

НПВП-повреждения желудочно-кишечного тракта: новые возможности профилактики гастро- и энтеропатий

В.Н. Дроздов, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru
Ю.В. Мещеряков, ORCID: 0000-0002-1650-1411, e-mail: mesheryakov.yuri@gmail.com
С.Ю. Сереброва✉, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru
Е.В. Ших, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты – одни из наиболее часто назначаемых лекарственных средств в клинической практике врачей различных специальностей для лечения воспалительного и болевого синдромов. Популярность данной фармакологической группы возрастает благодаря безрецептурному отпуску, но при этом увеличивается значимость вопросов вероятности, профилактики и лечения тяжелых нежелательных лекарственных реакций при контролируемом и неконтролируемом со стороны медицинского персонала применении. Данный обзор посвящен проблеме повреждений желудочно-кишечного тракта, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств, а также существующим на сегодняшний день возможностям предотвращения и коррекции этих повреждений. Значительные надежды возлагаются на препараты, способные повышать продукцию простагландинов и слизи в органах пищеварительного тракта, а также оказывать противовоспалительное действие в целом. Особого внимания заслуживает препарат ребамипид, обладающий рядом плейотропных эффектов, в числе которых стимуляция образования простагландинов и гликопротеинов в слизистых оболочках, ингибирование синтеза продуктов окислительного стресса, воспалительных цитокинов и хемокинов эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта. Эффективность профилактического применения ребамипида рассмотрена в сравнительном аспекте с иными стратегиями применения лекарственных препаратов для предотвращения развития язв желудка, двенадцатиперстной кишки и дистальных отделов тонкого кишечника: описаны механизмы профилактического действия и его дискуссионные аспекты для ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, мизопростол. Клиническая эффективность ребамипида проиллюстрирована клиническим примером. Дополнительным преимуществом ребамипида является отсутствие влияния на активность ферментов системы цитохрома P450, что сводит к минимуму риски развития межлекарственных взаимодействий и изменений биодоступности, биотрансформации и выведения самого препарата при его курсовом применении.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия, нежелательные лекарственные реакции, ацетилсалициловая кислота, омега-3, ребамипид, мизопростол

Для цитирования: Дроздов В.Н., Мещеряков Ю.В., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. НПВП-повреждения желудочно-кишечного тракта: новые возможности профилактики гастро- и энтеропатий. *Медицинский совет.* 2019;(21):166-174. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-166-174.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

NSAID-induced damage to the gastrointestinal tract: new opportunities for the prevention of gastro- and enteropathies

Vladimir N. Drozdov, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru
Yuriy V. Meshcheryakov, ORCID: 0000-0002-1650-1411, e-mail: mesheryakov.yuri@gmail.com
Svetlana Yu. Serebrova✉, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru
Evgeniya V. Shikh, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: chih@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Bulvar, Moscow, 127051, Russia

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drug is one of the most commonly prescribed drugs for the treatment of inflammatory and pain syndromes in the clinical practice of doctors of various specialties. The popularity of this pharmacological group is increasing due to over-the-counter dispensing condition, but at the same time, the significance of issues of likelihood, prevention and treatment of severe adverse drug reactions during intake that is controlled and uncontrolled by medical personnel is increasing. This review

is devoted to the issue of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract and to the current possibilities to prevent and manage such damage. The drugs that can increase the production of prostaglandins and mucus in the digestive tract and have a general anti-inflammatory effect raise significant hopes. Rebamipide draws particular attention due to numerous pleiotropic effects, including stimulation of secretion of newly formed prostaglandins and glycoproteins in the mucous membranes, inhibition of synthesis of oxidative stress products, inflammatory cytokines and chemokines by intestinal epithelial cells. The authors considered the effectiveness of prophylactic use of rebamipide in comparison with other strategies for the use of drugs to prevent the development of stomach ulcers, duodenal ulcers and distal small bowel ulcers. They described the mechanisms of prophylactic action and its debatable aspects for proton pump inhibitors, H₂-histamine receptor blockers, misoprostol. The clinical efficacy of rebamipide is illustrated by a clinical example. The absence of effects on cytochrome P450 enzyme activity, which minimizes the risks of drug interactions and changes in bioavailability, biotransformation and excretion of the drug itself during its course use is an additional advantage of rebamipide.

Keywords: NSAID-induced gastropathy, NSAID-induced enteropathy, adverse drug events, acetylsalicylic acid, omeprazole, rebamipide, misoprostol

For citation: Drozdov V.N., Meshcheryakov Yu.V., Serebrova S.Yu., Shikh E.V. NSAID-induced damage to the gastrointestinal tract: new opportunities for the prevention of gastro- and enteropathies. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):166-174. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-166-174.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одни из наиболее часто назначаемых лекарственных средств (ЛС) в клинической практике врачами различных специальностей для лечения воспалительного и болевого синдромов [1]. Дополнительным фактором популярности этих препаратов в потребительской среде является возможность приобрести некоторые из них без рецепта врача. Так, по оценкам ряда аналитиков, продажи НПВП составляют значительную долю рынка ЛС, отпускаемых без рецепта (8,5% в Австралии; 14% в Европе и 16,5% в Соединенных Штатах) [2].

Основной проблемой терапии НПВП является высокая частота развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут как ограничивать применение НПВП пациентами, так и приводить к развитию жизнеугрожающих состояний – кровотечений и перфораций ЖКТ [3, 4].

В последние десятилетия наблюдается неблагоприятная тенденция к увеличению общего числа НЛР со стороны ЖКТ у лиц, принимающих НПВП. Почти у всех пациентов на фоне приема НПВП развивается та или иная степень повреждения желудка, и от 10 до 30% лиц, хронически принимающих НПВП, сталкиваются с язвенными повреждениями [5]. В исследовании Lassen et al. (2006) было показано, что доля НПВП-язвенных повреждений выросла с 39% в 1993 г. и до 53% в 2002-м. [6]. Стоит отметить, что данный тренд сопровождается смещением наиболее частых вариантов локализации НПВП-ассоциированных повреждений от гастродуоденальной зоны в сторону дистальных отделов тонкого кишечника. Так, соотношение числа повреждений в верхних отделах ЖКТ и в дистальных участках тонкой кишки уменьшилось с 4:1 в 1996 г. до 1:4 в 2005-м, что свидетельствует о повышении выявляемости НПВП-энтеропатий [7].

