

УДК: 616.33:579.842.1/.2:616-08:615

## Энтеропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

И.Л. Кляритская, А.П. Балабанцева, В.А. Фурсова

## Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy

I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva, V.A. Fursova

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь*

**Ключевые слова:** НПВП-энтеропатии, видеокапсульная эндоскопия

**Н**естероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одни из наиболее назначаемых во всем мире лекарственных средств. К сожалению, широкое применение НПВП с противоболевой и противовоспалительной целью ограничивается их существенной гастроинтестинальной токсичностью. Если предыдущие клинические и экспериментальные исследования фокусировались в первую очередь на НПВП-индуцированном поражении гастродуоденальной зоны, то в настоящее время резко возрос исследовательский интерес к НПВП-индуцированным поражениям тонкой кишки, так называемым НПВП-энтеропатиям, которые как оказалось, встречаются значительно чаще, чем это предполагалось ранее. После внедрения в широкую клиническую практику видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) и новых видов энтероскопии оказалось, что частота интестинальных поражений на фоне приема аспирина или НПВП у здоровых добровольцев может достигать 75% всех случаев [1-6]. К сожалению, до проведения ВКЭ в подавляющем большинстве случаев возникновение НПВП-энтеропатий либо не диагностируется вовсе, либо просто игнорируется.

Если ингибиторы протонной помпы (ИПП) рас-

сматриваются как высокоэффективные средства для предупреждения и лечения НПВП-гастропатий, то их применение, к сожалению, не оказывает протективный эффект на НПВП-индуцированное поражение тонкой кишки ниже связки Трейтца [7]. На сегодняшний день пока нет лекарственных средств, имеющих доказанную эффективность в заживлении НПВП-энтеропатий. Поэтому сейчас крайне важно расширить наше понимание механизмов развития НПВП-энтеропатий, а клиницистам, особенно гастроэнтерологам, необходимо иметь четкие и ясные знания о гастроинтестинальной токсичности НПВП.

### Эпидемиология

В то время как в последние годы частота клинически значимых НПВП-гастропатий уменьшилась, число НПВП-индуцированных серьезных поражений кишечника (кровотечения, перфорация, обструкция) существенно возросло [7]. В частности, если

*195006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net*

## Эпидемиология НПВП-энтеропатий

Метод исследования	Период наблюдения	Результаты
Популяционные исследования [8]	1996-2005	Соотношение верхних/нижних гастроинтестинальных осложнений (кровотечение, перфорация, обструкция) резко снизилось)
Двойное слепое контролируемое исследование (эротикоксид против диклофенака) [10]	18 месяцев	Побочные эффекты со стороны кишечника при приеме НПВП составили 40% всех серьезных гастроинтестинальных осложнений
Двойное слепое контролируемое исследование с применением ВКЭ (целекоксиб против напроксена с омепразолом) [5]	2 недели	Тонкокишечные поражения наблюдались у 55% больных, принимавших напроксен
Двойное слепое контролируемое исследование с применением ВКЭ и фекального кальпротектина (диклофенак против плацебо) [4]	2 недели	Макроскопически видимые повреждения тонкой кишки отмечались у 68%-75% здоровых добровольцев, принимавших диклофенак
Клиническое исследование с применением ВКЭ (НПВП против контроля) [3]	3 месяца	Тонкокишечные поражения наблюдались у 71% больных, принимавших НПВП
Регистр проведения двухбаллонной энтероскопии [11]	2004-2005	НПВП-энтеропатии выявлялись у половины пациентов, принимавших НПВП

в 1996 году соотношение НПВП-индуцированных поражений верхних/нижних отделов пищевого канала составляло 4,1, то в 2005 году оно снизилось до 1,4 [7,8]. В настоящее время считается, что НПВП повышают риск кишечных кровотечений и перфораций в такой же мере, как и риск желудочных кровотечений и перфораций [9]. В одном из больших эпидемиологических исследований было показано, что на долю НПВП-индуцированных поражений кишечника приходится около 40% всех серьезных гастроинтестинальных осложнений, вызванных приемом НПВП [10].

