



## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

# Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): НПВП-гастрит или НПВП-гастропатия?

Я.С. Циммерман

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера»

*Врач всегда должен предвидеть результаты действия лекарств... Это предвидение касается не только положительного эффекта, но даже отрицательного, как говорят, “побочного действия”.*

В.Х. Василенко

В обзорной статье представлены распространенность эрозивно-язвенных поражений желудка при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), медико-социальное значение обсуждаемой проблемы, рассматриваются спорные терминологические проблемы, этиология и патогенез НПВП-гастрита, клинические проявления и диагностика. Основное внимание уделено современным и перспективным методам лечения и профилактики поражений желудка, индуцированных приемом НПВП.

**Ключевые слова.** *Нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия, НПВП-гастрит.*

**Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (1), 14-21.**

**П**оражение гастродуоденальной зоны, обусловленное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — это серьезная медико-социальная проблема, поскольку НПВП широко применяются в клинической практике [1,2].

Чаще всего НПВП используют для лечения ревматоидного артрита (68,5%), реже — остеоартрита (12,1%), анкилозирующего спондилоартрита (7,2%), еще реже — псориатического и подагрического артритов, системных заболеваний соединительной ткани (системной красной

волчанки, склеродермии, дерматомиозита), остеохондроза позвоночника, а также — при невралгии. Аспирин в низких дозах широко применяют для профилактики сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца [3–5]. Согласно далеко неполным данным, в мире ежедневно принимают НПВП до 30 млн человек, а ежегодно — более 300 млн, что составляет 5–7% населения нашей планеты [2,4,6]. Однако эти цифры существенно занижены, поскольку значительная часть пациентов приобретают НПВП в аптеках без рецепта, что, следовательно, нигде не учитывается [7,8].

Как свидетельствует клинический опыт, при приеме НПВП могут поражаться все отделы желудочно-кишечного тракта, но наиболее частым и опасным по последствиям является повреждение гастродуоденальной зоны, прежде всего антрального отдела желудка — эрозии, язвы, кровотечения и перфорация [9,10]. Достоверно установлено, что примерно 50% острых желудочно-кишечных кровотечений индуцированы приемом НПВП, вследствие чего потребность в госпитализации возрастает в 6 раз, а летальность — в 2 раза [8]. При приеме НПВП риск эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и значительно реже двенадцатиперстной кишки повышается в 3,9 раза, а риск кровотечений — в 8 раз [10–13]. Эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и кровотечения из них ежегодно служат основанием для госпитализации 100–200 тыс пациентов и причиной 10–20 тыс летальных исходов [8,11].

Результаты многоцентровых исследований по принципу “случай-контроль” показали, что гастродуоде-

Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

нальные кровотечения регистрируются в клинической практике с частотой 401,4 на 1 млн населения в возрасте старше 18 лет и в 32% случаев обусловлены приемом НПВП [14]. В развитых странах Европы и Северной Америки частота гастродуоденальных кровотечений, связанных с приемом НПВП, возросла за последние 20–25 лет в 3 раза, а в России – в 2,2 раза [15].

### Спорные терминологические проблемы

Аспирин (ацетилсалициловая кислота), близкий по механизму действия к НПВП, был синтезирован в 1889 году, а уже в 1891 году С. Vinz впервые описал повреждения слизистой оболочки желудка при его длительном применении. Термин “НПВП”, объединяющий лекарственные вещества этой группы, был предложен J. Flover. А в 1986 году S. Roth рекомендовал обозначать повреждение слизистой оболочки желудка, индуцированное приемом НПВП, термином “НПВП-гастропатия” (*NSAID-gastropathy*) [11,16]. Мы считаем этот термин неудачным, а по существу – ошибочным и постараемся свою позицию обосновать.

Термин “-*патия*” происходит от латинского слова “*pathos*”, обозначающего болезнь, страдание вообще, без конкретизации характера патологического процесса (воспалительный, опухолевый и др.) [17]. И.В. Маев и соавт. дают следующее определение этого термина: “НПВП-гастропатия – это появление множественных гастродуоденальных эрозий и/или язв с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка, в отсутствие локального воспаления и гистологических признаков гастрита, возникающих на фоне курсового приема НПВП” [9]. Им вторит и С.С. Вялов: “Гастропатия не предполагает воспаления” [18].

Вместе с тем, И.В.Маев и соавт., рассматривая патогенез так называемой НПВП-гастропатии, вынуждены признать, что этот патологический процесс в желудке “сопровождается выработкой лейкотриенов (ЛТ), в частности ЛТ-В<sub>4</sub>, вызывающих воспаление и ишемию тканей, что ведет к повреждению слизистой оболочки желудка”. И далее: “Лейкотриены оказывают токсическое действие на слизистую оболочку желудка, индуцируя в ней развитие воспаления за счет адгезии нейтрофилов к эндотелию сосудов” [9], что, как известно, должно быть обозначено термином “НПВП-гастрит”.

