

УДК: 616.33:579.842.1/.2:616 – 08: 615

Современные подходы к первичной профилактике НПВП-индуцированных гастропатий и энтеропатий

А.П. Балабанцева, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк, Е.И. Григоренко

Modern approaches to primary prevention of NSAIDs-gastropathy and enteropathy

A.P. Balabantseva, I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, E.I. Grigorenko

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии, стратегии профилактики

Способность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) вызывать желудочно-кишечные кровотечения были впервые описаны Douthwaite и Lintott еще в 1938 году [2]. За время, прошедшее с тех пор, побочные эффекты (ПЭ) НПВП на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) хорошо изучены и детализированы. Общеизвестно, что гастроинтестинальная токсичность НПВП является главным фактором, ограничивающим их широчайшее применение при воспалительных состояниях [35]. Несмотря на попытки создания новых препаратов, более «щадящих» слизистую оболочку (СО), изъязвления и кровотечения, индуцированные приемом НПВП, по-прежнему остаются одной из главных клинических проблем [24,27]. Например, в проспективном анализе лекарственных ПЭ, приведших к госпитализации более 18000 пациентов в Великобритании, НПВП были основным классом лекарств, вызывающих ПЭ (у 30% больных), а НПВП-индуцированные язвы и кровотечения обусловили 61% смертей, связанных с ПЭ лекарств [26].

Патогенез НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны (НПВП-гастропатии) активно изучался на протяжении нескольких последних десятилетий. В частности, была установ-

лена важнейшая роль подавления синтеза простагландинов (ПГ) в СО в индукции образования язв желудка [35]. Кроме того, были достигнуты впечатляющие результаты в лечении и превенции НПВП-индуцированных повреждений гастродуоденальной зоны с помощью блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (H₂-ГБ) и ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые стали краеугольным камнем профилактики и лечения НПВП-гастропатий. На фармацевтический рынок вышли новые комбинированные препараты, содержащие в одной таблетке ингибиторы желудочной секреции (H₂ГБ или ИПП) и НПВП. Некоторые из этих препаратов (например, Vimovo, содержащий в одной таблетке напроксен и эзомепразол), уже утверждены FDA и применяются в клинической практике.

Исследования секционного материала, проведенные Bjarnason и соавт. в начале 1990-х годов, впервые показали, что применение НПВП также сопровождается значительным повреждением более дистальных отделов тонкой кишки (ниже связки

*¹295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail office@csmu.strace.net*

Трейтца) [39]. Поскольку эти отделы тонкой кишки долгое время были недоступными для диагностики повреждений с помощью обычной гастродуоденоскопии, наличие НПВП-энтеропатий в большинстве клинических исследований либо недооценивалось, либо попросту игнорировалось, тем более, что простых и надежных суррогатных маркеров диагностики тонкокишечного повреждения было недостаточно. Однако внедрение в клиническую практику видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) и новых видов энтероскопии (двухбаллонная и спиральная энтероскопия) позволило установить высокую частоту развития НПВП-энтеропатий (55-75%) у здоровых добровольцев, принимающих в течение 2-х недель НПВП и ИПП [7,8,9,23]. После этих исследований представления об относительно низком риске интестинального повреждения при краткосрочном применении НПВП даже в сочетании с «гастропротективными» препаратами были пересмотрены. Воспроизводимость развития НПВП-энтеропатий у экспериментальных животных и их сходство с клиническими проявлениями у человека позволило глубже изучить и понять патогенез развития НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки.

В настоящее время нет никаких убедительных доказательств того, что ингибция желудочной секреции оказывает позитивный эффект при НПВП-энтеропатиях и снижает частоту их возникновения [12]. Более того, появились новые данные о возможном негативном влиянии ИПП в отношении развития НПВП-энтеропатий, что ставит под сомнение общепринятую существующую практику совместного применения ИПП и НПВП или их комбинации в одной таблетке [39].

Ниже рассмотрены механизмы, посредством которых НПВП вызывают повреждения верхних отделов пищевого канала (желудок и проксимальная часть 12-перстной кишки) и более дистальных отделов тонкой кишки. Эти механизмы существенно отличаются друг от друга, что диктует необходимость применения различных стратегий ведения больных с НПВП-индуцированным поражением верхних и нижних отделов ЖКТ.