Обсуждение проблемы НПВП-энтеропатий берет свое начало в 80-х гг.; истинная частота повреждений тонкого

кишечника стала очевидной лишь после появления принципиально новых эндоскопических методов – капсульной эндоскопии (КЭ) и двухбаллонной энтероскопии (ДЭ) [8]. Недавние исследования, проведенные в Азии, указывают на то, что повреждения тощей и подвздошной кишок могут возникать также часто и не уступать в тяжести повреждениям желудка и двенадцатиперстной кишки [9, 10]. По данным патологоанатомических исследований Allison et al. (1992), у лиц, принимавших НПВП, частота обнаруженных язвенных повреждений тонкого кишечника достигала 8,4% [11].

В исследовании Maiden et al. (2005) повреждения тонкого кишечника наблюдались у 68% здоровых добровольцев, принимавших диклофенак в комбинации с омепразолом в течение 2-недельного периода [12]. В другом исследовании у 28 пациентов с ревматоидным артритом повреждения тонкой кишки были обнаружены у 13 из 16 пациентов (81,3%), которые получали терапию НПВП, и у 4 из 12 пациентов (33,3%), их не принимавших [13]. По результатам ДЭ НПВП-энтеропатия развивалась у 51% пациентов, принимавших НПВП [14].

Прежде считалось, что ацетилсалициловая кислота (АСК), ставшая за последние десятилетия одним из главных инструментов в профилактике сердечно-сосудистых событий в группах риска, реже ассоциируется с повреждениями кишечника в сравнении с другими НПВП. Но даже низкие дозы и кратковременные курсы АСК способны оказывать повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ [15]. Так, в исследовании Endo et al. (2009) сообщалось, что повреждения тонкого кишечника чаще наблюдались у здоровых добровольцев, которым в течение 14 дней вводили АСК с кишечным покрытием в низкой дозе, чем в группе не получавших АСК (80% против 20%, $p=0,023$) [16]. Также, по данным Langman et al. (1994), АСК увеличивает риск язвенного кровотечения более чем в три раза [17].

Учитывая, что часто терапия с применением НПВП и АСК не имеет альтернативы, а также по-прежнему не решена проблема ЖКТ-токсичности, актуальным становится поиск средств с гастроэнтеропротективными свойствами.

МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НПВП

Механизм действия НПВП впервые был изучен в начале 70-х – он основан на ингибировании синтеза простагландинов (ПГ) [18]. ПГ – производные арахидоновой кислоты, которые являются одними из основных медиаторов воспаления, играющих основополагающую роль в развитии болевого и лихорадочного синдромов. Реакция катализируется ферментом циклооксигеназой (ЦОГ), ранее именовавшимся ПГ-синтазой [19]. НПВП блокируют образование ПГ путем связывания и ингибирования изоферментов ЦОГ. На животных моделях было показано, что анальгетическая активность НПВП обусловлена их воздействием на синтез PGE1 и PGE2 [20]. Вместе с тем было отмечено, что НПВП эффективны в роли обезболивающих из-за их способности ингибировать ПГ-опосредованную вазодилатацию сосудов головного мозга [21]. В ряде исследований показано, что жаропонижающее действие НПВП опосредуется ингибированием синтеза PGE2 в преоптической гипоталамической области и вблизи нее в циркумвентрикулярных органах головного мозга [21].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Патогенез развития гастродуоденальных повреждений

Патогенез развития НЛР НПВП на уровне ЖКТ обусловлен теми же механизмами воздействия на ЦОГ, которые вызывают основной терапевтический эффект, что и создает трудности в профилактике осложнений терапии НПВП.

На сегодняшний день можно выделить три различных механизма возникновения НПВП-индуцированных осложнений ЖКТ: 1) ингибирование фермента ЦОГ-1 и, соответственно, гастропротективных ПГ; 2) нарушение проницаемости мембран и 3) продукция дополнительных провоспалительных медиаторов.

Существуют как минимум две изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, каждая из которых имеет различные функции [22]. ЦОГ-1 конституционально экспрессируется и отвечает за физиологическую защиту слизистой оболочки желудка в нормальных условиях. Она отвечает за синтез ПГ, которые защищают слизистую оболочку желудка от выделяемой кислоты, поддерживают кровоток в его эпителии и участвуют в продукции бикарбонатов [23]. Другая изоформа – ЦОГ-2 активируется главным образом при повреждении клеток различными провоспалительными цитокинами и опухолевыми факторами [24]. НПВП-индуцированная гастропатия обусловлена главным образом ингибированием ЦОГ-1 НПВП [25].

НПВП также оказывают прямое цитотоксическое действие на клетки слизистой оболочки желудка, вызывая их поражение и повреждение [26]. В некоторых работах было показано, что это действие НПВП не зависит от ингибирования активности ЦОГ [27]. Локальное повреждение такого рода наблюдалось в случае применения кислых НПВП, таких как АСК, приводящего к накоплению ионизированных НПВП, – явление, известное как «ионный захват» [28]. Предполагается, что НПВП способны увеличивать таким

образом проницаемость мембран клеток, что ведет к нарушению целостности эпителиального барьера [29]. Кроме того, НПВП способны индуцировать как некроз, так и апоптоз в клетках слизистой оболочки желудка [30].

Ингибирование синтеза ПГ НПВП приводит к одновременной активации липоксигеназного пути и увеличению синтеза лейкотриенов [31]. Лейкотриены вызывают воспаление и ишемию тканей, следствием чего является повреждение слизистой оболочки желудка [32]. Наряду с этим, также усиливается продукция провоспалительных медиаторов, в т. ч. тканевого фактора некроза опухоли [33]. Это дополнительно приводит к тромбозу капилляров и, соответственно, к снижению желудочного кровотока и высвобождению свободных радикалов, полученных из кислорода. Свободные радикалы вступают в реакцию с полиненасыщенными жирными кислотами слизистой оболочки, что ведет к перекисному окислению липидов и повреждению тканей [34].