Авторитетные гастроэнтерологи из разных стран, разрабатывая классификационные схемы хронического гастрита, рассматривали повреждение слизистой оболочки желудка при длительном приеме НПВП как “НПВП-гастрит”, а не как “НПВП-гастропатию”. Так, в 1990 году была предложена классификация хронического гастрита, известная как “Сиднейская классификационная система”, в которой повреждения желудка, обусловленные приемом НПВП, отнесены к группе токсико-химических (реактивных) форм хронического гастрита, в которую включены “рефлюкс-гастрит” и “НПВП-гастрит” [19].

В 1996 году группа ведущих американских гастроэнтерологов-морфологов разработала так называемый

“Хьюстонский вариант” классификации хронического гастрита, включив в раздел “Особые формы хронического гастрита” “химический хронический гастрит (типа С)”, в том числе “хронический гастрит, индуцированный различными химическими раздражителями – желчью (“рефлюкс-гастрит”) и нестероидными противовоспалительными препаратами (“НПВП-гастрит”) [20].

В монографии “Хронический гастрит” авторитетного гастроэнтеролога-морфолога Л.И. Аруина и соавт., изданной в Амстердаме в 1993 году с предисловием известного голландского гастроэнтеролога G. Tytgat, выделен “лекарственный хронический гастрит”, вызванный приемом НПВП [21]. В вышедшей из печати в 1998 году монографии Л.И. Аруина и соавт. по морфологической диагностике заболеваний желудка и кишечника также выделен “НПВП-гастрит” [22]. В отечественных монографиях, посвященных хроническому гастриту, которые были опубликованы в последующие годы, “НПВП-гастрит” выделен в отдельную нозологическую форму [23,24]. В новой этиологической классификации хронического гастрита (“Киотский консенсус”, 2015) в группу “экзогенных хронических гастритов” включен “лекарственный хронический гастрит”, в том числе вызванный приемом НПВП [25,26].

В одной из журнальных публикаций мы прочитали странную фразу: “Воспалительные процессы в желудке могут быть классифицированы и как гастрит, и как гастропатия” [18]. Выдающийся российский патоморфолог В.В. Серов утверждал: “Термин “-патия” является пристанищем незнания и непонимания” [27].

Таким образом, повреждения желудка при приеме НПВП следует квалифицировать (диагностировать, обозначать) как “НПВП-гастрит”, а не как “НПВП-гастропатию”.

Помимо наиболее распространенных наименований поражений гастродуоденальной зоны при приеме НПВП, а именно: “НПВП-гастрит” и “НПВП-гастропатия”, используются иногда и другие термины: НПВП-гастродуоденальные повреждения (*NSAID-gastrointestinal injury*); изъязвления, индуцированные приемом НПВП (*NSAID-induced ulcers*; *NSAID associated ulcers*); гастродуоденальные повреждения при лечении НПВП (*gastrointestinal lesions during treatment with NSAIDs*); повреждения, вызванные приемом НПВП (*nonsteroidal anti-inflammatory drug injury*) [28–32].

### Этиология и патогенез

Непосредственным этиологическим фактором эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечений из них и перфораций является прием НПВП, включая дополнительно аспирин и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (коксибы). В развитии НПВП-индуцированного гастрита и его осложнений имеют значение особенности действия конкретного препарата из этой группы, его доза и длительность приема. Выше всего повреждающий потенциал у неселективных НПВП,

таких как индометацин, кетопрофен, пироксикам, кеторолак, напроксен. Меньше других поражают слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки диклофенак и ибупрофен [3,11,13,17].

В патогенезе НПВП-гастрита решающее значение имеет блокада фермента циклооксигеназы (ЦОГ), у которой существует два изомера – структурная ЦОГ-1 и индуцированная ЦОГ-2. Блокада ЦОГ-2 под действием НПВП обуславливает противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий (лечебный) эффекты, что служит основанием для их использования при ревматоидном артрите и других ревматологических заболеваниях, в то время как блокада ЦОГ-1 вызывает системную депрессию синтеза простагландинов (ПГ), поскольку ЦОГ-1 служит ключевым ферментом метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественницей синтеза ПГ. При этом нарушаются защитные (барьерные) функции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и развиваются эрозивно-язвенные повреждения и кровотечения из них.

Помимо синтеза ПГ, ЦОГ-1 обеспечивает кровоснабжение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и стимулирует образование бикарбонатов, выполняющих гастропротективную и трофическую функции. При приеме НПВП и блокаде ЦОГ-1 все эти функции нарушаются, а синтез ПГ подавляется за счет снижения активности ПГ-синтетаз, истощения их запасов в тканях, вследствие чего развивается ятрогенная простагландиновая недостаточность [1,3,5,9,11,13,14–17].

ПГ представляют собой гормоноподобные вещества, регулирующие процессы клеточного метаболизма и локализованные почти во всех клетках человеческого организма [9,17]. В слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки синтезируются главным образом ПГЕ<sub>2</sub>, ПГ<sub>12</sub>, ПГФ<sub>2</sub> и их метаболиты – простаглицлин и тромбоксан А<sub>2</sub> [5,9,17].