Патогенез гастродуоденального повреждения.

Способность различных НПВП вызывать гастродуоденальное повреждение очень хорошо коррелирует с их способностью ингибировать синтез ПГ в СО гастродуоденальной зоны [35]. В то время, как большинство ПГ, синтезируемых здоровой СО желудка, происходят из циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), имеется множество доказательств того, что ЦОГ-2-производные ПГ тоже играют ключевую роль в защите как гастродуоденальной СО, так и в заживлении повреждений СО по всему ЖКТ [39]. Когда СО гастродуоденальной зоны воспалена, экспрессия ЦОГ-2 значительно усиливается и вклад ЦОГ-2-производных эйкозаноидов в защиту СО значи-

тельно увеличивается [31]. НПВП, селективно ингибирующие ЦОГ-1 или ЦОГ-2, вызывают меньше гастродуоденальных повреждений, чем НПВП, ингибирующие оба энзима [35,39]. Поэтому прием ингибиторов ЦОГ-2 уменьшает риск развития гастродуоденальных повреждений, хотя полностью их не устраняет [15,18]. К сожалению, это преимущество теряется, когда эти НПВП принимаются совместно даже с низкими дозами аспирина, применяющегося для уменьшения риска развития серьезных сердечно-сосудистых ПЭ, свойственных селективным ингибиторам ЦОГ-2 [14,16].

Как уже указывалось выше, подавление синтеза ПГ в СО является одним из ключевых моментов, способствующих развитию ее повреждений. Установлено, что ПГ усиливают или стимулируют многие аспекты защиты СО [35]. В частности, они стимулируют секрецию слизи и бикарбонатов эпителиальными клетками, что защищает эти клетки от повреждений вследствие агрессивного воздействия кислоты и пепсина, а также способствует восстановлению поврежденного эпителия. Основные ПГ, синтезируемые гастродуоденальной СО (ПГЕ2 и ПГ12) являются потенциальными вазодилаторами, усиливающими кровоток в СО, когда барьерная эпителиальная функция нарушена. Усиленный кровоток помогает нейтрализовать обратную диффузию ионов водорода и выработку кислоты, а также растворять и удалять потенциально токсические субстанции, поступающие в субэпителиальное пространство. Поддержание кровотока в СО во время повреждения эпителия необходимо для быстрого восстановления и заживления поверхностных повреждений ткани, пока они не распространились на более глубокие слои слизистой. Кроме того, ПГ также играют ключевую роль в индукции заживления язв, образующихся вследствие первичного подавления синтеза ЦОГ-1-производных ПГ и снижения кровотока в СО желудка, отмечающегося сразу после применения НПВП. Супрессия синтеза ПГ также сопровождается прилипанием нейтрофилов к сосудистому эпителию микроциркуляторного русла СО, что тоже способствует ее повреждению. Эти эффекты возникают на самых ранних стадиях патогенеза повреждений СО и являются следствием ингибции активности ЦОГ-2, а воздействие на этот фактор способствует превенции повреждения СО [39]. Усиленная лейкоцитарно-эндотелиальная адгезия связана с нарушением регуляции молекулярной экспрессии факторов эндотелиальной (межклеточная адгезия молекул-1, Р-селектин) и лейкоцитарной (CD11/18) адгезии, которая частично возникает в ответ на усиленное высвобождение лейкотриена В4 и фактора некроза опухоли TNF-α [3,32].

Поскольку подавление синтеза ПГ в СО гастродуоденальной зоны рассматривается как важнейший патогенетический механизм развития ее повреждений, они могут быть предупреждены путем введения экзогенных ПГ или других медиаторов защиты СО, таких как оксид азота (NO) или сульфид водоро-