Исследования с применением ВКЭ показали, что НПВП-энтеропатии могут возникать как при длительном, так и при краткосрочном использовании НПВП. Так, по данным Goldstein et al., тонкокишечные повреждения возникали у 55% здоровых волонтеров, принимавших напроксен в течение 2-х недель [5]. Maiden et al. показали, что 2-недельный прием медленно высвобождающегося диклофенака приводил к макроскопически видимому повреждению тонкой кишки у 68%-75% здоровых добровольцев [4]. По данным Graham et al., прием НПВП пациентами с артритом в течение 3-х месяцев сопровождался развитием поражением слизистой тонкой кишки, подтвержденным при проведении ВКЭ, у 71% больных [3]. Японская исследовательская группа по двухбаллонной энтероскопии, основываясь на регистре больных за 2-летний период, сообщила, что НПВП-энтеропатии выявлялись у половины пациентов, принимавших НПВП [11]. Данные о частоте развития НПВП-энтеропатий по результатам ВКЭ и двухбаллонной энтероскопии приведены в таблице 1.

## Патофизиология

Патогенез НПВП-индуцированных энтеропатий существенно отличается от патогенеза НПВП-гастропатий. В отличие от НПВП-индуцированных

поражений желудка, НПВП-индуцированные повреждения тонкой кишки в меньшей мере связаны с подавлением синтеза простагландинов вследствие ингибирования активности циклооксигеназы (ЦОГ), а чаще развиваются вследствие прямого негативного влияния грам-негативных бактерий и желчи [4-22]. В частности, Vjarnason et al. была предложена гипотеза «трех ударов» [15]. Согласно ей, сначала НПВП растворяют липиды в фосфолипидах поверхностной слизистой оболочки, вследствие чего напрямую повреждаются митохондрии эпителиальных клеток. На втором этапе митохондриальное повреждение приводит к истощению внутриклеточных запасов энергии, выходу из клетки ионов кальция, повышению продукции свободных радикалов, разрыву межклеточных соединений и усилению кишечной проницаемости. Наконец, вследствие ослабления защитного слизистого барьера, желчные кислоты, протеолитические ферменты и кишечные бактерии или токсины могут свободно проникать в эпителиальные клетки, приводя к непосредственному повреждению слизистой оболочки. Кроме того, энтерогепатическая циркуляция НПВП приводит к усилению НПВП-индуцированного повреждения слизистой тонкой кишки. В экспериментах на животных моделях показано, что НПВП без энтерогепатической циркуляции не приводят к существенному поражению кишечника [14].

На рис. 1 схематически представлена патофизиология НПВП-индуцированной энтеропатии, из которой следует, что НПВП подавляют изоэнзимы ЦОГ и напрямую повреждает кишечный эпителий. Межклеточные соединения ослабляются, а сами эпителиальные клетки подвергаются интралюминальной агрессии полиморфноядерными нейтрофилами, воспалительными медиаторами, желчью, бактериями, гидролитическими и протеолитическими ферментами. Вторичные поражения в виде изъязвлений, кровотечений, стриктур или потери белка усиливается в результате энтерогепатиче-

