



С. М. Ткач<sup>1</sup>, А. П. Балабанцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup> Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского, Симферополь

## Современные подходы к лечению НПВП-энтеропатий

Представлены современные подходы к лечению поражений тонкой кишки, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Рассмотрены новые стратегии профилактики и лечения НПВП-гастропатий, такие как применение ингибиторов протонной помпы, ингибиторов циклооксигеназы-2, простагландинов и их синтетических аналогов, цитопротекторов, антибактериальных препаратов и пробиотиков, новых комбинированных препаратов НПВП с фосфатидилхолином, оксидом азота и сульфидом водорода.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-энтеропатии, лечение.

Согласно последним данным литературы, поражения средних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-энтеропатии), встречаются чаще, чем НПВП-гастропатии [6, 8, 25, 27, 45]. Традиционно им уделяют значительно меньше внимания, поскольку НПВП-энтеропатии обычно протекают асимптоматически, а их диагностика затруднена [17, 33]. После внедрения в клиническую практику новых видов энтероскопии и видеокапсульной эндоскопии НПВП-энтеропатии стали популярным направлением исследований, установивших, в частности, что они являются наиболее частой причиной скрытых гастроинтестинальных кровотечений [13]. До недавнего времени каких-либо перспективных препаратов для лечения НПВП-энтеропатий не было, поскольку точные механизмы НПВП-индуцированного повреждения кишечника не были ясны. Однако последние экспериментальные и клинические исследования с применением видеокапсульной эндоскопии позволили более детально изучить данную проблему и выделить ряд лекарственных препаратов, перспективных для профилактики и лечения НПВП-энтеропатий (табл. 1, 2) [21].

### Ингибиторы протонной помпы

Как уже было сказано, пока до конца не ясно, каким образом НПВП повреждают средние отделы ЖКТ. Хотя нет доказательств того, что желудочная кислота играет патогенетическую роль в развитии НПВП-энтеропатий, некоторые фармацевтические компании разработали новые комбинированные препараты, содержащие НПВП (напроксен, ацетилсалициловая кислота или ибупрофен) и ингибиторы протонной помпы (ИПП) (омепразол, эзомепразол, лансопразол) или H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы, которые в настоящее время уже закончили клинические испытания и одобрены американским агентством Food Drug Administration (FDA) [1, 24, 33, 39, 43]. К сожалению, новые комбинированные препараты демонстрируют эффективность лишь в отношении профилактики развития НПВП-гастропатий, но не НПВП-энтеропатий. Более того, появляется все больше данных о том, что совместное длительное применение ИПП и НПВП или ацетилсалициловой кислоты может способствовать развитию НПВП-энтеропатий, поскольку при этом повышается риск внутрибрюшных инфекций, включая синдром избыточного бактериального роста, спонтанный бактериальный перитонит и псевдомембранозный колит [4, 14]. Кроме того, длительный прием ИПП ухудшает течение атрофического гастрита тела желудка и мо-

Таблица 1. **Возможные патофизиологические механизмы НПВП-индуцированных повреждений тонкой кишки и их предупреждение**

Причина повреждения	Протективные агенты	Преимущества	Недостатки
Ингибирование ЦОГ	Ингибиторы ЦОГ-2	Профилактика осложнений со стороны верхних и средних отделов ЖКТ по сравнению с комбинацией неселективных НПВП и ИПП	При приеме более 3 мес преимущества исчезают
Снижение синтеза простагландинов	Простагландины	Профилактический эффект показан в исследованиях с использованием видеокапсульной эндоскопии	Низкий комплаенс вследствие значимых побочных эффектов
Грамотригативные бактерии	Антимикробные средства	Роль бактерий в патогенезе НПВП-энтеропатий показана в экспериментальных работах	Отсутствуют хорошо спланированные клинические исследования
Желчь	Фосфатидилхолин-НПВП	Цитотоксическое действие НПВП в сочетании с желчью/желчными кислотами в доклинических исследованиях	Отсутствуют хорошо спланированные клинические исследования
Дисбиоз	Пробиотики	Положительные результаты доклинических и клинических исследований	Не определены оптимальные дозы отдельных штаммов