ПГЕ<sub>2</sub> и простаглицлин тормозят образование Н<sup>+</sup>-ионов и пепсиногена в желудке, снижая объем желудочной секреции и ее ацидопептическую активность; повышают продукцию слизи и бикарбонатов, укрепляя тем самым слизисто-бикарбонатный (защитный) барьер слизистой оболочки желудка; стимулируют процессы клеточной пролиферации и физиологическую регенерацию эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; уменьшают ретроdiffузию Н<sup>+</sup>-ионов (гидрофобный эффект); увеличивают продукцию цАМФ и поверхностно-активных фосфолипидов; стабилизируют сульфгидрильные группы (SH), клеточные мембраны и лизосомы эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

ПГ<sub>12</sub> подавляет активность нейтрофилов; ингибирует образование свободных радикалов, угнетая процессы свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ); улучшает регионарный кровоток и микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной

кишки; регулирует функцию сосудистого эпителия [3,5,8,9,11,17].

Одним из важных факторов патогенеза НПВП-гастрита и поражения тонкой кишки считают разобщение процесса окислительного фосфорилирования в эпителиоцитах желудочно-кишечного тракта [33].

При приеме НПВП и блокаде ЦОГ-1 все эти функции ПГ подавляются, что приводит к гиперсекреции и повышению ацидопептической активности желудочного сока, нарастанию его агрессивных свойств, ослаблению защитных свойств и повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом снижаются все три уровня защиты слизистой оболочки желудка (предэпителиальная, эпителиальная и постэпителиальная, представленная регионарным кровоснабжением и микроциркуляторным руслом крови), создаются условия для эрозивно-язвенного повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, возникают предпосылки для хронизации патологического процесса [3,5,7,9,11,14,17].

В развитии НПВП-гастрита, помимо блокады ЦОГ-1 и связанной с ней простагландиновой недостаточностью, участвуют и другие механизмы: повышение проницаемости клеточных мембран и образование медиаторов с провоспалительным действием [9].

Следует также учитывать, что некоторые НПВП и аспирин обладают способностью ингибировать синтез оксида азота (NO), снижая активность фермента NO-синтетазы, что приводит к нарушению микроциркуляции, способствующему повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [4,7–9,13,34]. Одновременно при приеме НПВП снижается синтез липоксина, обладающего гастропротективным эффектом, что также способствует повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [12,35].

Изменяя метаболизм арахидоновой кислоты, блокада ЦОГ-1 переводит его с циклооксигеназного на липооксигеназный путь, что создает препятствия для синтеза ПГ, простаглицлина и тромбоксана А<sub>2</sub> и стимулирует синтез ЛТ, прежде всего ЛТ-В<sub>4</sub>, вызывающих воспаление и ишемию в тканях желудка и двенадцатиперстной кишки, которые приводят в конечном счете к образованию множественных эрозий и язв и кровотечениям из них [11,21,33,35].

В патогенезе поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме НПВП участвуют также С5-комplement и цитокины с провоспалительной активностью, прежде всего фактор некроза опухолей-α (ФНОα) [11,36].

Принято различать (1) неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (диклофенак, ибупрофен, напроксен и др.); (2) селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, набуметон и др.); (3) специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб). Следует разъяснить, что селективность действия НПВП предполагает преимущественное подавление одной из форм ЦОГ (ЦОГ-2), а

специфичность – более строгую избирательность действия на ЦОГ-2 [37].

Необходимо также назвать факторы риска развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме НПВП [6,8,10,15,17,38,45]:

- возраст старше 65 лет (повышение риска осложнений в 4 раза);
- наличие в анамнезе язвенной болезни (повышение риска в 14–17 раз!);
- сочетанный прием НПВП с глюкокортикоидами, антикоагулянтами, антиагрегантами, циклоспорином А и метотрексатом;
- высокие дозы НПВП и комбинация препаратов этой группы;
- наличие сопутствующих заболеваний (ИБС, эссенциальная артериальная гипертензия, печеночная или почечная недостаточность);
- длительный курс лечения НПВП;
- курение.

Следует однако предупредить, что иногда эрозивно-язвенные повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и кровотечения из них могут развиваться и при кратковременном приеме НПВП и аспирина в малых дозах [12,17].

Специального обсуждения заслуживает утверждение некоторых авторов о том, будто *Helicobacter pylori* (Hр), колонизирующие желудок, в 1,5 раза повышают риск эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме НПВП [9,39], а курс эрадикации этих бактерий способен предотвратить развитие НПВП-гастрита [34,40]. Составители “Маастрихтских консенсусов-1–5” также настоятельно рекомендуют всем больным, которым намечается курс лечения НПВП, проводить предварительно эрадикацию Hр [41]. Вместе с тем, в “Маастрихтском консенсусе-4” (2010) сделано важное вынужденное признание: “*Эрадикация Helicobacter pylori сама по себе не устраняет риска язвообразования в желудке при приеме НПВП*” [42,43].

В НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в тщательном спланированном исследовании было установлено, что устранение Hр из слизистой оболочки желудка перед началом лечения НПВП у больных ревматоидным артритом не снижает риск развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [11,37]. А по данным С. Howkey и соавт., эрадикация Hр даже ухудшает результаты лечения, замедляя эпителизацию эрозий и язв и повышая частоту кровотечений [28].

Окончательный вердикт по этой проблеме был вынесен тремя группами зарубежных ученых, которые независимо друг от друга убедительно опровергли утверждение группы “Маастрихта” и ее последователей о том, что эрадикация Hр, проведенная до начала курса лечения НПВП, способна снизить деструктивный потенциал этой группы лекарственных средств и предотвратить развитие эрозий и язв в слизистой оболочке

желудка и двенадцатиперстной кишки и их осложнение кровотечением [34,40,44].

Таким образом, эрадикация *Helicobacter pylori* перед началом курса лечения НПВП нецелесообразна, за исключением тех случаев, когда в анамнезе имеется язвенная болезнь [37].

### Клиническая картина

НПВП-гастрит в значительной части случаев протекает бессимптомно или малосимптомно, несмотря на множественные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и кровотечения из них, что объясняется анальгезирующим и противовоспалительным эффектом НПВП [9,11,17,46]. Бессимптомные формы поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки могут проявляться внезапным желудочно-кишечным кровотечением с появлением кровавой рвоты (*haematemesis*) и/или “черного стула” (*melaena*). Иногда отмечаются только общие симптомы кровопотери с нарушением перфузии жизненно важных внутренних органов. Развитию кровотечения способствуют снижение синтеза тромбосана А<sub>2</sub> и агрегационной способности тромбоцитов, тромбоцитопения, а в части случаев возможно и снижение синтеза факторов свертывания крови в печени. Кровотечения имеют, как правило, затяжной характер и продолжаются до 2-3 недель. Причем в связи с бессимптомным или малосимптомным течением НПВП-гастрита часть больных (76,8%) продолжают принимать НПВП уже на фоне развившегося гастродуоденального кровотечения и несвоевременно обращаются к врачу. Поздняя госпитализация при осложнениях НПВП-гастрита кровотечением отмечена в 95% случаев [9,11,14,17]. Источником кровотечений в 68% случаев являются эрозии и язвы, локализованные в желудке, и только в 20% – в двенадцатиперстной кишке [9,17,47,48].

В ряде случаев образовавшиеся при приеме НПВП язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке могут подвергаться перфорации с развитием острого (перфоративного) перитонита. Важно отметить, что язвы чаще локализуются в антруме желудка, развиваются очень быстро, имеют множественный характер и заживают нередко без образования грубых рубцов и деформаций [49].

Часть больных НПВП-гастритом предъявляют жалобы на умеренные боли в эпигастрии (17–20%) и симптомы желудочной диспепсии: тошноту (22%), редко – рвоту; изжогу (24,9%); кислую отрыжку (24,2%); диарею (9,2%); метеоризм (21,3%); запоры (19,3%), анорексию и др. [17,30,32]. Иногда наблюдаются изменения со стороны тонкой кишки вследствие нарушения нейрогуморальной регуляции, сдвига значения рН и развития дисбиоза (“дисбактериоза”) тонкой кишки (избыточного бактериального роста) [51,52].

### Диагностика

Наиболее информативным методом диагностики НПВП-гастрита является гастродуоденофиброскопия

(ГДФС) с прицельной биопсией и гистологическим изучением биопсийного материала. Изменения, выявляемые при ГДФС, могут варьироваться от эритемы до множественных эрозий и язв, осложненных микро- и макрокровотечениями. Кроме того, в слизистой оболочке желудка могут определяться многочисленные субэпителиальные кровоизлияния [9,53]. При гистологическом исследовании материала биопсии отмечается лимфоплазмоцитарная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка.

Рутинное рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки менее информативно, чем ГДФС. Нужно отметить такую деталь: при обнаружении симптома “ниши”, указывающего на наличие язвы, в ее окружности обычно отсутствует “воспалительный вал” [17].

Из лабораторных методов диагностики сохраняет значение исследование кала “на скрытую кровь”, а в общем анализе крови – наличие анемии.

В дифференциальной диагностике следует учитывать данные анамнеза (прием НПВП), характер и выраженность жалоб (если они есть) и результаты инструментально-лабораторных исследований, включая ГДФС, эндоскопическую ультрасонографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию.

Помимо исключения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, следует помнить и о первично-язвенной форме рака желудка.