да (H2S) [4,5,11,33,34,37]. И оксид азота, и сульфид водорода являются потенциальными ингибиторами адгезии лейкоцитов на сосудистом эндотелии, в связи с чем, они также могут рассматриваться как агенты, уменьшающие или предотвращающие НПВП-индуцированные гастродуоденальные повреждения [36]. Поскольку эти биологические вещества также являются вазодилататорами, они способны предотвращать уменьшение кровотока в СО, которое обычно сопровождает применение НПВП.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают меньше гастродуоденальных повреждений и кровотечений, чем неселективные НПВП, поскольку они не ингибируют агрегацию тромбоцитов. К сожалению, как уже указывалось выше, преимущество ингибиторов ЦОГ-2 теряется, когда для снижения риска тромботических осложнений они применяются совместно с низкими дозами аспирина [16]. В связи с этим, межлекарственные взаимодействия между аспирином, применяемым с антитромбоцитарной целью, и селективными ингибиторами ЦОГ-2, вызывают большой интерес. Установлено, что аспирин необратимо ацетирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, препятствуя конверсии арахидоновой кислоты в ПГН2. Тем не менее, ацетилированная ЦОГ-2 еще способна метаболизировать арахидоновую кислоту в 15(R)-гидроксиэпитетраеновую кислоту, которая посредством 5-липоксигеназы может превращаться в 15(R)-эпи-липоксин А4 и его эписмер – липоксин А4, являющийся потенциальной противовоспалительной субстанцией, подавляющей адгезию нейтрофилов на сосудистом эндотелии [29,31]. Более того, липоксин А4 оказывает потенциальные защитные эффекты на СО желудка. Когда ингибиторы ЦОГ-2 применяются вместе с аспирином, конверсия арахидоновой кислоты в 15(R)-гидроксиэпитетраеновую кислоту и дальнейшая продукция гастропротективного 15(R)-эпи-липоксина А4 блокируется [3,4,31]. Следствием этого является развитие более выраженных повреждений СО желудка, чем при отдельном применении аспирина или ингибиторов ЦОГ-2.

В то время как доказательства того, что подавление синтеза ПГ в СО является центральным механизмом НПВП-индуцированного повреждения гастродуоденальной зоны неоспоримы, нерешенным остается вопрос о значимости местных раздражающих эффектов НПВП на СО, чаще всего проявляющихся в виде образования эрозий, которые при отсутствии подавления синтеза ПГ обычно не склонны к прогрессированию в язвы и кровотечения [30,35]. Действительно, имеются доказательства того, что местное раздражающее действие НПВП само по себе к образованию язв не приводит. В частности, парентеральное применение НПВП вызывает такое же образование язв, как и их пероральное применение [27].

Эффективность H2-ГБ и ИПП в уменьшении частоты развития НПВП-гастропатий убедительно свидетельствует также о ключевой роли кислоты в патогенезе этих повреждений. Когда защита

СО вследствие подавления синтеза ПГ ослабевает, слизистая желудка менее способна противостоять повреждающим эффектам кислоты. В участках поверхностного повреждения СО при участии слизи и коагулируемых протеинов образуется область с повышенным рН, так называемая «мукоидная шапочка», способствующая восстановлению эпителия. Однако, если кровоток в СО значительно уменьшается (вследствие воздействия НПВП или вазоконстрикции), рН в пределах «мукоидной шапочки» быстро падает, поскольку кислота проникает в более глубокие слои слизистой, способствуя развитию язв и кровотечений [39]. Возникновению последних способствует также то, что при интрагастральном рН ниже 4,0 тромбоциты становятся неспособными к агрегации.

Патогенез тонкокишечного повреждения

Патогенез НПВП-энтеропатий существенно отличается от патогенеза НПВП-гастропатий [38,39]. Его также значительно труднее изучать в контролируемых исследованиях, поскольку тонкокишечные повреждения манифестируют в течение значительно более длительного периода времени, чем в желудке. Ингибция синтеза ПГ в слизистой тонкой кишки вследствие действия НПВП делает ее более чувствительной к повреждениям и менее способной к их репарации [32]. Как и в желудке, ингибция активности ЦОГ-1 приводит к быстрому компенсаторному увеличению экспрессии ЦОГ-2, а подавление активности обоих ферментов приводит к обострению тканевого повреждения. В отличие от желудка, тем не менее, ингибция ЦОГ в механизмах возникновения НПВП-энтеропатий не играет ведущей роли [39]. В частности, если синтез интестинальных ПГ существенно подавлен, это не означает, что обязательно возникнут изъязвления и кровотечения. Даже если последние развиваются, они по времени часто не совпадают с подавлением синтеза интестинальных ПГ. Также и усиление кишечной проницаемости у крыс отмечается в течение 12 часов после приема НПВП, но оно совсем не обязательно предсказывает последующее развитие язв. Протяженность кишки, в пределах которой отмечается усиление кишечной проницаемости вследствие раздражающего действия НПВП, а также ее связь с подавлением синтеза ПГ на этом участке кишечника, также до конца не ясна.