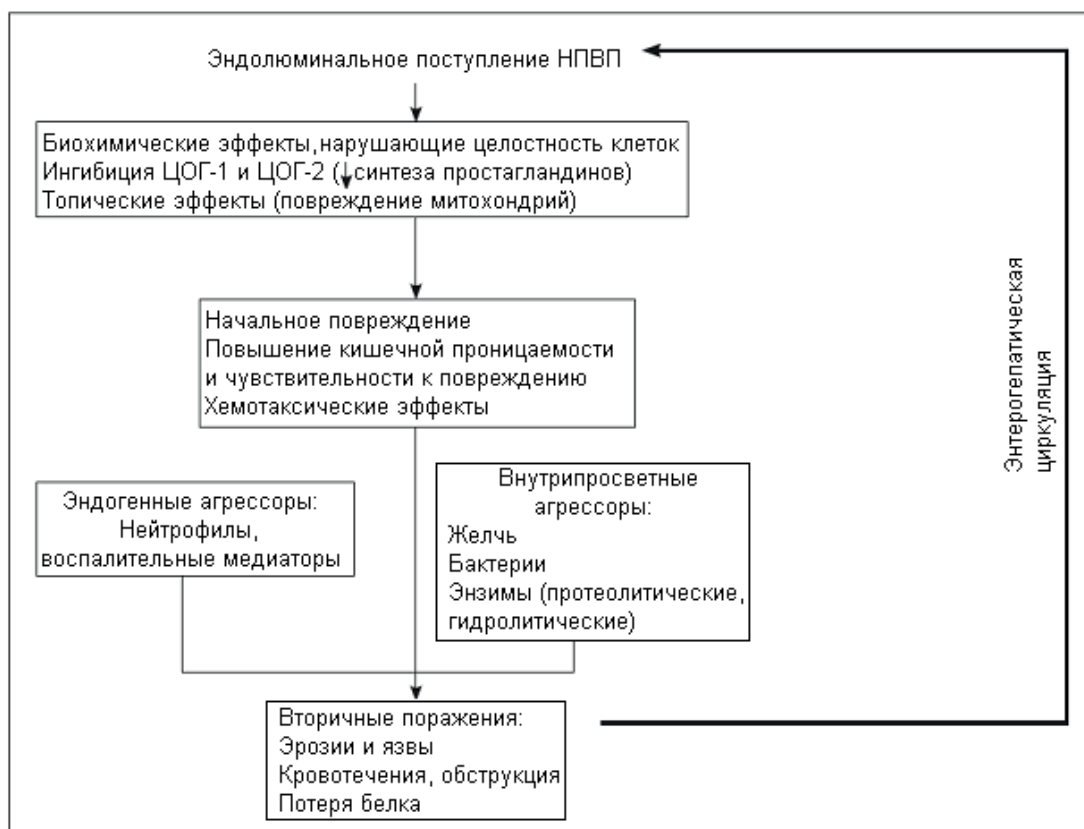


Рис 1. Патопфизиология НПВП-индуцированной энтеропатии

ской циркуляции НПВП.

## Клиническая картина

Поражая весь ЖКТ, НПВП часто могут вызывать разнообразные абдоминальные симптомы, такие как эпигастральная боль, тошнота, диарея, запор, метеоризм или чувство распирания в животе [13]. Характерно развитие эрозивно-язвенных поражений тонкой кишки, которые ввиду анальгезирующего эффекта НПВП часто развиваются и протекают бессимптомно [14]. Считается, что аспирин, вызывая развитие желудочных и дуоденальных язв, обычно не приводит к выраженному тонкокишечному поражению, поскольку не подвержен энтерогепатической циркуляции. Тем не менее, кишечнорастворимые формы аспирина, уменьшая риск возникновения НПВП-гастропатий, повышают риск развития повреждений дистальных отделов тонкой кишки. Поэтому низкие дозы аспирина также небезопасны, а их хроническое употребление индуцирует поражение тонкой кишки, сходное с НПВП-энтеропатией [23].

НПВП способны вызывать явные кишечные кровотечения, манифестирующие гепатошизисом или меленой, либо скрытые кровотечения, проявляющиеся развитием анемии неясной этиологии и положительным тестом на скрытую кровь в кале. Общепринято, что НПВП-энтеропатии являются наиболее частой причиной скрытых кишечных кровотечений [24].

О развитии НПВП-энтеропатии всегда следует

думать, если у пациента, принимающего НПВП, появляются признаки скрытого кишечного кровотечения. ВКЭ, двух баллонная или спиральная энтероскопия хорошо выявляют НПВП-индуцированные тонкокишечные поражения, такие как очаговая гиперемия, эрозии или язвы, хотя эти эндоскопические данные не являются специфическими и их тяжело дифференцировать от других причин возникновения язв тонкой кишки, таких, например, как болезнь Крона.