Таблица 2. **Клинические исследования протективных агентов при НПВП-энтеропатиях с использованием видеокапсульной эндоскопии**

Источник	Протективный агент	НПВП	Период наблюдения
J. L. Goldstein и соавт. (2005) [5]	Целекоксиб	Напроксен	2 нед
S. Fujimori и соавт. (2009) [7]	Мизопростол	Диклофенак	2 нед
T. Watanabe и соавт. (2008) [42]	Мизопростол	Ацетилсалициловая кислота (низкие дозы)	8 нед
Y. Niwa и соавт. (2008) [31]	Ребамипид	Диклофенак	1 нед
S. Fujimori и соавт. (2011) [9]	Ребамипид	Диклофенак	2 нед
K. Mizukami и соавт. (2011) [28]	Ребамипид	Ацетилсалициловая кислота (низкие дозы)	4 нед
Y. Niwa и соавт. (2009) [30]	Геранилгеранил-ацетат	Диклофенак	1 нед
H. Endo и соавт. (2011) [3]	<i>Lactobacillus casei</i>	Ацетилсалициловая кислота + омепразол	3 мес

жет вызвать тонкокишечную мальабсорбцию некоторых витаминов, минералов и нутриентов, способствуя развитию остеопении, остеопороза и даже переломов костей [10, 35]. По последним данным, прием ИПП может усиливать НПВП-индуцированное повреждение тонкой кишки, в частности путем повреждения тонкокишечной микрофлоры [40]. Необходимо изучение потенциальной эффективности пребиотиков и пробиотиков в частности представителей рода *Lactobacillus* [40]. В отличие от ИПП, такой антагонист протонной помпы, как ревапразан, в исследованиях на животных не усиливал инметацин-индуцированное тонкокишечное повреждение, хотя его патофизиологические эффекты пока остаются неясными [23].

### Ингибиторы циклооксигеназы-2

Одним из возможных механизмов развития НПВП-индуцированной энтеропатии является ухудшение защитных свойств слизистой оболочки кишки вследствие ингибирования циклооксигеназы и недостаточной выработки простагландинов, оказывающих цитопротективное действие. Подобно желудку, селективные ингибиторы ЦОГ-2 демонстрируют менее выраженное повреждающее действие на тонкую кишку, чем неселективные НПВП [15, 34]. В частности, J. L. Goldstein и соавт. показали, что 2-недельное применение селективного ингибитора ЦОГ-2 (целекоксиб) оказывает достоверно меньшее повреждающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки по сравнению с применением не-

селективного НПВП (напроксен) [5]. Наоборот, L. Maiden и соавт. не нашли достоверных различий в частоте развития НПВП-энтеропатий у хронических пользователей неселективных и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [25]. Несмотря на то, что коксибы вызывают меньше гастроинтестинальных изъязвлений и кровотечений, чем неселективные НПВП, они тоже могут вызвать существенные побочные эффекты со стороны ЖКТ. Кроме того, если коксибы для предотвращения неблагоприятных кардиоваскулярных событий принимают вместе с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, их более благоприятные по сравнению с неселективными НПВП эффекты на ЖКТ утрачиваются [16]. Именно кардиоваскулярная токсичность была основной причиной запрета и отзыва с фармакологического рынка такого высокоселективного ингибитора ЦОГ-2, как рофекоксиб (Vioxx). В недавнем большом контролируемом исследовании «Целекоксиб против омепразола с диклофенаком у пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом» (CONDOR) в сравнительном аспекте изучен риск возникновения повреждений вдоль всего ЖКТ [2]. У пациентов, получавших диклофенак с омепразолом, чаще отмечали клинически значимое снижение уровня гемоглобина и гематокрита вследствие диагностированного гастроинтестинального кровотечения, чем у пациентов, получавших целекоксиб (5 доз и более). Это исследование подтвердило, что применение целекоксиба сопровождается менее значимым повреждением тонкой кишки по сравнению с комбинацией неселективного НПВП и ИПП, хотя до сих пор остается неясным, предупреждают ли селективные ингибиторы ЦОГ-2 развитие НПВП-энтеропатии. Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