Критической особенностью некоторых НПВП индуцировать значительное повреждение слизистой и появление изъязвлений является их способность повторно всасываться в подвздошной кишке и в последующем вновь возвращаться в 12-перстную кишку посредством энтерогепатической циркуляции. НПВП, не подверженные энтерогепатической циркуляции, значительного повреждения кишечника в экспериментах на животных моделях не вызывали, что было подтверждено при перевязке

желчного протока. Установлено, что НПВП сами по себе способны непосредственно вызывать повреждение интестинальных эпителиальных клеток, причем эти повреждающие эффекты усиливаются, когда НПВП воздействуют на слизистую совместно с желчью [30,42]. Основным механизмом НПВП-индуцированного эпителиального повреждения считается разобщение окислительного фосфорилирования, которое приводит к разрыву липидного бислоя эпителиальных клеток. В то время как адгезия лейкоцитов на сосудистом эндотелии является критическим моментом в патогенезе НПВП-гастропатий, она не наблюдается в кишечнике, хотя нейтрофильная инфильтрация и вносит свой негативный вклад в повреждение ткани, когда процесс ulcerогенеза уже стартовал. Имеются также доказательства негативного вклада TNF-а в развитие НПВП-энтеропатий, хотя его эффекты не зависят от индукции лейкоцитарной адгезии на сосудистом эндотелии.

Применение НПВП у грызунов сопровождалось глубокими изменениями количественного и качественного состава кишечных бактерий, что также может иметь большое значение в развитии НПВП-энтеропатий. В частности, значительно увеличивалось содержание грам-негативных бактерий, а лечение антибиотиками широкого спектра действия уменьшало выраженность НПВП-энтеропатий [10,38]. Известно также, что у стерильных крыс и мышей НПВП-энтеропатии не развиваются. Установлено, что когда кишечник стерильных мышей колонизируется *E. coli* или *Eubacterium limosum*, они становятся чувствительными к НПВП-повреждению. В то же время, когда кишечник стерильных мышей заселяется пробиотическими бактериями *Bifidobacter adolescentis* или *Lactobacillus acidophilus*, таких негативных эффектов не отмечается. Роль грам-негативных бактерий в развитии НПВП-энтеропатий подтверждается также более поздними исследованиями на генетически модифицированных мышках с недостатком толл-подобных рецепторов-4 (рецепторы для бактериального эндотоксина), у которых применение НПВП не сопровождалось развитием язв кишки [40]. Важным является то, что изменения кишечной микробиоты наблюдаются только при применении НПВП, способных к энтерогепатической циркуляции. Возможно также, что важным фактором, способствующим повреждению слизистой кишечника, является способность некоторых бактерий деконъюгировать желчные кислоты.

В отличие от желудка, нет доказательств того, что в патогенезе НПВП-индуцированного повреждения кишки ниже связки Трейтца важную роль играет хлористоводородная кислота желудочного сока [12]. Как будет показано ниже, подавление желудочной секреции может приводить к развитию избыточного бактериального роста в тонкой кишке, способного усиливать тяжесть НПВП-энтеропатии [40].

Превентивные стратегии при НПВП-индуцированном гастродуоденальном повреждении

Большинство пациентов, длительно получающих НПВП, должны также дополнительно принимать ИПП или Н2-ГБ. Имеется большое число доказательств того, что ИПП способны значительно уменьшать частоту и тяжесть НПВП-гастропатий, а также ускорять их заживление [27,28]. Применение ИПП с целью защиты желудка и 12-перстной кишки от НПВП-индуцированного повреждения постоянно увеличивается, чему способствует широкое распространение безрецептурных ИПП и появление на рынке новых комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетке НПВП и ИПП или Н2-ГБ.

