

НПВП-ассоциированные повреждения желудочно-кишечного тракта. Фокус на цитопротективную терапию

В последнее время специалисты отмечают повышение частоты развития осложнений, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Так, согласно статистике, за 10 лет смертность от кровотечений и перфорации при язвенной болезни у больных, принимающих НПВП, возросла с 14,7 до 20,9%. Риск развития гастродуоденальных язв и эрозий слизистой оболочки желудка при приеме НПВП увеличивается в 5 раз, они развиваются у 50% больных. Согласно 8-му положению последнего согласительного совещания «Маастрихт-VI», прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других НПВП повышает риск развития язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у лиц с инфекцией *Helicobacter pylori*.

К патогенетическим механизмам НПВП-ассоциированной гастропатии относят:

- Ингибирование активности циклооксигеназы-1 и подавление синтеза простагландинов в слизистой желудка.
- Снижение кровотока в слизистой оболочке желудка и ДПК.
- Уменьшение выработки слизи и бикарбонатов.
- Стимуляция секреции соляной кислоты и пепсина.
- Активация апоптоза.
- Повышение выделения медиаторов воспаления.

Показано, что изменение лекарственной формы НПВП и способа их введения (свечи, таблетки с энтеральным покрытием) принципиально не уменьшает риск развития НПВП-гастропатии, а вот доза

лекарственного препарата чрезвычайно важна: если доза превышает стандартную в 1,5 раза, риск НПВП-гастропатии возрастает в 2,8 раза, если доза превышает стандартную в 3 раза, риск НПВП-гастропатии возрастает в 8 раз. Прием малых доз ацетилсалициловой кислоты – АСК (75–100 мг/сут) все равно сопровождается повышением частоты НПВП-гастропатии. Важным фактором становится действующее вещество препарата.

Факторы риска развития НПВП-гастропатии

Неселективные ингибиторы ЦОГ-2	ОР
Ибупрофен	1,0±0,0
Диклофенак	2,3±0,5
АСК	4,8±0,5
Сулиндак	6,0±0,0
Напроксен	7,0±0,0
Индометацин	8,0±0,0
Пироксикам	9,0±0,0
Кетопрофен	10,3±0,5

L. Garcia-Rodriges, 1998.
Примечание. ОР – относительный риск.

Алгоритм лечения НПВП-ассоциированной гастропатии

Шаг 1

Отмена неселективных НПВП и замена их селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). После перевода больных на другой препарат назначаются ингибиторы протонной помпы (ИПП) в стандартных дозах на 4–8 нед. При осложненном течении заболевания рекомендовано удвоить дозы.

Шаг 2

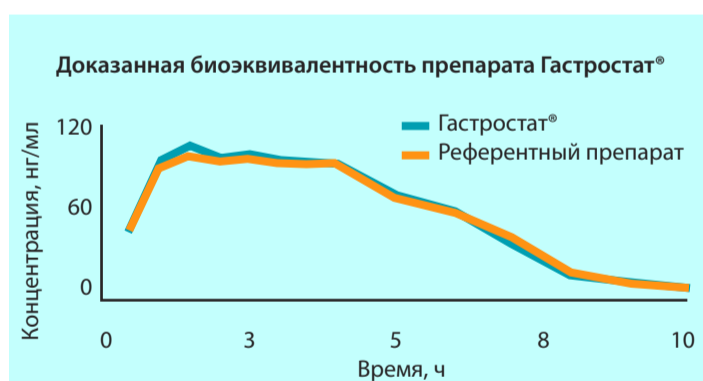
При невозможности отмены АСК и неселективных НПВП лечение НПВП-гастропатии продолжается на фоне их приема, но с применением удвоенных доз ИПП. После заживления эрозий и язв назначается постоянная поддерживающая терапия стандартными дозами ингибиторов на весь период приема НПВП.

→ При низком риске возникновения НПВП-гастропатии назначают наименее ulcerогенные неселективные НПВП (ибупрофен) в возможно более низкой дозе.