Патогенез развития кишечных повреждений

В отличие от верхних отделов ЖКТ, патогенез повреждений, вызванных НПВП в нижележащих отделах тракта, в течение долгих лет оставался малоизученным. Так, Bjarnason et al. (1993) была предложена гипотеза, согласно которой повреждение носит трехкомпонентный характер и инициируется прямым травмирующим воздействием НПВП на слизистую кишечника с последующим повреждением митохондрий, что приводит к снижению синтеза энергии, выбросу кальция и образованию свободных радикалов. Впоследствии запущенный каскад приводит к разрушению межклеточных соединений и увеличению проницаемости слизистой оболочки, делая ее уязвимой для внутрикишечного содержимого – желчных кислот, протеолитических ферментов, бактерий и токсинов, что в свою очередь ведет к развитию местных воспалительных процессов [35, 36].

Важную роль в регуляции местного кровотока и продукции слизи также играют ПГ. Нарушение их синтеза посредством НПВП-опосредованного ингибирования ЦОГ может провоцировать повреждения стенки тонкого кишечника [37, 38]. Прежде считалось, что решающая роль в синтезе ПГ и обеспечении гомеостаза слизистой кишечника принадлежит ЦОГ-1. Однако в исследованиях на животных моделях было показано, что повреждение энтеральной слизистой оболочки развивается, только когда ингибируются обе изоформы фермента [39]. Это указывает на то, что ЦОГ-2-производные ПГ также играют важную роль в поддержании целостности ткани, ее восстановлении от повреждений и разрешении воспалительных реакций. В одном исследовании сообщалось, что повреждения тонкого кишечника при сравнении терапии неселективными НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ-2 достоверно не отличались у пациентов, длительно принимающих данные ЛС (62% с обычными НПВП против 50% с селективными ингибиторами ЦОГ-2, $p > 0,05$) [40].

Важной особенностью некоторых НПВП, которая, по-видимому, имеет значение для индукции изъязвлений кишечника, является их способность к реабсорбции в

подвздошной кишке с последующей секрецией обратно в двенадцатиперстную кишку – энтерогепатической циркуляции [41, 42]. Так, прежде считалось, что местное токсическое действие АСК локализуется в гастродуоденальной зоне отчасти из-за быстрого всасывания в желудке и двенадцатиперстной кишке и отсутствия энтерогепатической рециркуляции. С целью уменьшения повреждений слизистой оболочки желудка, вызванных местным раздражающим действием АСК, были разработаны формы АСК с кишечным покрытием [43]. Покрытая кишечнорастворимой оболочкой АСК растворяется в основном в тонкой кишке, а не в желудке или двенадцатиперстной кишке, вступает в энтерогепатическую циркуляцию и впоследствии оказывает повреждающее воздействие, в основном на дистальную часть тонкой кишки. Когда НПВП или АСК не циркулировали энтерогепатически, вызванные НПВП повреждения тонкого кишечника не развивались [44, 45]. В исследовании Endo et al. (2009) сообщалось, что язвы тонкой кишки чаще возникали у пациентов, принимавших АСК с кишечным покрытием (56,3%), чем АСК без покрытия (16,7%) [16].

Нельзя исключить роль кишечных бактерий в патогенезе НПВП-индуцированной энтеропатии. Например, в одном из экспериментов на колонии безмикробных крыс и мышей повреждения кишечника встречались редко или вовсе не наблюдались, но при этом колонизация грам-отрицательными бактериями увеличивала восприимчивость кишечника грызунов к НПВП-повреждениям [46].

Некоторые антибиотики, активные в отношении грам-отрицательной флоры, снижали число случаев энтеропатии [47, 48]. Акриловые глюкуроны, которые выводятся из гепатоцитов в желчный проток, деконъюгируются кишечным бактериальным ферментом β -глюкуронидазой. Впоследствии НПВП могут транспортироваться через эпителий и входить в энтерогепатическую циркуляцию. Ингибирование β -глюкуронидазы в животной модели уменьшало число вызванных диклофенаком повреждений тонкого кишечника [49].

Низкая кислотность желудочной среды также подавляет бактериальный рост, поэтому хроническая фармакологическая кислотосупрессия ингибиторами протонной помпы (ИПП) может провоцировать чрезмерный рост бактерий и усугублять вызванную НПВП энтеропатию через дисбиоз [50–52].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день наиболее эффективным методом предупреждения НПВП-гастроэнтеропатии является прекращение приема соответствующих ЛС, что может стать трудновыполнимой задачей у пациентов, страдающих от хронического болевого синдрома или находящихся на антиагрегантной терапии. Нередко пациенты, принимающие НПВП, имеют сразу несколько факторов риска развития нежелательных реакций. По данным РКИ с участием 8 843 человек в США и Канаде, получавших продолжительную терапию НПВП и мизопростолом или плацебо, среди пациентов, не имеющих факторов риска,

риск развития повреждений составил 0,4%, 1% при наличии одного из факторов риска (возраст старше 75, язвенная болезнь или ЖКТ-кровотечение в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе) и 9% у пациентов, имеющих все эти факторы риска [53].

В качестве альтернативы НПВП могут выступать нефармакологические подходы к обезболиванию – когнитивно-поведенческая терапия, акупунктура, чрескожная стимуляция или менее эффективный, но более безопасный в терапевтических дозах парацетамол [54]. Но все эти методы не могут адекватно воспроизвести противовоспалительный и анальгетический эффект НПВП. Еще одной фармакологической альтернативой являются опиоидные анальгетики, однако их широкое назначение лимитируется большим количеством нежелательных реакций, особенно у лиц пожилого возраста, у которых прием этих препаратов сопряжен с повышенными рисками падений и смерти [55].

