза чаще больные отказывались от продолжения терапии [54]. Аналогичные данные были получены в Корее. Частота возникновения язвенных дефектов составляла 4,5% в группе ребамипида и 4,4% – в группе мизопростала [55]. В работу K.Tozawa и соавт. (2014 г.) были включены 32 здоровых мужчины-добровольца, рандомизированных на 4 группы с 14-дневным курсом терапии: группа А принимала плацебо 3 раза в сутки + АСК в низкой дозе; группа В – ребамипид 100 мг 3 раза в сутки + АСК в низкой дозе; группа С – плацебо 1 раз в сутки + АСК в низкой дозе + клопидогрел 75 мг 3 раза в день; группа D – ребамипид 100 мг 3 раза в сутки + АСК в низкой дозе + клопидогрел 75 мг 3 раза в день. Ребамипид продемонстрировал преимущества в сравнении с плацебо в профилактике повреждений СОЖ, индуцированной АСК и клопидогрелом [56].

Отдельно стоит отметить, что в экспериментальной работе был продемонстрирован протективный эффект ребамипида по отношению к АСК-индуцированным изменениям проницаемости СОЖ. Препарат увеличивает экспрессию белков плотных контактов – окклюдина (ZO-1), тем самым подавляя токсический эффект АСК на СОЖ [57].

Заявленными показаниями к применению препарата являются: предотвращение возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема НПВП, язвенная болезнь желудка, хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в стадии обострения, эрозивный гастрит. Рекомендованный курс терапии ребамипидом составляет 2–4 нед и может быть продлен до 8 нед. Препарат назначают перорально по 1 таблетке 3 раза в сутки, запивая небольшим количеством жидкости.

Заключение

Таким образом, НПВП-гастропатии являются актуальной проблемой современной клинической медицины, учитывая высокую распространенность и частоту осложнений. На данный момент наиболее распространенной из применяемых стратегий профилактики НПВП-гастропатии является комбинированная терапия НПВП с ИПП, а также применение селективных ингибиторов ЦОГ-2. Внедрение в клиническую практику нового гастропротективного препарата с доказанным эффектом – ребамипида – открывает новые перспективы ведения этой непростой группы пациентов.

Литература/References

- Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System*. Am J Ther 2000; 7 (2): 115–21.
- 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, inducirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami: patogeneticheski obosnovannye podkhody k profilaktike i terapii. *Farmateka*. 2016; 2: 49–54. [in Russian]
- Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russel AS. An Evidence-based approach to prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006; 33: 140–57.
- Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017 Feb 23. pii: S0140-6736(16)32404-7.
- Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (8): 1685–93.
- Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. We started it – can we stop it? *Arch Intern Med* 1986; 146 (6): 1075–6.
- Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (Suppl. 3): S3.
- Melcarne L, Garcia-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10 (6): 723–33.
- Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82 (11): 1153–8.
- Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (5): 906–12.e2.
- Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54 (3): 320–6.
- 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; 35 (12): 1127–46.
- Bhala N, Emberson J, Merhi A et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382 (9894): 769–79.
- Gargallo CJ, Sostres C, Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12 (4): 398–413.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Bolezni zheludka. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
- DeRuiter J. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *Principles of Drug Action* 2002; 2: 1–25.
- Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 121–32.
- Zidar N, Odar K, Glavac D et al. Cyclooxygenase in normal human tissues – is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? *Cell Mol Med B* 2009; 13 (9): 3753–63.
- Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6 (3): 489–504.
- Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993; 90 (24): 11693–7.
- Gudis K, Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (1): S16–S23.
- Konturek SJ, Konturek PC, Pawlik T et al. Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 5–17.
- Свиницкий А.С. НПВП гастродуодениты у больных остеоартрозом: особенности диагностики, профилактики и лечения. *Научно-практическая ревматология*. 2002; 3: 26–31. / Svintsitskii A.S. NPVP gastroduodenopatii u bol'nykh osteoartrozom: osobennosti diagnostiki, profilaktiki i lecheniia. *Nauchno-prakticheskaja revmatologiya*. 2002; 3: 26–31. [in Russian]
- Hudson N, Balsitis M, Everitt S, Hawkey CJ. Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993; 34 (6): 742–7.
- Vaananen PM, Keenan CM, Grisham MB, Wallace JL. Pharmacological investigation of the role of leukotrienes in the pathogenesis of experimental NSAID gastropathy. *Inflammation* 1992; 16 (3): 227–40.
- Andrews FJ, Malcontenti-Wilson C, O'Brien PE. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on LFA-1 and ICAM-1 expression in gastric mucosa. *Am J Physiol* 1994; 266 (4, part 1): G657–G664.
- McCafferty DM, Granger DN, Wallace JL. Indomethacin-induced gastric injury and leukocyte adherence in arthritic versus healthy rats. *Gastroenterology* 1995; 109 (4): 1173–80.
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть I). *Клин. мед.* 2000; 3: 4–9. / Nasonov E.L., Karateev A.E. Porazheniia zheludka, svyazannye s priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (chast' I). *Klin. med.* 2000; 3: 4–9. [in Russian]
- Fiurucci S, Antonelli E, Morelli A. Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug-gastropathy. *Digest Liver Dis* 2001; 33 (Suppl. 2): S35.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infektsiia *Helicobacter pylori*. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359 (9300): 14–22.
- Lim YJ, Hong SJ. *Helicobacter pylori* infection in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Korean J Gastroenterol* 2014; 64 (2): 70–5.
- Mallfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66 (1): 6–30.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (3): 728–38.
- Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID – associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Dis* 2003; 3 (4): S30–S39.
- Micklewright R, Lane S, Linley W et al. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (3): 321–32.
- Patrignani P, Tacconelli S, Capone ML. Risk management profile of etoricoxib: an example of personalized medicine. *Ther Clin Risk Management* 2008; 4 (5): 983–97.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 7086.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343 (21): 1520–8.
- Schwartz J, Dallob A, Larson P et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48 (6): 745–54.
- Chan F, Lanas A, Scheiman J et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 173–9.
- Goldstein J, Eisen G, Lewis B et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 3–13.
- Mattia C, Coluzzi F. COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva Anesthesiologica* 2005; 71 (7–8): 461–70.
- Nguyen A, Chaiton A. Cyclooxygenase (COX-2) selective inhibitors: any better than NSAIDs? *Can Fam Physician* 2001; 47: 1398–400.
- Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rev Gastroenterol Dis* 2004; 4 (Suppl. 4): S33–S41.
- Vergara M, Catalan M, Gisbert JP et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411e18.
- Koch M. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with misoprostol. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 (1): S54–S62.
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123 (4): 241–9.
- Graham Y, White RH, Moreland LW et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 119 (4): 257–62.
- Iinuma S, Naito Y, Yoshikawa T et al. In vitro studies indicating antioxidative properties of rebamipide. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (Suppl. 9): S35–S39.
- Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (6): 1139–44.
- Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4 (3): 261–70.
- 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.
- Kim JH, Park SH, Cho CS et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in NSAID-induced toxicity. *Gut Liver* 2014; 8 (4): 371–79.
- Park SH, Cho CS, Lee OY et al. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40 (2): 148–55.
- Tozawa K, Oshima T, Okugawa T et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. *Dig Dis Sci* 2014; 59 (8): 1885–90.
- Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci* 2008; 106 (3): 469–77.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Жияев Евгений Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, глав. врач АО ЕМС, гл. внештатный специалист-ревматолог Департамента здравоохранения г. Москвы