

Поражения тонкой кишки при применении нестероидных противовоспалительных препаратов и антитромбоцитарной терапии. Подходы к профилактике и лечению

О.М. ДРАПКИНА, О.Н. КОРНЕЕВА

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Поражения тонкой кишки, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП-энтеропатии), становятся клинически важными. По результатам видеокапсульной эндоскопии, почти $\frac{2}{3}$ всех случаев ассоциированного с НПВП поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приходится на тонкую кишку. Ввиду большого числа пациентов, принимающих НПВП, получающих комбинированную антитромбоцитарную терапию, длительно принимающих антикоагулянты, становится актуальной проблема профилактики поражений ЖКТ. При НПВП гастро- и энтеропатиях целесообразно использовать препараты, способные повышать продукцию простагландинов и слизи, восстанавливать проницаемость кишечного эпителия, оказывать противовоспалительные и антиоксидантные эффекты. Приоритетным препаратом, применяемым для лечения больных НПВП-энтеропатией, может стать ребамипид, который дает многие плеiotропные эффекты, а также обладает цитопротективными свойствами. Кроме того, ребамипид не влияет на различные ферментные системы цитохрома P-450, снижая риск взаимодействия лекарственных препаратов.

Ключевые слова: НПВП-энтеропатия, ребамипид, антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота (аспирин), клопидогрел, желудочно-кишечные кровотечения, взаимодействие лекарственных препаратов.

Small bowel injuries due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet therapy: Approaches to prevention and treatment

О.М. DRAPKINA, О.Н. KORNEEVA

National Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced small bowel injuries (NSAID enteropathies) become clinically important. Videocapsule endoscopy shows that the small bowel is involved in NSAID-related gastrointestinal tract (GIT) injury in almost two-thirds of all cases. Due to a large number of patients who receive NSAIDs, combined antiplatelet therapy, or long use anticoagulants, GIT injury prevention becomes an actual problem. Treatment for NSAID enteropathy is different from that for NSAID gastropathy. In NSAID enteropathy, it is advisable to use drugs that are able to increase the production of prostaglandins and mucus, to restore intestinal epithelial permeability, and to exert anti-inflammatory and antioxidant effects. Rebamipide that produces many pleiotropic effects and also has cytoprotective properties may become the drug of choice for treating patients with NSAID enteropathy. In addition, rebamipide has no effects on various cytochrome P-450 enzyme systems, by reducing the risk of drug interactions.

Keywords: NSAID enteropathy, rebamipide, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid (aspirin), clopidogrel, gastrointestinal bleeding, drug interaction.

АСК — ацетилсалициловая кислота
АТП — антитромбоцитарные препараты
АТТ — антитромботическая терапия
ДИ — доверительный интервал
ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИЛ — интерлейкин
ИПН — ингибиторы протонного насоса
ЛПС — липополисахарид
НД АСК — низкие дозы АСК

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НПВП-гастропатии — гастропатия, индуцированная НПВП
НПВП-энтеропатия — энтеропатия, индуцированная НПВП
ОШ — отношение шансов
СО — слизистая оболочка
ТК — тонкая кишка
ФП — фибрилляция предсердий
ЦОГ — циклооксигеназа
iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота

Эпидемиологические данные. В связи с широким применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов (АТП) для продолжительного приема вопросы безопасности данной терапии становятся весьма актуальными. Использование антитромбоцитарных препаратов и НПВП ассоциируется с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая эрозивно-язвенные. Эти поражения характеризуются часто бессимптомным течением, склонностью к развитию осложнений (кровотечений,

перфорации). Почти 40–50% всех случаев острых желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) обусловлены приемом НПВП [1]. Риск развития ЖКК возрастает при комбинированной антитромботической терапии (АТТ). Частота крупных ЖКК при применении низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК, аспирин) составляет от 1,8 до 3,7%, а при применении двухкомпонентной АТТ (АСК и клопидогрел) — от 3 до 4,9% в зависимости от дозы АСК (75–325 мг) [2]. Риск развития ЖКК увеличивается в 7 раз на фоне комбинации клопидогрела и АСК по сравнению с

таким при монотерапии АСК [3]. При комбинированном приеме варфарина и АСК риск развития ЖКК возрастает в 6,48 раза (отношение шансов — ОШ 6,48 при 95% доверительном интервале — ДИ от 4,25 до 9,87) по сравнению с монотерапией варфарином (ОШ 1,94) и АСК (ОШ 1,39) [4].

Сложилось мнение, что прием НПВП и АТП (в том числе низких доз АСК) в большей степени связан с повреждением НПВП верхних отделов пищеварительного тракта (НПВП-гастропатии). И действительно, эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки развиваются у 50% больных, принимающих НПВП, гастродуоденальные язвы — у 25% [5].