К сожалению, хроническое подавление желудочной секреции с помощью ИПП может ассоциироваться с существенным числом неблагоприятных эффектов, включая развитие избыточного бактериального роста в тонкой кишке [22,41]. Применение ИПП также ассоциируется с повышенным риском различных инфекций, наиболее значимой среди которых является *Clostridium difficile*, а также с ухудшением всасывания кальция, железа, магния и витамина В12, способствующих развитию переломов костей вследствие повышения риска остеопороза [13,25]. Как уже упоминалось выше, недавние исследования на животных показали, что ИПП-индуцированные изменения кишечной микробиоты могут значительно ухудшать течение НПВП-энтеропатий [38].

Как известно, такие аналоги ППЕ1, как мизопростол, уменьшают частоту развития гастродуоденальных язв у хронических пользователей НПВП [35]. К сожалению, высокая частота побочных эффектов, в первую очередь, плохо контролируемой диареи, ограничивают его широкое применение. Определенные надежды были связаны с разработкой предшественников НПВП (пролекарств), которые, как ожидалось, при прохождении через желудок не ингибируют синтез ПГ и не вызывают язв. К сожалению, клинические исследования показали, что частота язв и кровотечений при применении НПВП-пролекарств существенно не снижается по сравнению с традиционными НПВП, это нашло свое отражение в сравнительно низком распространении такого препарата, как сулиндак [27].

В настоящее время продолжается поиск и разработка новых НПВП-пролекарств и кислотоснижающих средств, способных снижать частоту НПВП-гастропатий [27,36]. Изучается также эффективность комбинированных препаратов, содержащих НПВП и фосфатидилхолин, которые в исследованиях на животных продемонстрировали способность значительно уменьшать повреждающие эффекты НПВП на желудок при сохранении их противовоспалительной и противоболевой эффективности [20]. В двойном слепом 6-недельном эндоскопическом исследовании фосфатидилхолин-ибупрофен показал свою эффективность при остеоартрите у

пожилых больных, которые обычно более чувствительны к НПВП-гастро- и дуоденопатиям, при этом профиль гастроинтестинальной безопасности был лучше, чем при монотерапии ибупрофеном [19]. В другом простом слепом исследовании при эндоскопии сравнивали частоту гастродуоденальных повреждений при приеме аспирина (325 мг) и эквивалентных доз фосфатидилхолин-аспирина в течение 7 дней. Частота повреждений желудка среди больных, получавших фосфатидилхолин-аспирин была наполовину, а частота дуоденальных повреждений – на одну треть меньше, чем среди больных, получавших обычный аспирин [1]. К сожалению, в этом исследовании не изучалась антитромботическая эффективность, поэтому пока нет подтверждения того, что фосфатидилхолин-аспирин оказывает такое же антиагрегантное действие, как и аспирин.

NO-высвобождающие НПВП интенсивно изучаются уже на протяжении нескольких лет, а один из этих препаратов (NO-высвобождающий напроксен) уже изучен в клинических исследованиях. Пока это препарат официально не одобрен, поскольку до конца не установлены его преимущества в отношении гастродуоденальной токсичности по сравнению с обычным напроксеном. Сейчас также разрабатываются дериваты НПВП, высвобождающие сульфид водорода (H₂S), которые в экспериментальных исследованиях на животных демонстрировали противовоспалительные свойства, но не вызывали гастроинтестинальное повреждение [4,5,11,33,34,37].

Превентивные стратегии при НПВП-индуцированной энтеропатии

В настоящее время не существует специально разработанных и одобренных стратегий предупреждения развития НПВП-индуцированных энтеропатий. Как уже упоминалось выше, ИПП или Н2ГБ, часто назначаемые совместно с НПВП, способны эффективно снижать только частоту повреждений желудка и проксимальной части 12-перстной кишки. К сожалению, в 4 исследованиях с применением ВКЭ было показано, что у лиц даже с низким риском НПВП-гастродуоденопатий при совместном применении НПВП и ИПП повреждения тонкой кишки выявлялись в 55-75% всех случаев [7,8,9,23]. Более того, недавние исследования на грызунах предположили, что прием ИПП способен ухудшать течение НПВП-энтеропатий в большей степени, чем оказывать протективные эффекты. У крыс, получавших ИПП (омепразол или лансопразол) при лечении НПВП (напроксен или целекоксиб) развивались более выраженные изъязвления кишки и кровотечения, чем у крыс, получавших только НПВП [38]. Прием ИПП не влиял на плазменный уровень НПВП и их билиарную экскрецию, а также не вызывал воспаления или повреждения СО. Тем не менее, применение ИПП сопровождалось значительным повреждением кишечной микрофлоры. При этом, наряду со