### Простагландины

Даже в тех случаях, когда синтез простагландинов в слизистой оболочке кишки значительно подавлен, изъязвления и кровотечение возникают далеко не всегда. Тем не менее экзогенно применяемые простагландины способны уменьшить НПВП-индуцированное кишечное повреждение. Так, Vjarnason и соавт. продемонстрировали значительное уменьшение НПВП-индуцированной кишечной проницаемости при применении мизопростола, хотя осталось неясным, приводят ли эти изменения к клиническому улучшению [21]. S. Fujimori и соавт. в своем пилотном исследовании с применением видеокапсульной эндоскопии показали, что лечение мизопростолом сопровож-

дается клинико-эндоскопическим эффектом [7]. В этом исследовании при дополнительном приеме мизопростола было продемонстрировано уменьшение частоты тонкокишечных повреждений, вызванных 2-недельным приемом диклофенака, у ранее здоровых субъектов. T. Watanabe и соавт. изучали терапевтические эффекты мизопростола на повреждение тонкой кишки, индуцированное ацетилсалициловой кислотой, у пациентов с язвами желудка, получавшими перорально низкие дозы ацетилсалициловой кислоты в таблетках с кишечнорастворимым покрытием и ИПП, в течение 8 нед [42]. У всех пациентов в конце лечения при видеокапсульной эндоскопии в тонкой кишке выявлены гиперемия и эрозии. Вместо ИПП всем пациентам был дополнительно на 8 нед назначен мизопростол. При проведении видеокапсульной эндоскопии отмечено существенное уменьшение тонкокишечных повреждений. Таким образом, мизопростол продемонстрировал способность заживлять повреждения тонкой кишки, индуцированные ацетилсалициловой кислотой. К сожалению, применение мизопростола ограничено его хорошо известными побочными гастроинтестинальными эффектами, такими как диарея, абдоминальная боль, диспепсия, тошнота.

### Цитопротективные средства

Ребамипид — цитопротективный препарат, индуцирующий внутриклеточную продукцию простагландинов, улучшающий кровоток, блокирующий повышенную кишечную проницаемость, связывающий свободные радикалы и обладающий противовоспалительными свойствами [11]. Эффективность приема ребамипида изучали в двух проспективных двойных слепых контролируемых исследованиях с применением видеокапсульной эндоскопии у здоровых добровольцев [9, 31]. У пациентов, получавших плацебо, отмечено значительно больше НПВП-индуцированных повреждений слизистой оболочки тонкой кишки по сравнению с пациентами, получавшими ребамипид. В сходном рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом перекрестном исследовании изучали эффекты 4-недельного приема низких доз ацетилсалициловой кислоты на слизистую оболочку тонкой кишки здоровых добровольцев [28]. Длительный прием низких доз индуцировал появление повреждений слизистой оболочки тонкой кишки (по данным видеокапсульной эндоскопии), в то время как применение ребамипида появление таких повреждений предупреждало. Таким образом, ребамипид в настоящее время рассматривают как лекарственное средство, пер-

спективное для предотвращения повреждений тонкой кишки, индуцированных ацетилсалициловой кислотой. К сожалению, достоверность проведенных исследований пока ограничена небольшим количеством больных. Еще один цитопротективный препарат — геранилгеранилацетат (известный также как тепренон) в небольшом клиническом исследовании с применением видеокапсульной эндоскопии также продемонстрировал протективную эффективность в отношении развития диклофенак-индуцированных повреждений тонкой кишки [30].