Последние данные указывают, что поражения тонкой кишки — ТК (энтеропатии) становятся клинически более важными, чем поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. НПВП-энтеропатия (энтеропатия, индуцированная НПВП) — патология ТК, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП, включая низкие дозы АСК. Почти $\frac{2}{3}$ всех случаев поражения ЖКТ, ассоциированного с приемом НПВП, приходится на ТК. Анатомически ТК представляет самую длинную часть пищеварительной трубки (до 5 м), поэтому объяснимо, что ее поражения на фоне приема НПВП встречаются чаще. Кроме того, в ТК происходит растворение и всасывание многих лекарственных препаратов, в том числе кишечнорастворимой формы АСК.

В результате улучшения диагностики выяснилось, что НПВП-энтеропатии встречаются значительно чаще, чем принято считать. У 44—70% пациентов, принимающих НПВП, развиваются те или иные поражения ТК. Так, у 47% лиц с ревматоидным артритом, длительно принимающих НПВП, при видеокапсульной эндоскопии выявлялись язвы в тощей и подвздошной кишке [6]. В статье I. Watari [7] приведены следующие данные о распространенности повреждений ТК на фоне приема НПВП и низких доз АСК (НД АСК). Показано, что даже краткое (7—14 дней) лечение НПВП у 53—80% вызывает НПВП-энтеропатию, при длительном более 3 мес лечении НПВП те или иные повреждения ТК обнаруживаются у 50—71%.

В разных исследованиях НД АСК при краткосрочном применении (14 дней) у здоровых добровольцев в 20—61% случаев вызывали повреждения слизистой оболочки (СО) ТК, доказанные при видеокапсульной эндоскопии. При этом 42—100% скрытых ЖКК, связанных с повреждением СО ТК, обусловлены длительным приемом НД АСК [8].

В исследовании Y. Hirata и соавт. [9] изучалась распространенность явных и скрытых ЖКК при приеме различных форм (немодифицированная и кишечнорастворимая) АСК по сравнению с плацебо. Продемонстрировано, что риск развития явных ЖКК при приеме различных форм АСК не различается (3,7% немодифицированная форма АСК; 3,9% кишечнорастворимая форма; $p=0,92$). Однако частота развития скрытых ЖКК (оккультных кровотечений из ТК), о которых судили по снижению уровня гемоглобина, оказалась выше в группе кишечнорастворимой формы АСК (0,3% — немодифицированная форма АСК; 2% — кишечнорастворимая форма; $p=0,06$) [9].

По данным N. Endo и соавт. [10], у 95,5% пациентов, длительно принимающих НД АСК, отмечались поражения СО ТК, выявленные при помощи капсульной эндоскопии. Из них петехиальные кровоизлияния обнаружены у 45,5%, потеря ворсинок — у 36,4%, эрозии — у 63,6%, язвы — у 45,5%. Причем распространенность язв ТК в группе пациентов, принимавших АСК с кишечнорастворимой оболочкой, выше, чем при приеме обычной АСК (56,3% по сравнению с 16,7%). Хирургические осложнения, связанные с нестероидными язвами, в 50% проявлялись кровотечением, в 33% — перфорацией и в 17% случаев — обструкцией кишечника [11].

Таким образом, очевидно, что НПВП-энтеропатии характеризуются высокой распространенностью и частым развитием тяжелых осложнений.

Клиническая картина. Клинически НПВП-энтеропатия проявляется железодефицитной анемией (признак скрытого, или ок-

культного, ЖКК), наличием крови в кале в отсутствие поражения верхних отделов ЖКТ и толстой кишки (по данным эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии), потерей белка (гипоальбуминемия), диспепсическими явлениями (тошнота, боли в животе, диарея), изъязвлениями СО. Возможно развитие более грозных осложнений: ЖКК, перфорация, сужение кишки в связи с появлением диафрагмальных мембранных циркулярных стриктур, непроходимость кишечника. Хроническая кровопотеря, обусловленная кровотечением из лекарственных язв ТК, может приводить к выраженной анемии, так как количество теряемой крови при индуцированных НПВП тонкокишечных язвах составляет 1—10 мл/сут, что идентично кровопотерям при колоректальном раке. Нарушение всасывания витамина B_{12} и желчных кислот в ТК при НПВП-энтеропатии может еще больше усугублять анемию [12].

Перфорация кишки развивается у 30% лиц, принимавших высокие дозы индометацина. Диафрагмоподобные мембраны возникают как реакция на хроническое воспаление в стенке ТК. Диафрагмальные сужения, приводящие к развитию непроходимости кишечника, встречаются у 17% пациентов с индуцированными НПВП язвами ТК [11, 13].