Снижение частоты НЛР со стороны ЖКТ в дополнение к снижению «бремени болезни» играет немаловажную роль в экономике, поскольку более 80% общих затрат, связанных с использованием НПВП, ассоциированы с лечением или профилактикой желудочно-кишечных осложнений [56]. Фармакологическая профилактика получила значительное внимание в клинической практике, и с целью защиты желудочно-кишечного тракта были предложены следующие стратегии лечения и профилактики.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются основной фармакопрофилактики НПВП-гастропатии. По данным мультинационального РКИ (OBERON), 2 426 H. pylori-отрицательных пациентов, принимающих ежедневно низкую дозу АСК (75–325 мг), были рандомизированы на группы: эзомепразол 40 мг один раз в сутки (n=817), 20 мг (n=804) или плацебо (n=805), лечение проводилось на протяжении 26 недель [57]. Первичным исходом было определено возникновение подтвержденных эндоскопией пептических язв. Эзомепразол, применяемый в дозах 40 и 20 мг, значительно снижал частоту развития язв [1,5% с эзомепразолом 40 мг и 1,1% с эзомепразолом 20 мг по сравнению с 7,4% в группе плацебо ($p < 0,0001$)].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность аналогичной терапии омепразолом в дозе 20 мг в день [58]. В качестве критериев были выбраны: развитие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, обнаруженной эндоскопически, развитие множественных эрозий в желудке или двенадцатиперстной кишке или появление умеренных или тяжелых диспепсических симптомов. Оцененная вероятность «оставаться свободным» от язвы или эрозий в течение 6 месяцев у пациентов, принимающих омепразол, составила 0,78 по сравнению с 0,53 для группы плацебо ($p = 0,004$). У 14 пациентов, получавших плацебо (16,5%), развилось 15 язв (девять язв желудка и шесть язв двенадцатиперстной кишки), по сравнению с 3 язвами у пациентов (3,6%), получавших омепразол.

По данным метаанализа, сравнивавшего эффективность ИПП и плацебо в качестве средств профилактики НПВП-индуцированных язв верхних отделов ЖКТ, ИПП значительно снижают риски развития дуоденальных язв [$n=840$, ОШ 0,18 (0,10–0,34)] в период от 3 до 12 месяцев от начала терапии [59].

Однако более спорной остается роль ИПП в профилактике поврежденных кишечника. Профилактический эффект ИПП обусловлен ингибированием продукции соляной кислоты посредством связывания H^+/K^+ -АТФазой [60, 61]. Но данный протективный эффект ИПП не распространяется на нижележащие отделы ЖКТ. Омепразол не предотвращал развитие повреждений тонкой кишки, вызванных кратковременным введением напроксена или ибупрофена [13]. Однако в другом исследовании лансопразол действительно уменьшал повреждения тонкой кишки, вызванные индометацином [62]. Таким образом, на сегодняшний день недостаточно данных для определения роли ИПП в снижении частоты кишечных осложнений, связанных с приемом НПВП.

БЛОКАТОРЫ H_2 -ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Применение в клинической практике блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов значительно снизилось после появления ИПП. До сих пор было показано, что только фамотидин, применяемый дважды в день, снижает частоту развития язв двенадцатиперстной кишки и желудка [59, 60]. В одном из РКИ сравнивали эффективность омепразола 20 мг/сут и ранитидина 150 мг 2 раза в сутки у 425 пациентов [63]. В этом исследовании омепразол превзошел ранитидин в качестве средства профилактики язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [RR 0,32 (0,17–0,62) и 0,11 (0,01–0,89) соответственно]. Однако клинически значимые язвенные события и исключение пациентов из-за побочных эффектов были сопоставимы для омепразола и для ранитидина [RR 3,07 (0,13–74,97) и 1,90 (0,77–4,67) соответственно]. Таким образом, профилактическое применение препаратов данной фармакологической группы представляется проблематичным по вышеуказанным причинам.

МИЗОПРОСТОЛ

Мизопростол представляет собой синтетический аналог простагландина E1. Применение мизопростола снижает частоту язв в желудке и двенадцатиперстной кишке у пациентов, принимавших НПВП, на 74 и 53% соответственно. Рекомендованная доза мизопростола составляет 800 мг/сут – доза, при которой наблюдается значительное снижение язвенных осложнений (ОШ 0,598, $p = 0,049$), хотя и на фоне увеличения числа НЛР высоких доз мизопростола [60]. Побочные эффекты мизопростола: спазмы в животе, диарея и потеря электролитов затрудняют их назначение некоторым, особенно пожилым, пациентам.

При сравнении эффективности низких доз мизопростола (400 мкг/сут) и омепразола (20 мг/сут) была выявлена незначительная тенденция к большей пользе мизопростола по сравнению с омепразолом в профилактике

язв желудка [64]. Сравнение высоких доз мизопростола (800 мкг/сут) с лансопразолом (15 или 30 мг/сут) не выявило существенной разницы в профилактике язв желудка, но ИПП был статистически эффективнее, чем мизопростол, в профилактике язв двенадцатиперстной кишки [RR 0,29 (0,15–0,56)] [65]. На сегодняшний день недостаточно данных для определения роли мизопростола в профилактике НПВП-ассоциированного поражения тонкой кишки, и данная проблема требует проспективного изучения, хотя, вероятнее всего, побочные эффекты также будут продолжать ограничивать широкое клиническое применение мизопростола [66, 67].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИЕМЕ ИПП

В современных клинических рекомендациях указано, что при отсутствии противопоказаний при выборе средства профилактики нежелательных явлений на фоне приема НПВП следует отдавать предпочтение ИПП. Однако прием ИПП, особенно длительный, сопряжен с развитием серьезных нежелательных эффектов. Так, в 2018 г. в свет вышел обзор литературы Haastруп et al. [68], в котором нежелательные реакции на применение ИИП были систематизированы в группы.

Так, была последовательно продемонстрирована связь между применением ИПП и развитием кишечных инфекций, в т. ч. вызванных *Clostridioides difficile* (лица, применяющие ИПП vs не принимающих ИПП, ОШ 1,74 (95% ДИ 1,47–2,85)). Недавно было показано, что вызванная ИПП гипохлоридрия может спровоцировать избыточный рост энтерококков в кишечнике, что гипотетически может усугубить течение алкогольной болезни печени [69], однако незначительное освещение проблемы в научной литературе указывает на преждевременность выводов о наличии причинно-следственной связи.