Патогномичным симптомом развития НПВП-индуцированного поражения является формирование концентрических диафрагмальных стриктур тонкой кишки, развивающихся вследствие рубцовых изменений после заживления язвенных поражений кишки и проявляющихся неспецифическими симптомами или развитием кишечной обструкции [25]. Гистологически эти стриктуры характеризуются развитием фиброза в подслизистой основе и утолщением мышечного слоя слизистой оболочки [26]. Поскольку сама мышечная оболочка тонкой кишки обычно интактна, риск перфорации кишки при ее баллонной дилатации низкий, в связи с чем, этот метод лечения стриктур рассматривается как более предпочтительный, чем хирургическое вмешательство [27]. В рандомизированных клинических исследованиях пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом одной из частых причин НПВП-индуцированных кишечных кровотечений также были дивертикулярная болезнь и дивертикулиты, на долю которых приходилось 30-50% всех осложнений, ассоциированных с приемом НПВП [28].

Относительный риск развития дивертикулитов или дивертикулярных кровотечений при приеме НПВП или аспирина колебался от 1,8 до 16,7 [7,29].

## Диагноз

Как уже было сказано, прием НПВП может вызывать разнообразные поражения тонкой кишки, включая эрозивно-язвенные изменения, перфорацию, кровотечение и развитие диафрагмоподобных стриктур кишки [7]. Безусловно, диагностика наличия, протяженности и локализации НПВП-поражений тонкой кишки связана с существенными трудностями. До широкого внедрения в клиническую практику ВКЭ и новых видов энтероскопии в большинстве исследований изучались суррогатные маркеры тонкокишечного повреждения, в частности, экскреция с мочой 51Cr-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 и [30-33]. Однако в настоящее время основным методом диагностики локализации и типа тонкокишечного повреждения, в частности, очагов оголенной слизистой без ворсинок, эрозий, множественных острых язв и концентрических стенозов, является ВКЭ [4].

## Лечение и будущие перспективы

Если раньше все попытки предупреждения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ фокусировались на НПВП-гастропатиях, то сейчас значительно больше внимания уделяется лечению НПВП-индуцированных поражений кишечника, включая эрозии и язвы, вызванную энтеропатией потерю белка, обструкцию и перфорацию, явные и скрытые кишечные кровотечения. В небольшом пилотном исследовании Fujimori et al. продемонстрировали эффективность лечения тонкокишечных повреждений с помощью мизопроста, что было подтверждено данными ВКЭ [34]. У здоровых субъектов мизопрогестол уменьшал частоту тонкокишечных поражений, индуцированную 2-недельным приемом диклофенака. Watanabe et al. изучал терапевтические эффекты мизопроста у пациентов с язвами желудка, вызванными приемом низких доз аспирина с кишечнорастворимым покрытием. Пациенты в течение 8 недель получали стандартные дозы ИПП, однако у них всех через 8 недель при ВКЭ определялись гиперемия и эрозии в тонкой кишке. Когда вместо ИПП на 8 недель был назначен мизопрогестол, отмечалось заживление тонкокишечных повреждений, подтвержденное при ВКЭ [35].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) были выведены на фармацевтический рынок в середине 1990-х годов с целью улучшить гастроинтестинальную безопасность НПВП. По данным Goldstein et al.,

2-недельный прием селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба вызывал значительно меньше тонкокишечных повреждений, чем прием напроксена [5]. Хотя Maiden et al. не обнаружил достоверных различий в частоте развития НПВП-энтеропатий у хронических пользователей селективных коксибов и неселективных НПВП, тем не менее, считается, что коксибы уменьшают риск развития поражений тонкой кишки [1]. К сожалению, полной защиты от гастроинтестинальной токсичности коксибы не обеспечивают, поскольку они все же обладают определенной ЦОГ-1-ингибирующей активностью. В связи с этим, в этом направлении необходимы дальнейшие широкомасштабные исследования.