Диагностика. Диагностика НПВП-энтеропатии трудна. Часто НПВП-энтеропатия — это «диагноз исключения», который подразумевает отсутствие патологии верхних и нижних отделов ЖКТ. Эзофагогастродуоденоскопия применяется для диагностики индуцированного НПВП повреждения СО желудка и двенадцатиперстной кишки, но не тощей и подвздошной. В прошлом диагностика НПВП-энтеропатий базировалась на выявлении повышенной проницаемости стенки ТК и повышении уровня маркеров воспаления, таких как фекальный кальпротектин. Определение кальпротектина в кале не является специфичным для выявления НПВП-энтеропатии. Так, повышенный уровень кальпротектина также наблюдается у пациентов с самой разнообразной патологией кишечника (при целиакии, лактазной недостаточности, аутоиммунном гастрите, воспалительных заболеваниях толстой кишки, колоректальном раке) [14].

В этой связи НПВП-энтеропатии до последнего времени часто оставались за гранью клинического диагноза. В последние годы активно развивается видеокапсульная эндоскопия, которая является неинвазивным исследованием и становится своеобразным «золотым стандартом» диагностики патологии ТК. Видеокапсульная эндоскопия позволяет быстро, информативно и безопасно выявлять повреждения СО ТК. Именно благодаря большей доступности видеокапсульной эндоскопии индуцированные НПВП поражения ТК стали актуальными для клинической практики. С ее помощью даже небольшие очаги поражений кишечника диагностируются у 70% пациентов, принимающих НПВП. При измерении кишечного воспаления видеокапсульная эндоскопия показывает высокую степень корреляции с уровнем фекального кальпротектина. Следует помнить, что эндоскопические находки при НПВП-энтеропатии могут быть также вызваны другими факторами, кроме НПВП (воспалительные заболевания кишечника, кишечные инфекции, ишемические поражения кишки, радиационный энтерит, васкулит и др.). Для диагностики НПВП-энтеропатии необходимо подтверждение использования НПВП в анамнезе и исчезновения клинических симптомов после прекращения приема НПВП.

Двойная баллонная энтероскопия позволяет не только визуализировать источник кровотечения, но и остановить его, а также произвести забор биоптатов. Однако энтероскопия не оправдывает себя как метод диагностики НПВП-энтеропатии. Это сложный инвазивный метод, применение которого обычно обуславливает необходимость наркоза и занимает много времени (у некоторых пациентов продвижение энтероскопа до илеоцекального перехода может занимать до 6 ч) [15]. Широкое массовое применение капсульной эндоскопии и энтероскопии ограничено в связи с большими финансовыми затратами.

Контактная информация:

Драпкина Оксана Михайловна — д.м.н., проф., первый зам. директора по научной и лечебной работе; 101990 Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3; e-mail: drapkina@bk.ru

Сведения об авторах:

Корнеева Ольга Николаевна — к.м.н., с.н.с. отд. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения

Патогенез. Предлагается несколько механизмов развития НПВП-энтеропатии: прямое действие на СО ТК, повреждение митохондрий и внутриклеточный дефицит АТФ, избыточный рост бактерий, воспаление с активацией нейтрофилов, увеличение энтерогепатической циркуляции НПВП.

На фоне применения НПВП происходит блокада фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го или/ и 2-го типов. Блокада конститутивной ЦОГ-1, которая работает в организме практически постоянно и выполняет физиологически важные функции, приводит к нарушению синтеза простагландина E_2 . В результате снижения уровня простагландинов нарушается защита СО ТК, снижается продукция слизи, нарушается кишечная моторика. Кроме того, снижается кровообращение в СО кишки, что повышает проницаемость кишечной стенки, тем самым усугубляя ее повреждение. Блокада ЦОГ-1 приводит к снижению агрегационных свойств тромбоцитов и в совокупности с повреждением СО увеличивает риск кровотечений [16].

ЦОГ-2 является индуцибельным ферментом, который не обнаруживается в нормальном эпителии и начинает функционировать при патологии (воспалении, микробной инвазии и др.). Ранее считалось, что ингибирование ЦОГ-2 не влияет на развитие НПВП-энтеропатии. Последние данные показали, что нарушения СО ТК имелись при подавлении как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Точный механизм, с помощью которого ингибиторы ЦОГ-2 приводят к повреждению ТК на фоне НПВП, не определены. Существует гипотеза о наличии иммунного механизма, при котором ингибирование ЦОГ-2 также вызывает поражение ЖКТ [17].

Нарушение моторики, повышенная проницаемость кишечного барьера способствуют избыточному проникновению бактерий в ТК. Доказано, что грамотрицательные бактерии, выделяя липополисахарид (ЛПС), активируют toll-like-рецепторы 4-го типа (TLR4), которые активируют воспаление и повреждение стенки ТК. В связи с высокой проницаемостью кишечной стенки ЛПС также попадают в кровоток, индуцируя системную воспалительную реакцию и активацию нейтрофилов. ЛПС повышает экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), которая способствует запуску окислительного стресса, образованию перекисей (пероксинитрита, цитотоксической группы оксида азота — NO и супероксидов), накоплению свободных радикалов. В итоге возникает дефицит АТФ, повреждаются митохондрии и нарушается проницаемость стенки кишки, приводя к повреждению ТК [18].