## Лечение

При разработке стратегии и тактики лечения больных с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны, индуцированным приемом НПВП, ссылаются обычно на рекомендации специалистов Американской коллегии гастроэнтерологов [38], которые предусматривают использование при лечении НПВП-гастрита двух групп фармакопрепаратов: (1) антисекреторных средств – ингибиторов протонной помпы – ИПП (омепразола, лансопразола, пантопразола, рабепразола, эзомепразола) или блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина (ранитидина, фамотидина); (2) препаратов с гастро(дуодено)протекторным действием (мизопростол, сукральфат, Де-Нола, ребамипид) [9,27,38].

Важнейшим элементом комплексного лечения НПВП-гастрита и его грозных осложнений является назначение ИПП, являющихся пролекарствами. Они накапливаются в кислой среде канальцев париетальных клеток желудочных желез, где превращаются в сульфенамид, который при взаимодействии с сульфгидрильными группами (SH) протонной помпы (фермента  $H^+/K^+$  АТФ-азы) вызывает необратимое ингибирование продукции соляной кислоты желудочного сока. При этом  $H^+$ -ионы замещаются  $K^+$ -ионами. Этот эффект продолжается до 24 ч и зависит от полиморфизма гена, кодирующего изофермент цитохрома P450 (CYP450 2C19) [38,54].

Эффективность всех ИПП при лечении НПВП-

гастрита примерно одинаковая, но отдельные авторы отдают предпочтение рабепразолу, поскольку у него установлена наивысшая константа диссоциации – 4,53 (у омепразола и эзомепразола – 4,06, у лансопразола и пантопразола – 3,83). Это обеспечивает рабепразолу более быстрый переход в активную форму [54]. Однако ИПП не оказывают влияния на воспалительный процесс в желудке и двенадцатиперстной кишки.

Стандартные дозы ИПП: омепразол – 20 мг, лансопразол – 30 мг, пантопразол – 40 мг, рабепразол – 10 мг и эзомепразол – 20 мг. Курс лечения длительный (16–24 недели). После достижения клинического эффекта (исчезновения эрозий и язв) переходят на поддерживающую терапию – назначение ИПП в половинной дозе в течение полугода.

В последнее время были созданы новые комбинированные препараты ИПП, в том числе Эзолонг, в состав которого входят эзомепразол (20–40 мг) и натрия гидрокарбонат (1080 мг) [55], и дексолансопразол-MR (Дескилант), представляющий собой капсулу с инновационной технологией, высвобождающей активное вещество в тонкой кишке при различных уровнях pH (5,5 и 7,7), что обеспечивает пролонгированное действие препарата (24 ч). Лечебная доза при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом НПВП, составляет 60 мг/сут [56,57]. При недостаточной эффективности стандартная доза ИПП может быть увеличена в 2 раза.

Следует помнить, что длительный прием ИПП чреват побочными эффектами. Синдром отмены характеризуется быстрым нарастанием секреции соляной кислоты в желудке примерно через 15 дней после прекращения приема ИПП. При длительном лечении ИПП и прекращении секреции активного желудочного сока, обладающего бактерицидными (бактериостатическими) свойствами, развивается синдром тонкокишечного дисбиоза (избыточного бактериального роста в тонкой кишке) и повышается риск развития клостридиального колита. При исследовании крови определяется железодефицитная анемия и дефицит витамина  $B_{12}$  и магния, а в связи с нарушением всасывания кальция наблюдается резорбция костной ткани [18,24,50].

Блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина – ранитидин и фамотидин – воздействуют на рецепторы, расположенные на апикальной мембране париетальных клеток желудочных желез, вызывая угнетение активной желудочной секреции и кислотообразования. Ранитидин действует в течение 8 ч, фамотидин – 12 ч, причем фамотидин в 6–8 раз активнее ранитидина, но оба препарата по антисекреторному эффекту уступают ИПП. Кроме того, у блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина имеются серьезные недостатки: после их отмены сразу же резко возрастает продукция соляной кислоты в желудке (симптом рикошета), а при повторном назначении их эффективность быстро снижается (феномен тахифилаксии). При лечении НПВП-гастрита стандартные дозы блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина

обычно удваивают: ранитидина — до 300–600 мг/сут, фамотидина — до 40–80 мг/сут. Их принимают после еды и перед сном [17,58].

Однако применение только антисекреторных средств при лечении НПВП-гастрита, протекающего с эрозивно-язвенными повреждениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, вряд ли можно назвать оптимальным методом лечения — необходима комплексная терапия с включением гастропротекторов и симптоматических средств.

Среди гастропротекторов особое место занимает мизопростол (Сайтотек) — синтетический аналог ПГЕ<sub>1</sub>. Лечение НПВП-гастрита мизопростолом — это патогенетически обоснованная терапия. Мизопростол в дозе 200 мг три раза в день и перед сном (800 мг/сут) назначают на срок 4–6 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу — 400 мг/сут. Мизопростол тормозит базальную, ночную и стимулированную секрецию H<sup>+</sup>-ионов в желудке, угнетая активность ацидопептического повреждающего фактора; стимулирует образование желудочной слизи и бикарбонатов, укрепляя слизисто-бикарбонатный барьер желудка; улучшает регионарный кровоток и микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки; усиливает физиологическую регенерацию и клеточную пролиферацию эпителиального покрова желудка; препятствует ретроdiffузии H<sup>+</sup>-ионов; регулирует местные иммунные процессы и тем самым способствует ликвидации эрозий и язв [59,60].