Также в течение долгих лет ведется поиск ассоциаций между ИПП и развитием внебольничных пневмоний, хотя имеющиеся результаты отличаются непостоянством и значительными различиями [70, 71], что может быть связано как с недооценкой факторов образа жизни (например, курение), так и отсутствием оценки статистического веса этих факторов.

РЕБАМИПИД

Хотя прием синтетических ПГ является, на первый взгляд, более физиологичным методом профилактики и способствует более быстрому лечению НПВП-гастроэнтеропатий, он также в значительной степени сопряжен с увеличением числа нежелательных побочных явлений (диарея) и одновременно увеличивает темп выбывания участников из клинических исследований (ОР 2,59, 1,44 соответственно, $p < 0,01$) [60]. Это противоречие ограничило широкое применение мизопростола, но способствовало появлению других синтетических простагландинов и стимуляторов, в частности ребамипида.

Ребамипид, 2-(4-хлорбензоилами-но)-3-[2 (1Н)-хинолин-4-ил] пропионовая кислота, открывает новое

направление в фармакотерапии НПВП-ассоциированных гастроэнтеропатий. Ребамипид быстро всасывается при приеме внутрь, C_{max} достигается через 2 часа от момента приема препарата, $T_{1/2}$ составляет около часа, связь с белками плазмы около 98%. Не аккумулируется в тканях организма, до 10% ЛС выводится почками в неизменном виде.

По имеющимся в PubMed данным, в течение последнего десятилетия значительно увеличилось число публикаций, посвященных ребамипиду. Так, в частности, за последние 10 лет было опубликовано свыше 270 статей, из которых более 160 приходятся на последние 5 лет, что может свидетельствовать как о растущем интересе к препарату, так и ограниченном на сегодняшний день числе его альтернатив. В ряде работ было продемонстрировано, что механизм действия ребамипида заключается в промоции синтеза простагландинов E_2 и I_2 клетками слизистой ЖКТ, что клинически выражается в улучшении местного кровотока, подавлении повышенной проницаемости слизистого барьера НПВП, стимуляции секреции желудочной слизи. Одной из особенностей препарата является его способность улучшать элиминацию активных радикалов кислорода [72].

На сегодняшний день накоплен значительный опыт применения ребамипида при язвенной болезни, хеликобактер-ассоциированном гастрите. Так, при сравнении с плацебо было отмечено значимо снижение лейкоцитарной инфильтрации антрального отдела и тела желудка под действием ребамипида [73]. В исследовании Hong et al. (2016) комбинация ребамипид 300 мг/д с эзомепразолом 40 мг/д в течение месяца превзошла монотерапию ИПП в снижении выраженности симптомов рефлюкс-эзофагита [74].

В 2013 г. вышел в свет метаанализ Zhang et al. [75], объединивший в себе результаты исследований, включивших 965 участников из 15 РКИ. В целом ребамипид показал себя превосходящим плацебо в лечении НПВП-индуцированных гастродуоденальных повреждений. Отдельные исследования показали, что ребамипид обладает сопоставимой эффективностью с традиционными медикаментозными стратегиями (ИПП, H_2 -антагонисты, мизопростол). Ребамипид показал статистически достоверную эффективность в отношении НПВП-ассоциированных повреждений кишечника (ОШ = 2,70, 95% ДИ = 1,02–7,16, $P = 0,045$) по сравнению с группой плацебо. Средняя частота НЛР составила около 36,1% (0–70,0%), однако серьезных событий зафиксировано не было [75].

Важным отличием ребамипида является отсутствие влияния на ферментные системы цитохрома P450, что сводит к минимуму вероятность развития межлекарственных взаимодействий, что особенно удобно в лечении пациентов с множественной сопутствующей патологией, которая требует аккуратного подбора медикаментозного лечения. Отсутствие влияния на активность метаболических энзимов минимизирует риски изменений биодоступности, биотрансформации и выведения при курсовой терапии [76].

Ребамипид снижает уровень провоспалительных цитокинов, интерлейкинов (IL-1, IL-6, TNF- α), уменьшает активацию нейтрофилов и факторов адгезии. Кроме того, ребамипид снижает транскрипцию генов IL-8, NF- κ B [77].

Показана способность ребамипида оказывать влияние на процессы фиброгенеза и течение атрофии. Он влияет на экспрессию фактора фиброза «Sonic hedgehog», который приводит к обратимости атрофии СО. В настоящее время активно исследуется влияние ребамипида на сигнальный путь митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК) и фактора роста фибробластов (bFGF) [78].

За счет множества плейотропных эффектов ребамипид представляется адекватной альтернативой существующим подходам к профилактике и лечению НПВП-гастроэнтеропатий.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной С., 45 лет, перенес острый переднеперегородочный инфаркт миокарда, после проведения чрескожного вмешательства (ТБА со стентированием) больному была назначена двойная антиагрегантная терапия: клопидогрел 75 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут. Учитывая наличие у больного в анамнезе эрозивного гастрита, назначена гастропротективная терапия: пантопризол 40 мг/сут.

Через 1 месяц при контрольном визите к врачу больной жалоб не предъявляет, чувствует себя удовлетворительно. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердце: тоны ритмичные, ЧСС 76 в мин, АД 130 и 75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка при пальпации не увеличены. Стул регулярный, обычной окраски и консистенции. При лабораторном обследовании отмечается снижение уровня гемоглобина с 132 г/л при выписке из стационара до 118 г/л. При дополнительном лабораторном обследовании: клинический анализ крови – гемоглобин 118 г/л; эритроциты $4,1 \times 10^{12}/л$, средний объем эритроцита 71 фл., среднее содержание гемоглобина в эритроците 22 пг, тромбоциты $290 \times 10^9/л$; лейкоциты $7,4 \times 10^9/л$, СОЭ 28 мм/ч. Железо в сыворотке крови – 5,4 мкмоль/л, насыщение трансферрина железом – 12%, ферритин в крови – 16 мкг/л.