НПВП вследствие прямого непосредственного воздействия повреждают фосфолипиды поверхностной мембраны клеток кишки. Возникающий окислительный стресс приводит к нарушению межклеточных плотных контактов эпителия, в результате чего нарушается защитный кишечный барьер. Так, АСК снижает экспрессию белков-окклюдинов и клаудинов, в частности ZO-1, что приводит к деструкции межклеточных плотных контактов в эпителии кишки и тем самым увеличивает проницаемость кишки [19].

Воспалительные процессы с последующим прогрессированием фиброза приводят к подслизистым грануляциям, которые могут трансформироваться в рубцовые циркулярные сужения — диафрагмоподобные структуры, весьма характерные для НПВП-энтеропатии [20].

В патогенезе индуцированного НПВП поражения ТК придается значение энтерогепатической циркуляции НПВП. На фоне повышенной проницаемости кишечной стенки НПВП могут попадать в энтерогепатическую циркуляцию и повторно проявлять свое токсическое действие на кишечные эпителиоциты [21].

Лечение НПВП-энтеропатий. В настоящее время не разработаны клинические рекомендации и алгоритмы предотвращения и лечения НПВП-энтеропатии. Существуют клинические рекомендации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВП. Доказана эффективность ингибиторов протонного насоса (ИПН) при НПВП-гастропатиях, но не при энтеропатиях ввиду отсутствия в ТК точки приложения для действия ИПН (ИПН блокируют в париетальных клетках СО желудка протонный насос — $H^+/K^+-ATPазу$). В этой связи ведется изучение альтернативной терапии НПВП-энтеропатий. Предлагаются следующие терапев-

тические возможности при НПВП-энтеропатиях: включение в структуру НПВП оксида азота; препараты, оказывающие прямую защиту СО (мизопростол, ребамипид); антисекреторные препараты; антибиотики и пробиотики; питание (лактоферрин и растворимые пищевые волокна) [22].

Молекулы НПВП с добавленной структурой в виде оксида азота после всасывания обладают способностью выделять оксид азота с целью защиты СО ЖКТ, сохраняя при этом противовоспалительные свойства даже после метаболизма в организме [23].

Мизопростол — аналог синтетического простагландина E_1 (PGE₁), оказывающий защитное действие на СО и предотвращающий НПВП-гастропатии. Исследований по оценке эффективности мизопростола в лечении НПВП-энтеропатий немного. Выявлено, что мизопростол эффективен для лечения энтеропатии, вызванной НД АСК. По данным Т. Watanabe и соавт. [24], у пациентов, принимавших НДА и ИПН, мизопростол приводил, по данным капсульной эндоскопии, к уменьшению количества петехий, изъязвлений СО (эрозий и язв) в ТК. Согласно результатам S. Fujimori и соавт. [25] мизопростол (200 мг 2 раза в день) предотвращает повреждения СО ТК, индуцированные ибупрофеном. Однако, как указано выше, ИПН не столь эффективны для лечения НПВП-энтеропатий.

Антибактериальный препарат метронидазол показал способность снижать проницаемость кишечной стенки, вызванную приемом индометацина, уменьшать воспаление и предотвращать развитие кишечных кровотечений [26]. Считается, что эффективность метронидазола связана не столько с влиянием на кишечные бактерии, сколько с ингибированием окислительного фосфорилирования в митохондриях кишечных клеток. Для подтверждения эффективности метронидазола необходимо проведение клинических исследований при помощи капсульной эндоскопии. К длительному назначению метронидазола следует относиться с осторожностью в связи с потенциальным развитием антибиотикорезистентности и избыточным ростом бактерий. Учитывая, что бактерии инициируют кишечное воспаление через активацию TLR4, антагонисты рецептора TLR4 и ингибиторы опосредованной TLR4 продукции цитокинов могут в будущем позиционироваться как препараты для лечения индуцированных НПВС поражений кишечника [27].

Последние результаты позволяют предположить потенциальную пользу пробиотиков в лечении НПВП-энтеропатии. Данные исследований по оценке эффективности применения лактобактерий противоречивы и зависят от вида используемого штамма лактобактерий: отсутствие эффекта, увеличение числа эрозий (*Lactobacillus rhamnosus* GG), положительный эффект (*Lactobacillus casei* штамма *Shirota*). Защитный механизм пробиотиков может быть связан с подавлением сигнального пути ЛПС/TLR4 молочной кислотой, выделяемой лактобактериями [28]. Роль кишечных бактерий в развитии поражений ТК на фоне НПВП косвенно подтверждают недавние экспериментальные наблюдения. В работе J. Wallace и соавт., [29] показано, что ИПН приводили к прогрессированию кишечных изъязвлений и кровотечений, индуцированных напроксеном и целекоксибом в эксперименте на крысах, в связи с существенными сдвигами в кишечной популяции (статистически значимое снижение на 80% актинобактерий и бифидобактерий). Таким образом, роль микрофлоры при НПВП-энтеропатиях и применение пробиотиков нуждаются в дальнейшем изучении.