значительным увеличением числа количества грам-негативных бактерий в тонкой кишке, отмечалось значительное снижение числа Actinobacteria. После восстановления уровня Actinobacteria путем введения селективно культивированной микрофлоры от здоровых крыс, резистентность СО к НПВП-индуцированному повреждению тонкой кишки также восстанавливалась. Таким образом, проведенные исследования позволили предположить, что нарушения кишечной микробиоты в значительной степени ответственны за ИПП-индуцированное повышение чувствительности к тонкокишечному повреждению. В дальнейшем эта гипотеза была подтверждена в исследованиях на стерильных мышках. Для этого содержимое тонкой кишки грызунов, получавших НПВП или ИПП, пероральным путем переносилось в ЖКТ двух групп стерильных мышек, которые впоследствии получали НПВП. Оказалось, что у особей с микрофлорой от мышек, получавших ранее ИПП, развивалось значительно больше тонкокишечных повреждений, чем у особей с микрофлорой от мышек, получавших НПВП [21].

Как и в случае НПВП-гастропатий, мизопростол для профилактики НПВП-энтеропатий широко не применяется, поскольку еще недостаточно данных в пользу его применения по этим показаниям. Vjagnason et al. еще в 1989 году продемонстрировал значительное уменьшение НПВП-индуцированной кишечной проницаемости при применении мизопростола, но трансформируются ли эти эффекты в клинические преимущества, до сих пор неясно. Fujimori et al. по результатам небольшого пилотного исследования сообщил о преимуществах лечения НПВП-энтеропатий мизопростолом, подтвержденное при ВКЭ [6].

В настоящее время, так же как и при НПВП-гастропатиях, и при НПВП-энтеропатиях продолжается изучение эффективности и безопасности многих новых препаратов (новые ИПП, комбинации НПВП + ИПП, фосфатидилхолин-ассоциированные НПВП, NO- и H₂S-высвобождающие НПВП), показавших в эксперименте и клинических исследованиях менее выраженные ПЭ на тонкую кишку [4,5,11,33,34,37].

Поскольку в патогенезе НПВП-энтеропатий важное значение имеют грам-негативные бактерии, продолжают исследования эффективности различных антибактериальных средств [19,41]. В частности, показано, что назначение антибиотиков широкого спектра действия уменьшало выраженность НПВП-энтеропатий, а у экспериментальных стерильных крыс и мышек НПВП-энтеропатии вообще не развивались [17]. В то же время было также показано, что стерильные мыши становились чувствительными к НПВП-индуцированному повреждению тонкой кишки после колонизации их кишечника *Escherichia coli* или *Eubacterium limosum*, но не *Lactobacillus acidophilus* [39]. Предполагается также, что потенциально

эффективным препаратом для предотвращения НПВП-индуцированных повреждений тонкой кишки, уменьшающим кишечную проницаемость и воспаление, может быть метронидазол [17,41].

Перспективным направлением в предупреждении и лечении НПВП-энтеропатий является применение пробиотиков, которые уже продемонстрировали свою эффективность при индометацин- и аспирином-индуцированной энтеропатии *in vitro* и на животных моделях [21]. В одном из исследований применение *Lactobacillus casei* сопровождалось уменьшением тонкокишечных повреждений (по данным видеокапсульной эндоскопии) у больных, получавших низкие дозы аспирина [21,39]. Тем не менее, доказательства протективной роли пробиотиков при НПВП-энтеропатиях еще очень слабы. Для уточнения протективной роли пробиотиков необходимы большие хорошо спланированные исследования различных их штаммов, оптимальных дозировок и продолжительности применения.