Японские исследователи (Niwa et al.), в проспективном двойном слепом исследовании с применением ВКЭ изучали протективные свойства синтетического аналога простагландинов ребамипида у здоровых добровольцев [36]. Оказалось, что добровольцы, получавшие плацебо, имели значительно больше НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки, чем лица, получавшие ребамипид. Кроме ребамипида, протективные эффекты при НПВП-энтеропатиях в эксперименте продемонстрировали тепренон и ирсогладин, способные снижать усиленную вследствие приема индометацина специфическую iNOS-экспрессию микроРНК и миелопероксидазную активность [24].

Разрабатываются также стратегии лечения новыми комбинированными препаратами с улучшенной гастроинтестинальной переносимостью. В частности, несколько компаний уже выпускают препараты, содержащие НПВП (напроксен, аспирин или ибупрофен) и ИПП (омепразол, эзомепразол или лансопразол), которые либо уже утверждены FDA, либо находятся на заключительных стадиях клинических испытаний [37]. К сожалению, эти препараты способны снижать частоту развития НПВП-гастропатий, но не энтеропатий.

Значительная часть механизмов НПВП-индуцированного поражения кишечника связана с раздражающим действием НПВП на слизистую. Компания PLx Pharma Inc. (Houston, TX, USA) предложила стратегию уменьшения топоческих раздражающих свойств НПВП путем создания комбинации НПВП с фосфатидилхолином [38]. Экспериментальные исследования на животных показали, что фосфатидилхолин-НПВП меньше повреждают гастроинтестинальный эпителий и реже вызывают НПВП-энтеропатии при сохранении противовоспалительного эффекта НПВП. В рандомизированном двойном слепом эндоскопическом исследовании ибупрофен-фосфатидилхолин у больных старше 55 лет в эквивалентных дозах продемонстрировал значительно меньшую гастроинтестинальную токсичность, чем ибупрофен [39].

Установление того, что оксид азота (NO) является потенциальной гастропротективной субстанцией, модулирующей многие аспекты защиты гастроинтестинальной слизистой, привело к появлению NO-

высвобождающих НПВП, которые иногда называют ЦОГ-ингибирующими донаторами NO [40]. В некоторых исследованиях применение этих препаратов позволило улучшить переносимость НПВП. Как и NO, сульфид водорода (H<sub>2</sub>S) также показал протективные эффекты на ЖКТ и продемонстрировал ускорение заживления язв. H<sub>2</sub>S-высвобождающие НПВП, являющиеся дериватами напроксена, диклофенака или индометацина, уже разработаны и находятся на стадии клинических испытаний [41-44]. Дальнейшие исследования в этом направлении направлены на разработку новых многообещающих НПВП с улучшенной общей гастроинтестинальной переносимостью и отсутствием кардиоваскулярной токсичности.

Таким образом, в заключение следует еще раз подчеркнуть, что НПВП являются одними из наиболее широко применяемых препаратов с анальгезирующими и противовоспалительными свойствами. Развитие новых эндоскопических техник, таких как ВКЭ, двухбаллонная и спиральная энтероскопия, позволило установить, что в 40% всех случаев серьезные побочные гастроинтестинальные эффекты НПВП связаны с поражением тонкой кишки, а прием НПВП здоровыми добровольцами приводит к развитию НПВП-энтеропатий у 75% индивидуумов. К сожалению, в отличие от НПВП-гастропатий, применение ИПП не предохраняет от развития НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки ниже связки Трейтца. Селективные ингибиторы ЦОГ-2, обладая улучшенной переносимостью и безопасностью, тем не менее, не способны предупреждать все гастроинтестинальные побочные эффекты НПВП, и к тому же обладают определенной кардиоваскулярной токсичностью. Поэтому в настоящее время крайне актуальной клинической потребностью является разработка и внедрением в клиническую практику эффективных противовоспалительных препаратов с улучшенным профилем безопасности, чем у применяющихся сейчас НПВП.