Однако часть больных плохо переносят лечение мизопростолом и отказываются от его приема из-за диареи, абдоминальных болей, упорного метеоризма, тошноты и рвоты, а также кровянистых выделений из влагалища у женщин. Еще одним недостатком мизопростола является кратковременность его действия и необходимость принимать препарат 4 раза в сутки [59]. В связи с этим лечение НПВП-гастрита мизопростолом стало в последнее время непопулярным [9].

Еще один гастропротективный препарат — сукральфат (Вентер), представляющий собой основную алюминиевую соль октасульфата сахарозы (сульфат полисахарида в комплексе с хлоридом алюминия). При приеме внутрь сукральфат образует на поверхности желудка защитную пленку и, кроме того, частично нейтрализует соляную кислоту и активность пепсина, а также стимулирует ангиогенез. Выпускается в таблетках по 500 мг и в виде сукрат-геля. Доза составляет 2–4 г/сут — 4–8 таблеток, которые необходимо принимать за завтраком, обедом и ужином, а также перед сном. Курс лечения — 4–6 недель и более. Побочный эффект — запор [9,17].

Гастропротективным эффектом обладает также Де-Нол (висмута трикалия дицитрат), выпускаемый в таблетках по 120 мг. Де-Нол оказывает обволакивающее (санирующее — цитопротективное) и антагонистическое действие, распространяясь по поверхности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; образует слизистую пленку в комплексе с поврежденными бел-

ками; повышает уровень эндогенных ПГ; обеспечивает частичную (на 30–32%) эрадикацию Нр. Назначают по 1 таблетке 4 раза в сутки (480 мг/сут) до завтрака, обеда и ужина и перед сном. Курс лечения — 4–8 недель и более. Побочные эффекты — тошнота и рвота. При длительном лечении возникает опасность интоксикации висмутом.

Ни сукральфат, ни висмута трикалия дицитрат самостоятельного значения в лечении НПВП-гастрита не имеют и должны назначаться только вместе с ИПП [9,17].

В последнее время был создан новый уникальный гастропротектор для лечения НПВП-гастрита — ребамипид, оказывающий избирательное блокирующее действие на ЦОГ-2, рецепторы ПГЕ<sub>2</sub> и ПГ<sub>12</sub>, факторы роста, белки теплового шока, оксид азота (NO), молекулы адгезии и нейтрофилы. Ребамипид улучшает синтез гликопротеинов и кровоснабжение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, укрепляет слизисто-бикарбонатный барьер желудка, ингибирует продукты окислительного стресса, повышает эффект применения ИПП. Ребамипид был синтезирован в 1989 году и первоначально предназначался для лечения пептических язв. Однако вскоре была установлена его способность к индукции синтеза ПГ, обеспечивающих физиологическую защиту слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от повреждающего действия различных бактерий, колонизирующих желудок, включая Нр, а также этанола, кислот и щелочей. Важным элементом действия ребамипида является ингибирование образования провоспалительных цитокинов [61,62]. Ребамипид используют при НПВП-гастрите и в качестве монотерапии, и в сочетании с ИПП. Важно отметить, что терапия ребамипидом не сопровождается значимыми побочными эффектами [62]. Назначают по 100 мг три раза в сутки на 2–4 недели.

Что касается рекомендаций “Маастрихтских консенсусов 1–5” о необходимости проведения эрадикации Нр перед курсом лечения НПВП, то мы уже привели убедительные данные о ее нецелесообразности, за исключением случаев язвенной болезни в анамнезе. Даже сторонники грозно звучащего, но ошибочного постулата D. Graham “Хороший *Helicobacter* — только мертвый *Helicobacter*” вынуждены были признать: “Результаты мета-анализа показали, что эрадикация *Helicobacter pylori* менее эффективна, чем применение ИПП для профилактики развития НПВП-ассоциированных язв” [9].

### Профилактика

На междисциплинарной конференции экспертов по рациональному использованию НПВП (2017 г.) с участием ведущих ревматологов и гастроэнтерологов (Е.Л. Насонов, В.Т. Ивашкин и многие другие) было указано, что для предупреждения осложнений, связанных с приемом НПВП, наиболее важное значение имеют учет факторов риска и (по возможности) их кор-

рекция и назначение селективных и высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, чей повреждающий потенциал значительно ниже, чем у неселективных НПВП. Наиболее эффективными фармакопрепаратами для профилактики и лечения НПВП-гастрита признаны ИПП и ребамипид [63].