Заключение

В заключение следует еще раз напомнить, что механизмы, лежащие в основе НПВП-индуцированного повреждения желудка и проксимальной части 12-перстной кишки, хорошо изучены и в основном расшифрованы. В большинстве случаев эти повреждения могут быть предупреждены или существенно уменьшены путем угнетения желудочной секреции (чаще всего – путем применения ИПП). В противоположность этому, патогенез НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки ввиду своей сложности изучен намного хуже и до конца еще не понят. На сегодняшний день имеются доказательства того, что важный вклад в развитие НПВП-энтеропатий вносят кишечные бактерии, желчь и энтерогепатическая рециркуляция НПВП. В отличие от НПВП-гастропатий, не имеется доказательств того, что подавление желудочной секреции способно уменьшать частоту и выраженность НПВП-энтеропатий. Наоборот, экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что совместный прием НПВП и ИПП, вызывая выраженные нарушения со стороны кишечной микробиоты, может усугублять развитие и течение НПВП-энтеропатий. Таким образом, поскольку патогенетические механизмы развития НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны и тонкой кишки существенно отличаются, при этой патологии должны применяться различные превентивные и терапевтические стратегии.

Литература

- Cryer B, Bhatt DL, Lanza FL, Dong JF, Lichtenberger LM, Marathi UK. Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine: a randomized clinical trial. // *Am J Gastroenterol.* – 2011. – 106: 272–277.
- Douthwaite AH, Lintott SAM. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. // *Lancet.* – 1938. – 2: 1222–1225.
- Fiorucci S, de Lima OM, Mencarelli A, Palazzetti B, Distrutti E, McKnight W et al. Cyclooxygenase-2-derived lipoxin A4 increases gastric resistance to aspirin-induced damage. // *Gastroenterology.* – 2002. – 123: 1598–1606.
- Fiorucci S, Santucci L, Wallace JL, Sardina M, Fransioli R, Romano M et al. Interaction of COX-2 inhibitor with aspirin and NO-aspirin in the human gastric mucosa: evidence for a protective role of nitric oxide. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2003. – 100: 10937–10941.
- Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, Rizzo G, Mencarelli A, Orlando S et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. // *Gastroenterology.* – 2005. – 129: 1210–1224.
- Fujimori S, Seo T, Ebara A, Kobayashi T, Mitsu K, Yonezawa M 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.
- Fujimori S, Gudis K, Takahashi Y, Seo T, Yamada Y, Ebara A et al. Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration. // *Eur J Clin Invest.* – 2010. – 40: 504–510.
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – 3: 133–141.
- Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – 3: 55–59.
- Haginara M, Kataoka K, Arimochi H, Kuwabara 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.
- Hawkey CJ, Jones JI, Atherton CT, Skelly MM, Bebb JR, Fagerholm U et al. Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donor: proof of concept study in humans. // *Gut.* – 2003. – 52: 1537–1542.
- Hunt RH, Lanas A, Stichtenoth DO, Scarpignato C. Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs. // *Ann Med.* – 2009. – 8: 1–16.
- Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2010. – 12: 448–457.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. // *BMJ.* – 2006. – 332: 1302–1308.
- Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzler TJ et al. Serious lower gastrointestinal adverse clinical events with non-selective NSAID or coxib use. // *Gastroenterology.* – 2003. – 124: 288–292.
- Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2-selective inhibition: a double-blind trial. // *Gastroenterology.* – 2003. – 127: 395–402.
- Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? // *Digestion.* – 2006. – 73 (Suppl. 1): 136–150.
- Lanas A, Baron JA, Sandler RS, Horgan K, Bolognese J, Oxenius B et al. Peptic ulcer and bleeding events associated with rofecoxib in a 3-year colorectal adenoma chemoprevention trial. // *Gastroenterology.* – 2007. – 132: 490–497.
- Lanza FL, Marathi UK, Anand BS, Lichtenberger LM. Clinical trial: comparison of ibuprofen-phosphatidylcholine and ibuprofen on the gastrointestinal safety and analgesic efficacy in osteoarthritis patients. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – 28: 431–442.
- Lichtenberger LM, Barron M, Marathi U. Association of phosphatidylcholine and NSAIDs as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity. // *Drugs Today.* – 2009. – 45: 877–890.
- Y.J. Lim, Chun H. J. Recent Advances in NSAIDs-Induced Enteropathy Therapeutics: New Options, New Challenges // *Gastroenterology Research and Practice.* – Volume 2013. Article ID 761060
- Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – 8: 504–508.
- Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule endoscopy. // *Gastroenterology.* – 2005. – 128: 1172–1178.
- McCarthy DM. GI bleeding: problems that persist. // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – 70: 225–228.
- McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2010. – 26: 624–631.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. // *Br Med J.* – 2004. – 329: 15–19.
- Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related

- injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention.* // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2010. – 39: 433–464.
28. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, VAKIL N, Chan FK, Tulassay Z et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – 101: 701–710.
29. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LA et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. // *FASEB J.* – 2007. – 21: 325–332.
30. Somasundaram S, Sigthorsson G, Simpson RJ, Watts J, Jacob M, Tavares LA et al. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2000. – 14: 639–650.
31. Souza MHL, Menezes de Lima O, Zamuner SR, Fiorucci S, Wallace JL. Gastritis increases resistance to aspirin-induced mucosal injury via COX-2-mediated lipoxin synthesis. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2003. – 285: G54–G61.
32. Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Takeuchi K. Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage. // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2002. – 300: 754–761.
33. Wallace JL. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs. // *Trends Pharmacol Sci.* – 2007. – 28: 501–505.
34. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, CIRINO G, Fiorucci S. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulphide-releasing di-clofenac derivative in the rat. // *Gastroenterology.* – 2007. – 132: 261–271.
35. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? // *Physiol Rev.* – 2008. – 88: 1547–1565.
36. Wallace JL, Ferraz JG. New pharmacological therapies in gastrointestinal disease. // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2010. – 39: 709–720.
37. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulfide-releasing derivative of naproxen (ATB-346). // *Br J Pharmacol.* – 2010. – 159: 1236–1246.
38. Wallace JL, Denou E, Vong L, Syer S, McKnight W, Jury J et al. Proton pump inhibitors and low-dose aspirin markedly exacerbate NSAID-induced small intestinal injury: link to dysbiosis? // *Gastroenterology.* – 2011. – 140: S-87.
39. Wallace J. L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. // *The British Journal of Pharmacology.* – 2012. – vol. 165. – no. 1. – P. 67–74.
40. Watanabe T, Higuchi K, Kobata H, Tanigawa T, Shiba M, Tominaga K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. // *Gut.* – 2008. – 57: 181–187.
41. Williams C, McColl KE. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – 23: 3–10.
42. 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.

Современные подходы к первичной профилактике НПВП-индуцированных гастропатий и энтеропатий

А.П. Балабанцева, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапак, Е.И. Григоренко

В обзорной статье рассмотрены механизмы, посредством которых НПВП вызывают повреждения верхних отделов пищевого канала (желудок и проксимальная часть 12-перстной кишки) и более дистальных отделов тонкой кишки. Эти механизмы существенно отличаются друг от друга, что диктует необходимость применения различных стратегий ведения больных с НПВП-индуцированным поражением верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как применение ИПП, ингибиторов ЦОГ-2, простагландинов и их синтетических аналогов, антибактериальных средств и пробиотиков, новых комбинированных препаратов НПВП с фосфатидилхолином, оксидом азота и сульфидом водорода.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии, стратегии профилактики

Modern approaches to primary prevention of NSAIDs-gastropathy and enteropathy

A.P. Balabantseva, I.L. Klyaritskaia, T.A. Tsapyak, E.I. Grigorenko

In the article the underlying mechanisms of NSAIDs-induced injuries of upper (stomach and proximal duodenum) and lower (small intestine) gastrointestinal tract are discussed. The distinct mechanisms of NSAID-induced injury in the stomach/proximal duodenum versus the more distal small intestine likely dictate distinct strategies for prevention, such as use of PPI, COX-2-inhibitors, prostaglandins, antibiotics and probiotics, new combination of NSAIDs with phosphatidylcholine, NO or H₂S.

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. 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.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs-gastropathy, NSAIDs-enteropathy, strategies of prevention