Определенное питание может иметь преимущества при НПВП-энтеропатиях. Так, лактоферрин — гликопротеин, содержащийся в молоке млекопитающих, обладает антибактериальными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Рекомбинантный лактоферрин человека уменьшает проницаемость кишечной стенки, связанную с НПВП. В эксперименте также доказана роль пищевых растворимых волокон при НПВП-энтеропатиях. Растворимые пищевые волокна (пектин, гуаровая камедь и полидекстроза) уменьшают выраженность индуцированных индометацином повреждений СО ТК в эксперименте у кошек за счет повышения барьерной функции кишечного эпителия [30].

Потенциальными энтеропротективными эффектами при ассоциированном с НПВП поражении обладает ребамипид. Реба-

мипид (производное хинолинона, N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)аланин) — цитопротективный препарат, который повышает уровень слизи, стимулирует продукцию простагландинов и гликопротеинов слизи, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

Во многих работах доказана эффективность ребамипида при язвенной болезни, хроническом гастрите, ассоциированном с инфекцией *Helicobacter pylori*. Так, на фоне длительной терапии ребамипидом по сравнению с плацебо отмечалось статистически значимое уменьшение степени мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации антрального отдела и тела желудка, а также снижение уровня iNOS [31]. У 501 пациента с рефлюкс-эзофагитом, по данным S. Hong и соавт. [32], комбинированная терапия ребамипидом 300 мг/сут и эзомепразолом 40 мг/сут через 4 нед более эффективна и приводила к более выраженному уменьшению симптомов рефлюкс-эзофагита по сравнению с монотерапией эзомепразолом.

Данные последних клинических исследований позволяют позиционировать ребамипид как препарат выбора при индуцированном НПВП поражении ТК.

В систематическом обзоре и метаанализе S. Zhang и соавт. [33] проанализирована эффективность и безопасность ребамипида для лечения НПВП-гастроэнтеропатий. Включено 15 рандомизированных контролируемых исследований с участием 965 пациентов, которые принимали НПВП и ребамипид. Продемонстрировано, что ребамипид действует лучше, чем плацебо, по предотвращению и лечению НПВП-гастроэнтеропатий, а по эффективности превосходит или идентичен традиционным стратегиям (ИПН, блокаторы H_2 -рецепторов или мизопростол). Кроме того, ребамипид оказался более эффективным при индуцированных НПВП поражениях ТК (суммарный относительный риск — ОР 2,70 при 95% ДИ от 1,02 до 7,16; $p=0,045$) по сравнению с группой плацебо. Никаких выраженных нежелательных реакций не зафиксировано.

У. Niwa и соавт. [34] продемонстрировали протективный эффект ребамипида при повреждениях СО ТК на фоне диклофенака, подтвержденный результатами видеокапсульной эндоскопии. У здоровых добровольцев, принимавших на протяжении 14 дней диклофенак, ребамипид привел к заживлению СО ТК [35].

Отдельного внимания заслуживают данные об эффективности ребамипида при поражениях ТК на фоне АТТ. У. Nishida и соавт. [36] продемонстрировали заживление (капсульная эндоскопия) и усиление кровотока (контрастная ультрасонография) в СО ТК на фоне приема ребамипида у здоровых добровольцев, принимавших 100 мг АСК в течение 14 дней.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с верификацией изменений в ТК методом капсульной эндоскопии изучался лечебный эффект ребамипида у 61 пациента с поражениями ТК, индуцированными НД АСК. Ребамипид достоверно превосходил плацебо в устранении повреждений СО ТК. Через 4 нед терапии в группе ребамипида по сравнению с группой плацебо статистически значимо уменьшилось количество эрозий. Полная ремиссия наблюдалась у 9 (37,5%) больных в группе ребамипида и у 1 (5,3%) в группе плацебо [37].

Т. Watanabe и соавт. [38] провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности терапии высокими дозами ребамипида при умеренных и тяжелых поражениях ТК, индуцированных приемом НПВП или НД АСК, по сравнению с плацебо. Больные получали ребамипид в высокой дозе 300 мг 3 раза в день (стандартная доза 100 мг 3 раза в день) или плацебо в течение 8 нед. Исследование завершили 38 пациентов. Заживление СО ТК, верифицированное при помощи капсульной эндоскопии, в группе ребамипида отмечалось у 32% пациентов и у 7,7% из группы плацебо. Отмечались хорошая переносимость и безопасность высоких доз ребамипида. Исследование показало эффективность ребамипида при лечении поражений ТК, индуцированных НД АСК.

Двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия несет в себе более серьезную потенциальную опасность для СО ЖКТ по сравнению с монотерапией АСК. По данным рандомизирован-

ного клинического исследования ребамипида при поражениях СО желудка у пациентов, принимающих АСК или получающих двухкомпонентную АТТ (АСК и клопидогрел), доказана эффективность ребамипида. Через 14 дней терапии ребамипид превосходил плацебо в предотвращении повреждений СО желудка по данным шкалы Ланза как в группе лиц, принимающих НД АСК, так и в группе двухкомпонентной АТТ [39].

Сочетание приема нескольких лекарственных препаратов (ребамипида и АТП или НПВП) поднимает проблему взаимодействия лекарственных веществ с участием системы цитохрома P-450, задействованного в метаболизме лекарственных средств. Известно некоторое ослабление антитромбоцитарной эффективности клопидогрела при одновременном приеме определенных ИПН за счет влияния на изофермент CYP2C19, когда клопидогрел превращается в активный метаболит. Ребамипид не влияет на различные ферментные системы цитохрома P-450, минимизируя лекарственное взаимодействие. Ребамипид не оказывает ингибирующего влияния на CYP1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- и 3A4 изоферменты цитохрома P-450. 6- и 8-гидроксилирование ребамипида катализируется только посредством CYP3A4. Однако метаболическое воздействие на CYP3A4 является незначительным. Концентрация ребамипида в плазме в терапевтических дозах гораздо меньше той, которая вызывает ингибирование CYP3A4. Поэтому лекарственные взаимодействия на уровне ферментных систем цитохрома P-450 практически исключены. Это позволяет безопасно назначать ребамипид пациентам с сочетанной патологией, принимающих много лекарственных препаратов [40].

Механизмы действия и точки приложения ребамипида многогранны. Именно наличие своеобразных плейотропных эффектов и воздействие на патогенез НПВП-энтеропатий объясняют его эффективность при индуцированном НПВП поражении ЖКТ. Одним из механизмов положительного влияния ребамипида при НПВП-энтеропатиях служит усиление секреции простагландина за счет стимуляции рецептора простагландина EP_4 . В клинических исследованиях и экспериментах *in vitro* доказано его противовоспалительное действие. Ребамипид уменьшает уровень провоспалительных цитокинов, интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, α -фактора некроза опухоли, снижает активацию нейтрофилов и факторов адгезии. Кроме того, ребамипид снижает транскрипцию генов ИЛ-8, NF- κ B [41].

Антиоксидантная защита и нейтрализация свободных радикалов ребамипида проявляются за счет ингибирования продукции супероксидов и активности миелопероксидазы [42]. Заживление дефектов СО ТК (реэпителизация) объясняется стимуляцией продукции фактора роста эпидермиса (EGF) и влияния на рецептор EGF [43].

Показана способность ребамипида регулировать процессы фиброгенеза и атрофии. Он влияет на экспрессию фактора фиброза *Sonic hedgehog*, который приводит к обратимости атрофии СО. Изучается действие ребамипида на сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и фактора роста фибробластов (bFGF) [44].

Ребамипид восстанавливает целостность кишечного эпителия и нормализует проницаемость кишки за счет влияния на плотные контакты эпителиальных клеток, клаудин-3 и протеин ZO-1, которые разрушаются на фоне АСК [45].

Таким образом, за счет многих плейотропных эффектов ребамипид является лекарством для лечения и профилактики НПВП-энтеропатий. В дополнение к хорошо известным фармакологическим свойствам, таким как синтез простагландинов, антиоксидантная и противовоспалительная активность, добавляются его эффекты, проявляющиеся влиянием на фиброз, атрофию, плотные межклеточные контакты. Такие характеристики играют важную роль для защитного и лечебного действия ребамипида на СО ЖКТ, главным образом на ТК.

Заключение

Практикующим врачам необходимо помнить о частом поражении ТК, ассоциированном с НПВП, на долю которого приходится 50—75% всех случаев индуцированных НПВП поврежде-

ний ЖКТ. Клиническими проявлениями служат скрытые ЖКК и анемии. Нередки и более грозные осложнения в виде обструкции кишечника. Особого внимания заслуживают энтеропатии, индуцированные приемом НД АСК. Проблема НПВП-энтеропатий не ограничивается лишь НПВП и АСК. Массовое длительное применение различных АТП (клопидогрел, тикагрелор, АСК) на фоне увеличения за последние 15 лет в десятки раз числа операций коронарного стентирования делает проблему НПВП-энтеропатий еще более актуальной для всего медицинского сообщества. Так, в США проводится до 8,1 млн стентирований в год [46]. Исходя из статистических данных по распространенности индуцированного НПВП поражения ЖКТ сотни тысяч — миллионы пациентов будут иметь желудочно-кишечные осложнения на фоне длительной двухкомпонентной АТТ.