### Антибактериальные препараты

По последним данным, в патогенезе НПВП-энтеропатий важную роль могут играть грамотрицательные бактерии [37]. В исследованиях на экспериментальных животных показано, что применение НПВП приводит к глубоким изменениям со стороны кишечной микробиоты, сопровождающимся развитием изъязвлений тонкой кишки. Назначение антибиотиков широкого спектра действия уменьшало выраженность НПВП-энтеропатий, а у экспериментальных стерильных крыс и мышей НПВП-энтеропатии вообще не развивались [21]. В то же время показано, что стерильные мыши становились чувствительными к НПВП-индуцированному повреждению тонкой кишки после колонизации их кишечника *Escherichia coli* или *Eubacterium limosum*, но не *Lactobacillus acidophilus*. Установлено, что НПВП способны проникать в слизистую оболочку кишки и активировать Toll-like-рецепторы, которые также активируются липополисахаридами грамотрицательных бактерий [41]. Как известно, Toll-like-рецепторы, стимулируя воспалительный ответ, играют ключевую роль в появлении интестинальных повреждений.

Предполагают, что потенциально эффективным препаратом для предотвращения НПВП-индуцированных повреждений тонкой кишки, уменьшающим кишечную проницаемость и воспаление, может быть метронидазол [21].

### Новые комбинированные препараты

Важную роль в патогенезе НПВП-энтеропатий, предположительно, может играть желчь [37]. Перевязка общего желчного протока с целью предупреждения энтерогепатической рециркуляции НПВП предупреждает развитие повреждений тонкой кишки. Хотя НПВП самостоятельно способны повреждать эпителиальные клетки кишечника, при их комбинации с желчью разрушение защитного липидного бислоя эпителиальных клеток и другие повреждающие эффек-

фекты НПВП значительно усиливаются [44]. Такое цитотоксическое действие НПВП в комбинации с желчью или синтетическими желчными кислотами может быть предотвращено путем применения фосфатидилхолина (ФХ) [19]. Комбинированный препарат ФХ-НПВП разработан компанией PLxPharma (Houston, TX, США) [19, 20]. В одном исследовании на экспериментальных животных было показано, что ФХ-индометацин не индуцировал тонкокишечное повреждение [23]. Предполагается, что сурфактант, содержащий фосфолипиды, формирует на поверхности слизистой оболочки водоотталкивающий гидрофобный слой, препятствующий проникновению кислоты, желчи и других раздражителей [20]. Изначальное совместное применение НПВП с экзогенным ФХ способно предотвратить увлажнение поверхности слизистой оболочки кишки и защитить ее от повреждающих побочных эффектов НПВП [20]. Расширенные исследования на животных продемонстрировали, что ФХ-НПВП снижают риск развития гастроинтестинальных эрозий и изъязвлений, в то время как фармакологическая активность и биодоступность самих НПВП сохраняется. В одном клиническом исследовании ФХ-ибупрофен продемонстрировал свою эффективность при остеоартрите у пожилых больных, которые обычно более чувствительны к НПВП-гастро- и дуоденопатиям, при этом профиль гастроинтестинальной безопасности был значительно лучше, чем при монотерапии ибупрофеном [18] (табл. 3).

Другой попыткой улучшить гастроинтестинальную толерантность НПВП является разработка новых соединений, содержащих комбинацию НПВП и оксида азота (NO) или сульфида водорода (H<sub>2</sub>S) [22, 36]. NO может оказывать протективные эффекты в отношении слизистой оболочки ЖКТ, поддерживая нарушенные в результате приема НПВП защитные механизмы, в частности кровотока в слизистой оболочке, а также секрецию слизи и бикарбонатов [36, 38]. Кроме того, NO уменьшает нейтрофильно-эндотелиальную адгезию, играющую важную роль в НПВП-индуцированном повреждении слизистой оболочки. Установление протективных свойств NO привело к появлению нового класса препаратов — ЦОГ-ингибирующих донаторов NO (ЦОГИД NO). В исследованиях на животных ЦОГИД NO повышали уровень нитритов и нитратов в плазме крови, что выражалось в значительном уменьшении гастродуоденальных и тонкокишечных повреждений [38, 39]. В то время как NO может оказывать как провоспалительные, так и противовоспалительные эффек-