На основании лабораторных данных больному установлен диагноз железодефицитной анемии легкой степени, проведено дополнительное обследование.

Тест на гемоглобин в кале (иммунохроматографический метод) – положительный.

ЭГДС – пищевод проходим, перистальтика не нарушена, слизистая ровная, блестящая. В желудке в просвете незначительное количество слизи, форма и размеры желудка обычные, складки извиты, эластичные. Перистальтика нормальная. Слизистая желудка розовая. Привратник смыкается, не деформирован. Луковица двенадцатиперстной кишки: просвет не деформирован, перистальтика нормальная, слизистая розовая, без патологических изменений. Тест на *Helicobacter pylori* с биопатом слизистой отрицательный.

Заключение: нормальная эндоскопическая картина. Патологии не обнаружено.

Видеоколоноскопия – аппарат доведен до терминального отдела толстой кишки. Слизистая подвздошной кишки розовая. В просвете умеренное количество промывных вод. Баугинева заслонка губовидной формы, смыкается.

Тонус кишки нормальный, гаустрация сохранена. Слизистая толстой кишки розовая, без патологических изменений. В анальном отделе на 3 и 7 часах незначительно расширены геморроидальные вены, без признаков кровотечения.

Заключение: без видимых образований толстой кишки и изменений слизистой. Хронический внутренний геморрой 1 ст., без признаков кровотечения.

Для уточнения источника кровотечения из ЖКТ больному проведена капсульная видеоскопия (видеокапсульная система ОМОМ®). При капсульной эндоскопии в восходящем отделе двенадцатиперстной кишки и начальных отделах тощей кишки обнаружены множественные эрозии, покрытые гематином. Заключение: эрозии двенадцатиперстной и тонкой кишок, состоявшееся кишечное кровотечение.

Учитывая необходимость проведения больному двойной антиагрегантной терапии, в качестве протективной терапии к лечению добавлен ребамипид 100 мг 3 раза в день. Для компенсации дефицита железа назначен мальтофер по 1 таблетке в день.

Через 1 месяц после начала терапии у больного достигнута компенсация дефицита железа (железо сыворотки крови 18 мкмоль/л, НТЖ 32%, ферритин в крови 180 мкг/л). Уровень гемоглобина крови повысился до 134 г/л; эритроциты $4,8 \times 10^{12}$ /л, средний объем эритроцита 87 фл., среднее содержание гемоглобина в эритроците 30 пг, тромбоциты 312×10^9 /л; лейкоциты $8,1 \times 10^9$ /л, СОЭ 6 мм/ч. Препараты железа больному были отменены, но продолжен прием ребамипида 100 мг 3 раза в сутки. При последующих обследованиях через 3 и 6 месяцев от назначения двойной антиагрегантной терапии уровень гемоглобина не снижался и составлял 140 и 139 г/л соответственно.

Заключение: в данном клиническом случае мы видим, что применение ребамипида позволило купировать и в дальнейшем предотвратить поражение слизистой, связанное с приемом препаратов ацетилсалициловой кис-

лоты, и продолжить необходимую больному двойную антиагрегантную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня не вызывает сомнений то, что проблема НПВП-повреждений ЖКТ требует особого внимания практикующих специалистов всех направлений. В большинстве случаев клинические проявления НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии неспецифичны, а патогенетические механизмы их развития остаются не до конца известными. Новые диагностические методы, такие как капсульная эндоскопия и двухбаллонная эндоскопия, значительно упростили процесс диагностирования повреждений тонкой кишки, вызванные НПВП, – именно на повреждения тонкого кишечника приходится от половины до $\frac{3}{4}$ случаев всех НПВП-ассоциированных повреждений ЖКТ.

Очевидно, что требуются алгоритмы долгосрочной профилактической терапии с целью предотвращения развития повреждений слизистых оболочек ЖКТ у пациентов, нуждающихся в длительной или постоянной терапии НПВП или АСК. Наиболее целесообразным кажется применение ЛС, способных влиять на патогенетические звенья процесса – продукцию простагландинов и гликопротеинов и слизи, снижение проницаемости эпителия слизистой и оказание противовоспалительного эффекта. Данными свойствами обладает ребамипид, который при условии роста доказательной базы и более широкого применения может занять приоритетную нишу в профилактике и лечении НПВП повреждений ЖКТ. Принимая во внимание высокую частоту кишечных повреждений при приеме НПВП, особенно выгодным кажется применение ребамипида ввиду его энтеропротективных свойств. 