### Литература

- Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1040-1045.
- Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19: 64-71.
- Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55-59.
- Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172-1178.
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133-141.
- Fujimori S, Gudis K, Takahashi Y, et al. Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration. *Eur J Clin Invest* 2010;40:504-510.
- Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38: 333-352.
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomás M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical

practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1633-1641.

- 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;100:1685-1693.
- Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008;135:1517-1525.
- Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:490-496.
- Malfèrtheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449-1461.
- Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:433-464.
- Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology* 1997;112:109-117.
- 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;104:1832-1847.
- Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011;141:1314-1322.
- Konaka A, Kato S, Tanaka A, Kanikata T, Korolkiewicz R, Takeuchi K. Roles of enterobacteria, nitric oxide and neutrophil in pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Pharmacol Res* 1999;40:517-524.
- Uejima M, Kinouchi T, Kataoka K, Hiraoka I, Ohnishi Y. Role of intestinal bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal antiinflammatory drug. *Microbiol Immunol* 1996;40:553-560.
- Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008;57:181-187.
- Zhou Y, Dial EJ, Doyen R, Lichtenberger LM. Effect of indomethacin on bile acid-phospholipid interactions: implication for small intestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298:G722-G731.
- Lichtenberger LM, Wang ZM, Romero JJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Nat Med* 1995;1:154-158.
- Kent TH, Cardelli RM, Stamler FW. Small intestinal ulcers and intestinal flora in rats given indomethacin. *Am J Pathol* 1969;54:237-249.
- Leung WK, Bjarnason I, Wong VW, Sung JJ, Chan FK. Small bowel enteropathy associated with chronic low-dose aspirin therapy. *Lancet* 2007; 369:614.
- Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009;44:879-888.
- Bjarnason I, Price AB, Zanelli G, et al. Clinicopathological features of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal strictures. *Gastroenterology* 1988;94:1070-1074.
- Lang J, Price AB, Levi AJ, Burke M, Gumpel JM, Bjarnason I. Diaphragm disease: pathology of disease of the small intestine induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol* 1988;41:516-526.
- Sunada K, Yamamoto H. Double-balloon endoscopy: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2009;44:1-12.
- Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872-882.
- Zuccaro G. Epidemiology of lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:225-232.
- Aabakken L, Osnes M. 51Cr-ethylenediaminetetraacetic acid absorption test: effects of naproxen, a non-steroidal, antiinflammatory drug. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:917-924.
- Smale S, Tibble J, Sigthorsson G, Bjarnason I. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:723-738.
- Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999;45:362-366.
- 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;23:985-992.
- Fujimori S, Seo T, Gudis K, et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1339-1346.

35. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1279-1282.
36. Nawa 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;43:270-276.
37. Wallace JL, Ferraz JG. New pharmacologic therapies in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:709-720.
38. Lichtenberger LM, Barron M, Marathi U. Association of phosphatidylcholine and NSAIDs as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity. *Drugs Today (Barc)* 2009;45:877-890.
39. Lanza FL, Marathi UK, Anand BS, Lichtenberger LM. Clinical trial: comparison of ibuprofen-phosphatidylcholine and ibuprofen on the gastrointestinal safety and analgesic efficacy in osteoarthritic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:431-442.
40. Wallace JL, Del Soldato P. The therapeutic potential of NO-NSAIDs. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:11-20.
41. Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. *Gastroenterology* 2005;129:1210-1224.
42. Lim YJ, Lee JS, Ku YS, Hahn KB. Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1169-1178.
43. Wallace JL. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:501-505.
44. Lim YJ, Yang Chang-Hun. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Enteropathy. *Clin Endosc* 2012;45:138-144