Таблица 3. Новые комбинированные препараты для предупреждения НПВП-энтеропатий

Препарат	Комбинация	Преимущества	Стадия исследования
ИПП	Эзомепразол + напроксен Эзомепразол + аспирин Лансопразол + напроксен	Протективное действие при НПВП-гастропатии	Одобрено FDA
H <sub>2</sub> -гистамино-блокаторы	Фамотидин + ибупрофен	Протективное действие при НПВП-гастропатии	Одобрено FDA
NO	NO-высвобождающий напроксен	Улучшение кардиоваскулярной токсичности	Доклинические исследования
H <sub>2</sub> S	H <sub>2</sub> S-высвобождающий напроксен	Улучшение кардиоваскулярной токсичности	Доклинические исследования
Фосфатидил-холин	Фосфатидилхолин-ибупрофен Фосфатидилхолин-аспирин	Протективное действие при НПВП-энтеропатии в экспериментальных исследованиях	Клинические исследования
Диметил-сульфоксид	Диклофенак – диметилсульфоксид	Дермальное применение	Одобрено FDA

ты, ЦОГИД NO предназначены для усиления противовоспалительной активности. К сожалению, до настоящего времени не ясно, могут ли ЦОГИД NO улучшать общую гастроинтестинальную переносимость НПВП.

H<sub>2</sub>S является эндогенным газом-медиатором, который подавляет прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию и ингибирует синтез провоспалительных цитокинов. Установлено, что донаторы H<sub>2</sub>S могут повышать резистентность желудочной слизистой оболочки к повреждению и ускорять заживление язв. Предполагают, что НПВП, способные модифицировать высвобождение H<sub>2</sub>S, будут уменьшать их токсичность. H<sub>2</sub>S-высвобождающие НПВП, включая дериваты напроксена, ацетилсалициловой кислоты и индометацина, уже синтезированы и продемонстрировали более высокую эффективность и более низкую токсичность по сравнению с соответствующими базисными НПВП [36]. Пока не ясно, могут ли H<sub>2</sub>S-высвобождающие НПВП также улучшать их переносимость и уменьшать повреждающее действие на средние отделы ЖКТ.

### Пробиотики

В нескольких исследованиях изучены роль и эффективность пробиотиков при индометацин-энтеропатии и энтеропатии, индуцированной ацетилсалициловой кислотой, *in vitro* и на животных моделях [3, 29]. Полученные результаты пока не сопоставимы. Протективные эффекты пробиотиков изучали в нескольких двойных слепых перекрестных плацебоконтролируемых исследованиях. В одном исследовании применение *Lactobacillus casei* сопровождалось уменьшением тонкокишечных повреждений (по данным видео-

капсульной эндоскопии) у больных, получавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [3]. Тем не менее, доказательств протективной роли пробиотиков при НПВП-энтеропатиях еще недостаточно. Для уточнения протективной роли пробиотиков необходимы хорошо спланированные исследования разных их штаммов, оптимальных дозировок и продолжительности применения.

Таким образом, НПВП-энтеропатии являются частым осложнением терапии — до двух третей случаев НПВП-индуцированных повреждений ЖКТ и до 40 % всех тяжелых гастроинтестинальных осложнений НПВП-терапии. Частота этих осложнений возрастает на фоне уменьшения числа НПВП-гастропатий. НПВП-индуцированные повреждения тонкой кишки редко приводят к таким серьезным клиническим исходам, как перфорации, кишечная обструкция и кровотечения. Пока неясно, каким образом можно предупреждать развитие таких НПВП-индуцированных повреждений тонкой кишки, как эрозии, геморрагии или очаговая атрофия слизистой оболочки. Хотя проводить профилактику НПВП-энтеропатий у первичных пользователей НПВП обычно не рекомендуется, она необходима у лиц, уже имевших клинически значимые НПВП-индуцированные повреждения тонкой кишки в анамнезе. Потенциальную эффективность при НПВП-энтеропатиях демонстрируют селективные ингибиторы ЦОГ-2, дериваты простагландинов, цитопротекторы, ФХ-НПВП и пробиотики. Перспективным является разработка новых комбинированных НПВП с улучшенной переносимостью со стороны верхних и средних отделов ЖКТ и незначительной кардиоваскулярной токсичностью.