→ При умеренном риске возникновения НПВП-гастропатии добавляют антисекреторные (предпочтительнее ИПП) или цитопротективные препараты (например, мизопростол в дозе 600–800 мг/сут) или прибегают к назначению селективных ингибиторов ЦОГ-2.

→ При высоком риске возникновения НПВП-гастропатии (наличие большого числа факторов риска, одновременный прием АСК, антикоагулянтов или кортикостероидов) назначают селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП или мизопростолом.

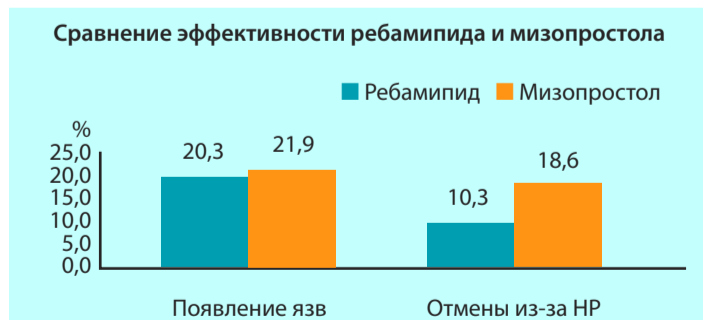
Современным представителем группы цитопротективных препаратов является ребамипид. Гастростат®, активным веществом которого является ребамипид, продемонстрировал биоэквивалентность референтному препарату.



Препарат действует на трех уровнях:

- 1 предэпителиальном – способствует повышению содержания слизи на поверхности эпителиоцитов и активизации щелочной секреции желудка;
- 2 эпителиальном – содействует увеличению экспрессии белков плотных контактов и усилению пролиферации эпителиоцитов;
- 3 субэпителиальном – позволяет нейтрализовать свободные радикалы, подавить активацию нейтрофилов, снизить уровень интерлейкина-8 и улучшить кровоснабжение слизистой.

Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что по эффективности ребамипид не уступает традиционным препаратам (ИПП, H₂-блокаторы, мизопростол), применяющимся для профилактики НПВП-гастропатии. Согласно результатам исследования, частота язв желудка у больных, получавших НПВП, на фоне приема ребамипида и мизопростола в обеих группах оказалась сходной (соответственно 20,3 и 21,0%). Однако больные, принимавшие мизопростол, самостоятельно прекращали принимать препарат достоверно чаще (в 18,6% случаев), чем пациенты, получавшие ребамипид (10,3%).



Показана клиническая эффективность ребамипида в профилактике НПВП-энтеропатий: препарат эффективно предупреждал возникновение поражений тонкой кишки, индуцированных диклофенаком, и уменьшал частоту и выраженность эрозивно-язвенных поражений тонкой кишки на фоне приема АСК.

Национальные клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению боли рассматривают назначение ребамипида как эффективный метод профилактики осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме НПВП.

Гастростат® – первый российский ребамипид – может быть рекомендован к включению в комплексную терапию и профилактику НПВП-повреждений желудочно-кишечного тракта у пациентов из групп риска.

Ребамипид 300 мг/сут vs мизопростол 600 мг/сут для профилактики НПВП-гастропатии: данные 12-недельного РКИ (n=479)

Kim JH, Park SH, Cho CS et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. Gut Liver. 2014; 8 (4): 371–9.
Каратеев А.Е. Доклад «Нестероидные противовоспалительные препараты. Микробиота. Проницаемость». Патофизиология, клиника и последствия нарушений микробиоты. Москва, 22–23 мая 2021 г.
Примечание. НР – нежелательные реакции.



Подробнее – в видеолекции д-ра мед. наук, профессора Аркадия Александровича Шептулина «Современные подходы к лечению и профилактике поражений желудка и кишечника, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)»

<https://con-med.ru/medexpert/gastroenterology/videozapisi/2210632/>