Поступила / Received 13.08.2019

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2019

Принята в печать / Accepted 01.10.2019

Список литературы / References

- Blackler R.W. et al. NSAID-gastroenteropathy: New aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;(19):11–16. doi: 10.1016/j.coph.2014.05.008.
- Mullan J. et al. Consumer knowledge about over-the-counter NSAIDs: they don't know what they don't know. *Aust N Z J Public Health.* 2017;(41(2)):210–214. doi: 10.1111/1753-6405.12589.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J. et al. Classic nsaid and selective cyclooxygenase (cox)-1 and cox-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. *Microsc Res Tech.* 2001;(53):343–353. doi: 10.1002/jemt.1102.
- Lichtenberger L.M., Zhou Y., Dial E.J. et al. NSAID injury to the gastrointestinal tract: Evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes. *JPP.* 2006;(58(11)):1421–1428. doi: 10.1211/jpp.58.10.0001.
- Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;(32(3)):25–32. doi: 10.1053/sarh.2002.37217.
- Lassen A., Hallas J., Schaffalitzky de Muckadell O.B. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993–2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2006;(101(5)):945–953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573778>.
- Lanas A., García-Rodríguez L.A., 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(7)):1633–1641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574968>.
- Srinivasan A., De Cruz P. Review article: a practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy. *Scand J Gastroenterol.* 2017;(52(9)):941–947. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769.
- Park S.C., Chun H.J., Kang C.D., Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World J Gastroenterol.* 2011;(17(42)):4647–4653. doi: 10.3748/wjg.v17.i42.4647.
- Lim Y.J., Yang C.H. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *ClinEndosc.* 2012;(45(2)):138–144. doi: 10.5946/ce.2012.45.2.138.
- Allison M.C., Howatson A.G., Torrance C.J., Lee F.D., Russell R.I. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1992;(327):749–754. doi: 10.1056/NEJM199209103271101.
- Maiden L., Thjodleifsson B., Theodoras A., et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology.* 2005;(128(5)):1172–1178. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.020.
- Goldstein J.L., Eisen G.M., 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(2)):133–141. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00619-6.
- 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. doi: 10.1080/00365520701794121.
- Peters R., Mehta S., Fox K., Zhao F., Lewis B.S., Kopecky S.L., Diaz R., Commerford P.J., 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.
16. Endo H., Hosono K., Inamori M., et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol.* 2009;(44):544-549. doi: 10.1007/s00535-009-0040-z.
 17. Langman M.J., Weil J., Wainwright P., Lawson D.H., Rawlins M.D., Logan R.F., Murphy M., Vessey M.P., Colin-Jones D.G. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;(343):1075-1078. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90185-6.
 18. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology.* 1971;231(25):232-5. doi: 10.1038/newbio231232a0.
 19. DeRuiter J. Non-steroidal antiinflammatory drugs. *Principles of Drug Action.* 2002;(2):1-25. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/33e3/56d4e888be515d87ef284b6878d8d508b4ad.pdf>.
 20. Grace R.F., Lin Y., Edwards S.R., Power I., Mather L.E. Effects of diclofenac in the rat tail ischaemia-reperfusion injury model of acute hyperalgesia. *Pain.* 2001;89(2-3):117-125. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00372-9.
 21. Sinha M. et al. Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. *Mediators Inflamm.* 2013;258209. doi: 10.1155/2013/258209.
 22. Zidar N., Odar K., Glavac D., Jerse M., Zupanc T., Stajer D. Cyclooxygenase in normal human tissues – is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? *Cellular and Molecular Medicine.* 2009;13(9):3753-3765. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00430.x.
 23. Gudis K., Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection. *Digestive Diseases and Sciences.* 2005;50(1):16-23. doi: 10.1007/s10620-005-2802-7.
 24. Seibert K., Zhang Y., Leahy K. et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proceedings of National Academy of Sciences.* 1994;91(25):12013-12017. doi: 10.1073/pnas.91.25.12013.
 25. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 1996;6(3):489-504. doi: 10.1016/S1052-5157(18)30351-9.
 26. Tomisato W., Tanaka C.K., Katsuetal T. Membrane permeabilization by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2004;323(2):1032-1039. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.205.
 27. Lichtenberger L.M. Where is the evidence that cyclooxygenase inhibition is the primary cause of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury? Topical injury revisited. *Biochem Pharmacol.* 2001;61(6):631-7. doi: 10.1016/s0006-2952(00)00576-1.
 28. Davenport H.W. Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. *The New England Journal of Medicine.* 1967;(276):1307-1312. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM196706082762308>.
 29. Lichtenberger L.M. The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus. *Annu Rev Physiol.* 1995;(57):565-83. doi: 10.1146/annurev.ph.57.030195.003025.
 30. Tomisato W., Tsutsumi S., Rokutan K., Tsuchiya T., Mizushima T. NSAIDs induce both necrosis and apoptosis in guinea pig gastric mucosal cells in primary culture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281(4):1092-100. doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.4.G1092.
 31. Vaananen P.M., Keenan C.M., Grisham M.B., Wallace J.L. Pharmacological investigation of the role of leukotrienes in the pathogenesis of experimental NSAID gastropathy. *Inflammation.* 1992;16(3):227-240. doi: 10.1007/bf00918812.
 32. McCafferty D.M., Granger D.N., Wallace J.L. Indomethacin-induced gastric injury and leukocyte adherence in arthritic versus healthy rats. *Gastroenterology.* 1995;109(4):1173-1180. doi: 10.1016/0016-5085(95)90576-6.
 33. Santucci L., Fiorucci S., Giansanti M., Brunori P.M., Di Matteo F.M., Morelli A. Pentoxifylline prevents indomethacin induced acute gastric mucosal damage in rats: role of tumour necrosis factor alpha. *Gut.* 1994;35(7):909-915. doi: 10.1136/gut.35.7.909.
 34. Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology.* 1997;112(3):1000-1016. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041264.
 35. Bjarnason I., Hayllar J., MacPherson A.J., Russell A.S. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology.* 1993;(104):1832-1847. doi: 10.1016/0016-5085(93)90667-2.
 36. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct patho-genesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol.* 2012;(165):67-74. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x.
 37. Whittle B.J. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. *Gastroenterology.* 1981;(80):94-98. doi: 10.1016/0016-5085(81)90196-7.
 38. Yamada T., Deitch E., Specian R.D., Perry M.A., Sartor R.B., Grisham M.B. Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by indomethacin. *Inflammation.* 1993;(17):641-662. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00920471>.
 39. Sigthorsson G., Simpson R.J., Walley M. et al. COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in mice. *Gastroenterology.* 2002;(122):1913-1923. doi: 10.1053/gast.2002.33647.
 40. 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. *ClinGastroenterolHepatol.* 2007;(5):1040-1045. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.031.
 41. Jacob M., Foster R., Sigthorsson G., Simpson R., Bjarnason I. Role of bile in pathogenesis of indomethacin-induced enteropathy. *Arch Toxicol.* 2007;(81):291-298. doi: 10.1007/s00204-006-0149-2.
 42. Lichtenberger L.M., Phan T., Okabe S. Aspirin's ability to induce intestinal injury in rats is dependent on bile and can be reversed if pre-associated with phosphatidylcholine. *J PhysiolPharmacol.* 2011;(62):491-496. Available at: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/08_11/pdf/491_08_11_article.pdf.
 43. Blondon H., Barbier J.P., Mahé I., Deverly A., Kolsky H., Bergmann J.F. Gastroduodenal tolerability of medium dose enteric-coated aspirin: a placebo controlled endoscopic study of a new enteric coated formation versus regular formation in healthy volunteers. *FundamClinPharmacol.* 2000;(14):155-157. doi: 10.1111/j.1472-8206.2000.tb00404.x.
 44. Reuter B.K., Davies N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology.* 1997;(112):109-117. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70225-7.
 45. Somasundaram S., Rafi S., Hayllar J., et al. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the topical phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut.* 1997;(41):344-353. doi: 10.1136/gut.41.3.344.
 46. Uejima M., Kinouchi T., Kataoka K., Hiraoka I., Ohnishi Y. Role of intestinal bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a non-steroidal antiinflammatory drug. *Microbiol Immunol.* 1996;(40):553-560. doi: 10.1111/j.1348-0421.1996.tb01108.x.
 47. 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. doi: 10.1136/gut.2007.125963.
 48. Koga H., Aoyagi K., Matsumoto T., Iida M., Fujishima M. Experimental enteropathy in athymic and euthymic rats: synergistic role of lipopolysaccharide and indomethacin. *Am J Physiol.* 1999;276(3):576-582. doi: 10.1152/ajpgi.1999.276.3.G576.
 49. LoGuidice A., Wallace B.D., Bendel L., Redinbo M.R., Boelsterli U.A. Pharmacologic targeting of bacterial beta-glucuronidase alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice. *J PharmacolExpTher.* 2012;(341):447-454. Available at: <http://jpet.aspetjournals.org/content/early/2012/02/10/jpet.111.191122>.
 50. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiechio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;(8):504-508. doi: 10.1016/j.cgh.2009.12.022.
 51. Jacobs C., CossAdame E., Attaluri A., Valestin J., Rao S.S. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;(37):1103-1111. doi: 10.1111/apt.12304.
 52. Wallace J.L., Syer S., Denou E. et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology.* 2011;(141):1314-1322. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.075.
 53. Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R., Davies H.W., Struthers B.J., Bittman R.M. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;(123):241-249. doi: 10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001.
 54. Zhang W., Doherty M., Arden N., Bannwarth B., Bijlsma J., Gunther K.P. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip OA: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISt). *Ann Rheum Dis.* 2005;(64):669-681. doi: 10.1136/ard.2004.028886.
 55. Cepeda M.S., Camargo F., Zea C., Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2007;(34):543-55. Available at: <http://www.jrheum.org/content/jrheum/34/3/543.full.pdf>.
 56. Lanasa A. Cost stratification of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal side effects. *Med Clin (Barc).* 2000;114(3):46-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10994564>.
 57. Scheiman J.M., Devereaux P.J., Herlitz J., Katelaris P.H., Lanasa A., Veldhuyzen van Zanten S., Naucle'r E., Sved-berg L.E. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart.* 2011;97(10):797-802. doi: 10.1136/hrt.2010.217547.
 58. Cullen D., Bardhan K.D., Eisner M., Kogut D.G., Peacock R.A., Thomson J.M. et al. Primary gastro duodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;(12):335-40. doi: 10.1046/j.1365-2036.1998.00288.x.
 59. Leontiadis G.I., Sreedharan A., Dordard S. et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibi-