## Список літератури

- Arakawa T, Watanabe T, Tanigawa T. et al. Small intestinal injury caused by NSAIDs/aspirin: finding new from old // *Curr. Med. Chem.* — 2012. — Vol. 19, N 1. — P. 77–81.
- Chan F.K.L., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376, N9736. — P. 173–179.
- Endo H., Higurashi T., Hosono K. et al. Efficacy of Lactobacillus casei treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46, N 7. — P. 894–905.
- Goel G.A., Deshpande A., Lopez R. et al. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10, N 4. — P. 422–427.
- 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. — Vol. 3, N 2. — P. 133–141.
- Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F., Qureshi W.A. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — N 3. — P. 55–59.
- 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. — Vol. 69, N 7. — P. 1339–1346.
- Fujimori S., Gudis K., Takahashi Y. et al. Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 40, N 6. — P. 504–510.
- Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K. et al. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46, N 1. — P. 57–64.
- Hagiwara T., Mukaiho K., Nakayama T. et al. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori* // *Gut.* — 2011. — Vol. 60, N 5. — P. 624–630.
- Higuchi K., Umegaki E., Watanabe T. et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury // *J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44, N 9. — P. 879–888.
- Kamil R., Geier M.S., Butler R.N., Howarth G.S. Lactobacillus rhamnosus GG exacerbates intestinal ulceration in a model of indomethacin-induced enteropathy // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52, N 5. — P. 1247–1252.
- Keum B., Chun H.J. Capsule endoscopy and double balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding: which is better? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, N 5. — P. 794–795.
- Kim J.W., Lee K.L., Jeong J.B. et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of Clostridium-difficile-associated diarrhea // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, N 28. — P. 3573–3577.
- Laine L., Curtis S.P., Langman M. et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135, N 5. — P. 1517–1525.
- Laine L., Maller E.S., Yu C. et al. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127, N 2. — P. 395–402.
- Lanas A., Sope F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* — 2009. — Vol. 38, N 2. — P. 333–352.
- Lanza F.L., Marathi U.K., Anand B.S., Lichtenberger L.M. Clinical trial: comparison of ibuprofen-phosphatidylcholine and ibuprofen on the gastrointestinal safety and analgesic efficacy in osteoarthritic patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28, N 4. — P. 431–442.
- Lichtenberger L.M., Barron M., Marathi U. Association of phosphatidylcholine and NSAIDs as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity // *Drugs of Today.* — 2009. — Vol. 45, N 12. — P. 877–890.
- Lichtenberger L.M., Zhou Y., Jayaraman V. et al. Insight into NSAID-induced membrane alterations, pathogenesis and therapeutics: characterization of interaction of NSAIDs with phosphatidylcholine // *Biochimica et Biophysica Acta.* — 2012. — Vol. 1821, N 7. — P. 994–1002.
- Lim Y.J., Chun H.J. Recent advances in NSAIDs-induced enteropathy therapeutics: new options, new challenges // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2013. — Article ID 761060.
- Lim Y.J., Lee J.S., Ku Y.S., Hahm K.B. Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 24, N 7. — P. 1169–1178.
- Lim Y.J., Phan T.M., Dial E.J. et al. In vitro and in vivo protection against indomethacin-induced small intestinal injury by proton pump inhibitors, acid pump antagonists, or indomethacin-phosphatidylcholine // *Digestion.* — 2012. — Vol. 86, N 2. — P. 171–177.
- Lim Y.J., Yang C.H. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy // *Clin. Endosc.* — 2012. — Vol. 45, N 2. — P. 138–144.
- Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy // *J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44, N 19. — P. 64–71.
- 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 endoscopy study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, N 9. — P. 1040–1045.
- Matsumoto T., Kudo T., Esaki M. et al. Prevalence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43, N 4. — P. 490–496.
- Mizukami K., Murakami K., Abe T. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17, N 46. — P. 5117–5122.
- Montalto M., Gallo A., Curigliano V. et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy—a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32, N 2. — P. 209–214.
- Niwa Y., Nakamura M., Miyahara R. et al. Geranylgeranylacetone protects against diclofenac-induced gastric and small intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective randomized placebo-controlled double-blind cross-over study // *Digestion.* — 2009. — Vol. 80, N 4. — P. 260–266.
- Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study // *J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43, N 4. — P. 270–276.
- Park S.C., Chun H.J., Kang C.D., Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17, N 42. — P. 4647–4653.
- Scarpignato C., Hunt R.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* — 2010. — Vol. 39, N 3. — P. 433–464.
- Takeuchi K., Tanaka A., Kato S. et al. Roles of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage // *Clinica Chimica Acta.* — 2010. — Vol. 411, N 7–8. — P. 459–466.
- Targownik L.E., Leslie W.D., Davison K.S. et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian multicentre osteoporosis study (CaMos) // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107, N 9. — P. 1361–1369.
- Wallace J.L. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs // *Trends in Pharmacological Sciences.* — 2007. — Vol. 28, N 10. — P. 501–505.
- Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies // *Br. J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 165, N 1. — P. 67–74.