На основании мета-анализа последних исследований по этой проблеме было установлено, что селективные НПВП (мелоксикам в дозе 7,5–15 мг/сут; нимесулид в дозе 100–200 мг/сут) реже вызывают развитие бессимптомных гастродуоденальных эрозий и язв в желудке и двенадцатиперстной кишки, чем неселективные НПВП. Риск развития эрозий и язв и кровотечений из них был ниже при лечении высокоселективным НПВП – целекоксибом в дозе 100 мг два раза в сутки, в том числе у больных с факторами повышенного риска. Кроме того, целекоксиб в меньшей степени способствует дестабилизации артериального давления и сердечной недостаточности. Однако и целекоксиб не может полностью предотвратить возможность возникновения эрозивно-язвенных кровотечений у больных из группы повышенного риска [63].

Некоторые российские авторы предлагают для исключения эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме НПВП заменить их парацетамолом (ацетаминофен) в дозе 250–500 мг 4 раза в сутки [64,65]. Как известно, парацетамол является производным парааминофенола, метаболитом фенаcetина. Это ненаркотический анальгетик-антипиретик центрального действия. По обезболивающему эффекту он значительно уступает НПВП и, кроме того, лишен противовоспалительного действия. В трудах ревматологов парацетамол, как средство лечения ревматоидного артрита и других ревматологических заболеваний, нигде не упоминается. По нашему мнению, он не может считаться адекватной заменой НПВП [24].

## Заключение

Заключая статью, следует отметить, что в проблеме профилактики и лечения эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме НПВП наметились определенные положительные сдвиги, однако об окончательном ее решении говорить еще преждевременно.

1. Муравьев Ю.В., Дыдыкина И.С., Новоселова Т.М. Нежелательные лекарственные реакции у стационарных больных с ревматическими заболеваниями. *Клин фармакол тер* 2004;13(2):68–70.
2. Ройтберг Г.Е., Полудина Т.Е. Лекарственные поражения гастродуоденальной зоны. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2002; 3:9–15.
3. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Российский журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2000;4:34–8.
4. Sapoznikov B, Vilkin A, Hershkovich M, et al. Mini-dose aspirin and gastrointestinal bleeding. A retrospective case-control study in hospitalized patients. *Dis Sci* 2005;50:1621–4.
5. De Ruiter J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Principles Drug Action* 2002;2:1–25.
6. Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Ненаркотические анальгетики и поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клин фармакол тер* 2000;9(5):54–5.
7. Шептулин А.А. Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства и эрозивные поражения слизистой оболочки желудка.

- ка. *Клин мед* 1999;2:12–6.
8. Профилактика и лечение поражений слизистой оболочки желудка, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС-гастропатии). Клинические рекомендации. *Клин фармакол тер* 2000;9(1): 42–4.
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обусловленные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека* 2016;2:49–54.
10. Лапина Т.Л. Гастропатии, индуцированные НПВП: клиническое значение, лечение, профилактика. *Consilium medicum* 2001;9:438–42.
11. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Часть 1. *Клин мед* 2000;3:4–10.
12. Rodriguez L, Hernandez-Diaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 2004;159:23–31.
13. Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные НПВП: патогенез, профилактика и лечение. *Consilium medicum* 2005;1(Приложение):3–6.
14. Laporte J-R, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27:411–20.
15. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Влияние анальгетиков на слизистую оболочку желудка и состояние печени. *Клин фармакол тер* 2003;12(1):57–61.
16. Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: We started in - can we stop it? *Arch Intern Med* 1986;146:1075–6.
17. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин мед* 2008;2:8–14.
18. Вялов С.С. Восстановление слизистой желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка? – Приоритеты в лечении. *Эффективная фармакотерапия* 2016;1:1–9.
19. Misiewicz JJ, Tytgat GNJ, Goodwin CS, et al. The Sydney system: A new classification of gastritis. 9th Congress of Gastroenterology. Working party reports. - Melbourne, Blackwell, 1990: 1–10.
20. Циммерман Я.С. Классификация хронических гастритов, разработанная в Хьюстоне, и ее соотношение с “Сиднейской системой”. *Клин мед* 1998;5:64–7.
21. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993.
22. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998.
23. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь, 2000.
24. Чернин В.В. Хронический гастрит. Тверь, 2006.
25. Sigano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1–15.
26. Циммерман Я.С. Киотский консенсус – новая этиологическая классификация хронического гастрита и ее обсуждение. *Клин мед* 2017;95(2):181–8.
27. Серов В.В. Общедицинские подходы познания болезней. Саратов, 1992.
28. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szezapinaki L, et al. *Helicobacter pylori* eradication efficacy in patients using NSAID. *Lancet* 1998;352:1016–21.
29. Yeomans N, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719–25.
30. Brun J, Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug – associated dyspepsia: The scale of the problem. *Am J Med* 2001;110:14–8.
31. Griffin M. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1999;104(3A):9S–13S.
32. Jones J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: Basis mechanisms and future research. *Am J Med* 2001;110:14–8.
33. Blackler RW, de Palma G, Manko A, et al. Deciphering the pathogenesis of NSAID-enteropathy using proton pump inhibitors and a hydrogen sulfide-releasing NSAID. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol* 2015;215(5):1006–17.
34. Leest de H, Steen K, Lems W, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcer in patient with long-term NSAID-treatment: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2004;126:611–4.
35. Hudson N, Balsitis M, Everitt S, Hawkey CJ. Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993;34(6):742–7.
36. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli A. Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug-gastropathy. *Digest Liver Dis* 2001;33(Suppl 2):535–7.
37. Каратеев А.Е., Муравьев Ю.В., Радонска-Лаповок С.Г., Насонова В.А. Эффективность антигеликобактерной терапии при НПВП-индуцированных гастропатиях. *Клин перспективы гастроэнтер* 2002;5:12–6.
38. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complication. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728–38.
39. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М., 2016.
40. Lai K, Lau C, Ip W, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcers in patients with long-term NSAID treatment: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2004;126:611–6.
41. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infections: The Maastricht-2 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167–80.
42. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. European Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht-4; Florence Consensus Report. *Gut* 2010;61(5):646–64.
43. Циммерман Я.С. “Мастрихтский консенсус-4” (2010): основные положения и комментарии к ним. *Клин мед* 2012;9:28–34.
44. Matsukawa Y, Aoxi M, Nishinarita S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in