### Ентеропатії, індуковані прийомом нестероїдних протизапальних препаратів

І.Л. Кляритська, А.П. Балабанцева, В.А. Фурсова

НПВП являються одними з найбільш широко застосовуваних препаратів з анальгезуючими і протизапальними властивостями. Розвиток нових ендоскопічних технік, таких як ВКЕ, двухбаллонна і спіральна ентероскопія, дозволило установити, що в 40% всіх випадків серйозні побічні гастроінтестинальні ефекти НПВП пов'язані з ураженням тонкої кишки, а прийом НПВП здоровими добровольцями приводить до розвитку НПВП-ентеропатій у 75% індивідумів. К сожалению, в отличие от НПВП-гастропатий, применение ИПП не предохраняет от развития НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки ниже связки Трейца. Селективные ингибиторы ЦОГ-2, обладающие улучшенной переносимостью и безопасностью, тем не менее, не способны предупреждать все гастроинтестинальные побочные эффекты НПВП, и к тому же обладают определенной кардиоваскулярной токсичностью. Поэтому в настоящее время крайне актуальной клинической потребностью является разработка и внедрением в клиническую практику эффективных протизапальных препаратов с улучшенным профилем безопасности, чем у применяющихся сейчас НПВП.

### Ентеропатії, індуковані прийомом нестероїдних протизапальних препаратів

І.Л. Кляритська, Г.П. Балабанцева, В.А. Фурсова

НПЗП є одними з найбільш широко застосовуваних препаратів з анальгетичними та протизапальними властивостями. Розвиток нових ендоскопічних технік, таких як ВКЕ, двухбаллонна і спіральна ентероскопія, дозволили встановити, що у 40% всіх випадків серйозні побічні гастроінтестинальні ефекти НПЗП пов'язані з ураженням тонкої кишки, а прийом НПЗП здоровими добровольцями не призводить до розвитку НПЗП-ентеропатій у 75% індивідумів. На жаль, на відміну від НПЗП-гастропатій, застосування ИПП не захищає від розвитку НПЗП-індукованих уражень тонкої кишки нижче зв'язки Трейца. Селективні інгібітори ЦОГ-2, володіючи поліпшеною стійкістю і безпекою, тим не менш, не здатні попереджати всі гастроінтестинальні побічні ефекти НПЗП, і до того ж мають певну кардиоваскулярну токсичність. Тому нині вкрай актуальною клінічною потребою є розробка і впровадження у клінічну практику ефективних протизапальних препаратів з поліпшеним профілем безпеки, ніж у застосовуваних зараз НПЗП.

## Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy

*I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva, V.A. Fursova*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most commonly prescribed medications in the world. Unfortunately, extensive usage of NSAIDs to relieve pain and inflammation is limited because of its considerable gastrointestinal toxicity. Previous clinical and experimental studies having been focused mostly on NSAID-induced injuries of the gastroduodenal area, now researchers' interest has shifted to NSAID-induced injuries of the small intestine, the so-called NSAID enteropathy, which have proved to occur much more often than it was suggested earlier. Since video capsule endoscopy (VCE) and new types of enteroscopy were introduced into practice, it has turned out that occurrence of intestinal injuries in healthy volunteers taking aspirin or NSAIDs can reach 75% of all the cases [1-6]. Unfortunately, NSAID enteropathy is either not diagnosed or simply ignored in overwhelming majority of cases before VCE is performed.

A pathognomic sign of NSAID-induced injury is development of concentric 'diaphragm-like' strictures on the small intestine which develop because of scarring after healing of ulcerous intestinal lesions and cause nonspecific symptoms or intestinal obstruction. Histologically, these strictures are characterised by the development of fibrosis in the submucous layer and thickened muscular layer of the mucosa. As the muscular layer of the small intestine itself is usually intact, the risk of perforation of the intestine in its balloon dilation is low. That is why this method of stricture treatment is preferable to a surgical intervention. The relative risk for developing diverticulitis or diverticular bleeding in individuals taking NSAIDs or aspirin ranges from 1.8 to 16.7.

However, though COX-2 selective inhibitors provide better tolerance and safety, they cannot prevent all gastrointestinal side effects of NSAIDs; besides, they possess certain cardiovascular toxicity. That is why at present it is highly desirable to develop and introduce into clinical practice effective anti-inflammatory drugs whose safety profile should be better than that in the NSAIDs used now.