38. Wallace J.L., Del Soldato P. The therapeutic potential of NO-NSAIDs // *Fund. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 17, N 1. — P. 11–20.
39. Wallace J.L., Ferraz J.G.P. New pharmacologic therapies in gastrointestinal disease // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* — 2010. — Vol. 39, N 3. — P. 709–720.
40. Wallace J.L., Syer S., Denou E. et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141, N 4. — P. 1314–1322.
41. 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. — Vol. 57, N 2. — P. 181–187.
42. Watanabe T., Sugimori S., Kameda N. et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6, N 11. — P. 1279–1282.
43. 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. — Vol. 61, N 3. — P. 287–294.
44. Zhou Y., Dial E.J., Doyen R., Lichtenberger L.M. Effect of indomethacin on bile acid-phospholipid interactions: implication for small intestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Am. J. Physiol. — Gastrointest. Liver Physiol.* — 2010. — Vol. 298, N 5. — P. G722–G731.
45. Zuccaro G. Epidemiology of lower gastrointestinal bleeding // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 22, N 2. — P. 225–232.

С. М. Ткач<sup>1</sup>, Г. П. Балабанцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського, Сімферополь

## Сучасні підходи до лікування НПЗП-ентеропатій

Представлено сучасні підходи до лікування уражень тонкої кишки, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Розглянуто нові стратегії профілактики та лікування НПЗП-ентеропатій, такі як застосування інгібіторів протонної помпи, інгібіторів циклооксигенази-2, простагландинів та їх синтетичних аналогів, цитопротекторів, антибактеріальних засобів і пробіотиків, нових комбінованих препаратів НПЗП з фосфатидилхоліном, оксидом азоту та сульфідом водню.

**Ключові слова:** шлунково-кишковий тракт, нестероїдні протизапальні препарати, НПЗП-ентеропатії, лікування.

S. M. Tkach<sup>1</sup>, G. P. Balabanceva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky, Simferopol

## Up-to-date approaches to the treatment of NSAIDs-induced enteropathy

The authors present the up-to-date approaches to the treatment of NSAIDs-induced injuries of small intestine are presented. Recently developed tactics for the prevention and treatment of NSAIDs-induced enteropathy have been considered, in particular the use of proton pump inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, prostaglandins and their synthetic analogues, cytoprotectors, antibacterial agents and probiotics, new combined preparations of NSAIDs with phosphatidylcholines, nitric oxide and hydrogen sulfide.

**Key words:** digestive tract, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs-induced enteropathy, treatment.

### Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.  
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 8 грудня 2013 р.