- NSAID users with gastric ulcer. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:947–50.
45. Rosenstock S, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen R. Risk factors for peptic ulcer disease: A population based cohort study comprising 2415 Danish adults. *Gut* 2003;52:186–93.
  46. Котельницкая Л.И., Галиусова С.А., Луещкая И.В. и др. Лекарственные гастропатии. Российский журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол 1995;3(Приложение 1):112–3.
  47. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова А.П. Желудочно-кишечные кровотечения, как осложнение гастропатий, связанных с приемом НПВП. *Тер архив* 2003;5:70–3.
  48. Каратеев А.Е., Коновалова Н.Н., Литовченко А.А. и др. НПВП-ассоциированные заболевания желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России. *Клин мед* 2005;5:33–8.
  49. Аруин Л.И. Новая морфологическая классификация хронических гастритов (модификация “Сиднейской системы”). *Арх патологии* 1997;3:3–7.
  50. Gillen D, McColl KE. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors. *Pharmacol Toxicol* 2001;89(6):281–6.
  51. Сулаева О.Н., Уоллас Дж.Л. Перспективы разработки противовоспалительных препаратов, безопасных для желудочно-кишечного тракта. *Клин мед* 2017;95(3):222–7.
  52. Крайер Б., Билхарц Л.И. Нестероидные противовоспалительные препараты и поражения желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол 1999;5:77–88.
  53. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин мед* 2000;3:4–10.
  54. Li X, Andersson T, Alstrom M, et al. Comparison of the inhibitory effects of the proton pump inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome P 450 activities. *Drug Metab Dis* 2004;32:821–7.
  55. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Лукашевич Г.М. и др. Эффективность комбинированного антисекреторного препарата Эзолонг в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вестник клуба панкреатол* 2013;2:31–8.
  56. Behm BW, Rauga DA. Dexlansoprazole-MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol* 2011;5(4):439–45.
  57. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole-MR a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation—results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:731–41.
  58. Clossen JR. Gastroesophageal reflux disease: Rational approach inhibitor. *Drugs* 2005;65(Suppl. 1):1–3.
  59. Hawkey C, Karrasch J, Szepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus misoprostol for NSAID-induced ulcer management. *N Engl J Med* 1998;338(11):727–55.
  60. Koch M. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: Clinical results with misoprostol. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(1):54–62.
  61. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: A gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4(5):261–70.
  62. Zhang S, Qing Q, Bai Y, Mao H, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: A systematic review and metaanalysis. *Dig Dis Sci* 2013;58(7):1991–2000.
  63. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов: Междисциплинарный консенсус экспертов 01.04.2017 Москва. *Терапия* 2017;4(14):9–14.
  64. Ивашкин В.Т., Фисенко В.П. Оценка безопасности применения ненаркотических анальгетиков у лиц, злоупотребляющих алкоголем. *Клин фармакол тер* 2003;12(1):55–7.
  65. Маркарянц М.Л. Актуальные вопросы безопасности парацетамола. *Клин фармакол тер* 2000;9(5):59–60.

### Gastroduodenal lesion induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): NSAID-gastritis or NSAID-gastropathy?

Ya.S. Tsimmerman

The author reviews the prevalence and medical and social significance of gastroduodenal erosions and ulcers induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), controversial terminology, etiology and pathogenesis, clinical signs and symptoms and diagnosis of NSAID-gastritis. The promising approaches to treatment and prevention of NSAID-gastritis are detailed.

**Key words.** *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), NSAID-gastropathy, NSAID-gastritis.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (1), 14-21.**