При этом на настоящее время отмечается высокая распространенность трехкомпонентной терапии (двухкомпонентная АТТ + непрямой антикоагулянт) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и стентированием или острым коронарным синдромом. Почти у 20,9 млн европейских мужчин и 12,6 млн женщин имеется ФП. К 2030 г. прогнозируется увеличение числа пациентов с ФП в Европе до 14—17 млн с выявлением вновь возникшей ФП у 120—215 тыс. каждый год [47]. Применение

миллионами пациентов с ФП новых пероральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и др.) поднимает вопрос о безопасности в отношении влияния каждого из данных препаратов на риск кровотечений из ЖКТ и развития НПВП-энтеропатии.

Требуется разработка алгоритмов долгосрочной профилактической терапии с целью предотвращения повреждений СО ЖКТ на фоне указанных лекарственных средств. В настоящее время целесообразно использование при НПВП-энтеропатиях препаратов, влияющих на патогенетические звенья: на продукцию простагландинов и слизи в кишке, снижение проницаемости кишечного эпителия, воспаление и окислительный стресс. Этими свойствами обладает ребамипид, который при увеличении доказательной базы может стать приоритетным препаратом при лечении НПВП-энтеропатий.

В настоящее время ребамипид появился на российском фармацевтическом рынке под торговым наименованием Ребагит, таблетки 100 мг, 30 штук в упаковке.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана PRO.MED.CS Praha a.s., что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *РЖГТК*. 2014;19(6):89-94. doi:http://www.gastro-j.ru/files/_6_2014_s13_1419342110.pdf
- Peters R, Mehta S, Fox K, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108 (14):1682-1687. doi:10.1161/01.CIR.0000091201.39590.CB
- Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT. Use of single and combined anti-thrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 2006;333:726. doi:10.1136/bmj.38947.697558.AE
- Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug in-teractions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177:347-351. doi:10.1503/cmaj.070186
- Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(Suppl 2):ii3-10. doi:10.1093/rheumatology/keq058
- Adebayo D, Bjarnason I. 2006. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J*. 2006;82(965):186-191. doi:10.1136/pgmj.2005.039586
- Watari I, Oka S, Tanaka S, Igawa A, Nakano M, Aoyama T, Yoshida S, Chayama K. Comparison of Small-Bowel Mucosal Injury between Low-Dose Aspirin and Non-Aspirin Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Capsule Endoscopy Study. *Digestion*. 2014;89:225-231. doi:10.1159/000358287
- Endo H, Hosono K, Higurashi T, Sakai E, Iida H, Sakamoto Y, Fujita K, Takahashi H, Koide T, Yoneda M, Tokoro C, Inamori M, Abe Y, Matsushashi N, Nakajima A: Quantitative analysis of low-dose aspirin-associated small bowel injury using a capsule endoscopy scoring index. *Dig Endosc*. 2011;23:56-61. doi:10.1111/j.1443-1661.2010.01044.x
- Hirata Y, Kataoka H, Shimura T et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2011;46:803-809. doi:10.3109/00365521.2011.568522
- Endo H, Hosono K, Inamori M, Nozaki Y, Yoneda K, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Ohya T, Hisatomi K, Teratani T, Matsushashi N, Nakajima A: Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol*. 2009;44:544-549. doi:10.1007/s00535-009-0040-z
- Kessler WF, Shires GT, Fahey TJ. Surgical complications of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J Am Coll Surg*. 1997;185(3):250-254. doi:10.1016/S1072-7515(01)00924-3
- Евсеев М.А. Круглянский Ю.М. НПВП-индуцированная энтеропатия: особенности эпидемиологии, патогенеза и клинического течения. *РМЖ* 2008;(7):523-526.
- Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F. et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg*. 1996;224:350-355. doi:10.1097/0000658-199609000-00011
- Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23:134-141. doi:10.1097/01.mog.0000153314.51198.58
- Morris AJ, Wasson LA, Mackenzie JF. Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. *Gut* 1992;33:887-889. doi:10.1136/gut.33.7.887
- Klein A, Eliakim R. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals* 2010;3:1084-1092. doi:10.3390/ph3041084

17. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23(2):134-141. doi:10.1097/mog.0b013e328020045a
18. Hagiwara M, Kataoka K, Arimochi H, Kuwahara T, Ohnishi Y. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Med Invest.* 2004;51:43-51. doi:10.2152/jmi.51.43
19. Hashimoto K, Oshima T, Tomita T et al. Oxidative stress induces gastric epithelial permeability through claudin-3. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;376:154-157. doi:10.1016/j.bbrc.2008.08.140
20. Gaede PH, Helmsoe-Zinck L, Brynkskov J Diaphragm-like strictures of the small intestine after treatment with non-steroidal anti-inflammatory agents. *Ugeskr Laeger* 1993;155:2409-2411. doi:10.1002/bjs.1800801252
21. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol.* 2012;165(1):67-74. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x
22. Satoh H, Takeuchi K. Management of NSAID/Aspirin-Induced Small Intestinal Damage by GI-Sparing NSAIDs, Anti-Ulcer Drugs and Food Constituents Current Medicinal Chemistry. 2012;19:82-89. doi:10.2174/092986712803413980
23. Wallace JL, Viappiani S, Bolla M. Cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors for osteoarthritis. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(3):112-117. doi:10.1016/j.tips.2009.01.001
24. Watanabe T, Sugimori S, Kameda S, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Arakawa T. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1279-1282. doi:10.1016/j.cgh.2008.06.021
25. Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(7):1339-1346. doi:10.1016/j.gie.2008.08.017
26. Davies GR, Wilkie ME, Rampton DS. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci.* 1993;38(3):417-425. doi:10.1007/BF01316493
27. Scarpignato C. NSAID-induced intestinal damage: are luminal bacteria the therapeutic target? *Gut.* 2008;57(2):145-148. doi:10.1136/gut.2007.134502.
28. Guslandi M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury and probiotic agents. *World J Gastroenterol.* 2012;18(31):4241-4242. doi:10.3748/wjg.v18.i31.4241
29. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1314-1322, 1322.e1-5. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.075
30. Satoh H, Hara T, Murakawa D, Matsuura M, Takata K. Soluble dietary fiber protects against nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the small intestine in cats. *Dig Dis Sci.* 2010;55(5):1264-1271. doi:10.1007/s10620-009-0893-2
31. Haruma K, Ito M, Kido S, Manabe N, Kitaday Y, Sumii M, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Long-term rebamipide therapy improves Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 2002;47:862-867.
32. Hong SJ, Park SH, Moon JS, Shin WG, Kim JG5, Lee YC, Lee DH, Jang JY, Kim JJ, Lee HL, Lee SW, Hwangbo Y, Xu J, Wang B, Xue Z, Liu F, Yuan Y, Leelakusolvong S, Dy F. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver.* 2016. doi:10.5009/gnl15537
33. Zhang S, Qing Q, Bai Y, Mao H, Zhu W, Chen Q, Zhang Y, Chen Y. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences* 2013;58(7):1991-2000. doi:10.1007/s10620-013-2606-0
34. Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, Maeda O, Ando T, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. 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;43:270-276. doi:10.1007/s00535-007-2155-4
35. Fujimori S, Takahashi Y, Gudis K, Seo T, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastroenterol* 2011;46:57-64. doi:10.1007/s00535-010-0332-3
36. Nishida U, Kato M, Nishida M, Kamada G, Yoshida T, Ono S, Shimizu Y, Asaka M. Evaluation of small bowel blood flow in healthy subjects receiving low-dose aspirin. *World J Gastroenterol.* 2011;17(2):226-230. doi:10.3748/WJG.v17.i2.226
37. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, Saitoh Y, Ohta H, Nishikawa K, Sato Y, Sato Y, Ohira K, Yamada M, Kato M 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):239-244. doi:10.1007/s00535-013-0805-2
38. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, Sakata Y, Tanigawa T, Shiba M, Naito Y, Higuchi K, Fujimoto K, Yoshikawa T, Arakawa T. 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.* 2015;10(4):e0122330. doi:10.1371/journal.pone.0122330
39. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, Ogawa T, Ohda Y, Tomita T, Hida N, Fukui H, Hori K. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without clopidogrel. *Dig Dis Sci* 2014;59:1885-1890. doi:10.1007/s10620-014-3108-4
40. Koyama N, Sasabe H, Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica.* 2002;32(7):573-586. doi:10.1080/00498250210130591
41. Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2003;18:8-13. doi:10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x

42. Tarnawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats:one mechanism for its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 1998;43:90S-98S.
doi:10.1097/00004836-199800001-00004
43. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-270.
doi:10.1586/egh.10.25
44. Aihara E, Hayashi S, Amagase K, Kato S, Takeuchi K. Prophylactic effect of rebamipide against the irritative and healing impairment actions of alendronate in rat stomachs. *Inflammopharmacol*. 2007;15:196-202.
doi:10.1007/s10787-007-1592-2
45. 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):469-477.
doi:10.1254/jphs.FP0071422
46. Bangalore S, Gupta N, Guo Y, Feit F. Trend in the use of drug eluting stents in the United States:insight from over 8.1 million coronary interventions. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):108-119.
doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.269
47. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-2751.

Поступила 20.09.2016