- tors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess.* 2007;11(51):III-IV, 1-164. doi: 10.3310/hta11510.
60. Rostom A., Dube C., Wells G., Tugwell P., Welch V., Jolicœur E. et al. Prevention of NSAID-induced gastro-duodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4).CD002296. doi: 10.1002/14651858.CD002296.
 61. Robinson M. Proton pump inhibitors: update on their role in acid-related gastrointestinal diseases. *Int J Clin Pract.* 2005;(59):709-15. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00517.x.
 62. Yoda Y., Amagase K., Kato S. et al. Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin-induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1. *J Physiol Pharmacol.* 2010;(61):287-94. Available at: http://www.jppt.krakow.pl/journal/archive/06_10/pdf/287_06_10_article.pdf.
 63. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L., Racz I., Howard J.M., Van Rensburg C.J. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;(338):719-26. doi: 10.1056/NEJM199803123381104.
 64. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L., Walker D.G., Barkun A., Swannell A.J. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;(338):727-34. doi: 10.1056/nejm199803123381105.
 65. Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R., Haber M.M., Collis C., Lukasik N.L. et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multi-center, active-and placebo-controlled study of miso-prostol vs. lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002;(162):169-75. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/214729>.
 66. 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):1339-46. doi: 10.1016/j.gie.2008.08.017.
 67. Davies G.R., Wilkie M.E., Rampton D.S. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci.* 1993;(38):417-425. doi: 10.1007/bf01316493.
 68. Haastrup P.F. et al. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018;123(2):114-121. doi: 10.1111/bcpt.13023.
 69. Llorente C., Jepsen P., Inamine T., Wang L., Bluemel S., Wang H.J. et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus*. *Nature communications.* 2017;8(1):837. doi: 10.1038/s41467-017-00796-x.
 70. Othman F., Crooks C.J., Card T.R. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population-based study. *BMJ.* 2016;(355):i5813. doi: 10.1136/bmj.i5813.
 71. Dublin S., Walker R.L., Jackson M.L., Nelson J.C., Weiss N.S., Jackson L.A. Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2010;19(8):792-802. doi: 10.1002/pds.1978.
 72. Arakawa T., Kobayashi K., Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9):5-13. Режим доступа: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=J&PAGE=linkout&SEARCH=9753220.ui>.
 73. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai 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. doi: 10.1023/A:1014716822702.
 74. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C., Lee D.H., Jang J.Y., Kim J.J., Lee H.L., Lee S.W., 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;10(6):910-916. doi: 10.5009/gnl15537.
 75. Zhang S. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2013;58(7):1991-2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0.
 76. 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.
 77. Genta R.M. 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.
 78. 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.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Мещеряков Юрий Владимирович, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: mesheryakov.yuri@gmail.com

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: chih@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Professor, Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M.Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St.; Moscow, 119048, e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Yuriy V. Meshcheryakov, Postgraduate Student of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M.Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St.; Moscow, 119048, e-mail: mesheryakov.yuri@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Clinical Pharmacology Center, Federal State Budget Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Bulvar, Moscow, 127051, Russia; Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Evgeniya V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M.Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St.; Moscow, 119048, e-mail: chih@mail.ru