

Дифференцированные патогенетические подходы к профилактике НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны и тонкой кишки

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

Ключевые слова:

нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии, стратегии профилактики.

Способность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) вызывать желудочные кровотечения впервые описана Douthwaite и Lintott еще в 1938 г. [2]. За время, прошедшее с тех пор, побочные эффекты (ПЭ) НПВП на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) хорошо изучены и детализированы. Общеизвестно, что гастроинтестинальная токсичность НПВП является главным фактором, ограничивающим их широчайшее применение при воспалительных состояниях [35]. Несмотря на попытки создания новых препаратов, более «щадящих» слизистую оболочку (СО), изъязвления и кровотечения, индуцированные приемом НПВП, по-прежнему остаются одной из главных клинических проблем [24, 27]. Например, в проспективном анализе лекарственных ПЭ, приведших к госпитализации более 18 000 пациентов в Великобритании, НПВП были основным классом лекарств, вызывающих ПЭ (у 30 % больных), а НПВП-индуцированные язвы и кровотечения обусловили 61 % смертей, связанных с ПЭ лекарств [26].

Патогенез НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны (НПВП-гастропатии) активно изучался на протяжении нескольких последних десятилетий. В частности, установлена важнейшая роль подавления синтеза простагландинов (ПГ) в СО в индукции образования язв желудка [35]. Кроме того, достигнуты впечатляющие результаты в лечении и превенции НПВП-индуцированных повреждений гастродуоденальной зоны с помощью блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2 -ГБ) и ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые стали краеугольным камнем профилактики и лечения НПВП-



**С.М. Ткач¹,
А.П. Балабанцева²**

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

² Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, Симферополь

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ткач Сергій Михайлович
д. мед. н., проф.

01030, м. Київ,
бульв. Т. Шевченка, 17
E-mail: tkachsergio@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції
19 грудня 2014 р.

гастропатий. На фармацевтический рынок вышли новые комбинированные препараты, содержащие в одной таблетке ингибиторы желудочной секреции (H_2 -ГБ или ИПП) и НПВП.

Исследования секционного материала, проведенные Vjagnason и соавт. в начале 1990-х годов, впервые показали, что применение НПВП также сопровождается значительным повреждением более дистальных отделов тонкой кишки (ниже связки Трейтца) [39]. Поскольку эти отделы тонкой кишки долгое время были недоступными для диагностики повреждений с помощью обычной гастродуоденоскопии, наличие НПВП-энтеропатий в большинстве клинических исследований либо недооценивалось, либо попросту игнорировалось, тем более что простых и надежных суррогатных маркеров диагностики тонкокишечного повреждения было недостаточно. Однако внедрение в клиническую практику видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) и новых видов энтероскопии (двухбаллонная и спиральная энтероскопия) позволило установить высокую частоту развития НПВП-энтеропатий (55–75 %) у здоровых добровольцев, принимающих в течение 2-х недель НПВП и ИПП [7–9, 23]. После этих исследований представления об относительно низком риске интестинального повреждения при краткосрочном применении НПВП даже в сочетании с «гастропротективными» препаратами были пересмотрены. Воспроизводимость развития НПВП-энтеропатий у экспериментальных животных и их сходство с клиническими проявлениями у человека позволило глубже изучить и понять патогенез развития НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки.

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

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

Патогенез гастродуоденального повреждения. Способность различных НПВП вызывать гастродуоденальное повреждение очень хорошо коррелирует с их способностью ингибировать синтез ПГ в СО гастродуоденальной зоны [35]. В то время как большинство ПГ, синтезируемых здоровой СО желудка, происходят из циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), имеется множество доказательств того, что ЦОГ-2-производные ПГ тоже играют ключевую роль как в защите гастродуоденальной СО, так и в заживлении повреждений СО по всему ЖКТ [39]. Когда СО гастродуоденальной зоны воспалена, экспрессия ЦОГ-2 значительно усиливается и вклад ЦОГ-2-производных эйкозаноидов в защиту СО значительно увеличивается [31]. НПВП, селективно ингибирующие ЦОГ-1 или ЦОГ-2, вызывают меньше гастродуоденальных повреждений, чем НПВП, ингибирующие оба энзима [35, 39]. Поэтому прием ингибиторов ЦОГ-2 уменьшает риск развития гастродуоденальных повреждений, хотя полностью их не устраняет [15, 18]. К сожалению, это преимущество теряется, когда эти НПВП принимаются совместно даже с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК), применяющейся для уменьшения риска развития серьезных сердечно-сосудистых ПЭ, свойственных селективным ингибиторам ЦОГ-2 [14, 16].

Как уже указывалось выше, подавление синтеза ПГ в СО является одним из ключевых моментов, способствующих развитию ее повреждений. Установлено, что ПГ усиливают или стимулируют многие аспекты защиты СО [35]. В частности, они стимулируют секрецию слизи и бикарбонатов эпителиальными клетками, что защищает эти клетки от повреждений вследствие агрессивного воздействия кислоты и пепсина, а также способствует восстановлению поврежденного эпителия. Основные ПГ, синтезируемые гастродуоденальной СО (PGE_2 и PGI_2), являются потенциальными вазодилататорами, усиливающими кровоток в СО, когда барьерная эпителиальная функция нарушена. Усиленный кровоток помогает нейтрализовать обратную диффузию ионов водорода и выработку кислоты, а также растворять и удалять потенциально токсические субстанции, поступающие в субэпителиальное пространство. Поддержание кровотока в СО во время повреждения эпителия необходимо для быстрого восстановления и заживления поверхностных повреждений ткани, пока они не распространились на более глубокие слои слизистой. Кроме того, ПГ также играют ключевую роль в индукции заживления язв, образующихся вследствие первичного подавления синтеза ЦОГ-1-производных ПГ и снижения кровотока

в СО желудка, отмечающегося сразу после применения НПВП. Супрессия синтеза ПГ также сопровождается прилипанием нейтрофилов к сосудистому эпителию микроциркуляторного русла СО, что тоже способствует ее повреждению. Эти эффекты возникают на самых ранних стадиях патогенеза повреждений СО и являются следствием ингибиции активности ЦОГ-2, а воздействие на этот фактор способствует превенции повреждения СО [39]. Усиленная лейкоцитарно-эндотелиальная адгезия связана с нарушением регуляции молекулярной экспрессии факторов эндотелиальной (межклеточная адгезия молекул-1, Р-селектин) и лейкоцитарной (CD11/18) адгезии, которая частично возникает в ответ на усиленное высвобождение лейкотриена В₄ и фактора некроза опухоли α (TNF-α) [3, 32].

Поскольку подавление синтеза ПГ в СО гастродуоденальной зоны рассматривается как важнейший патогенетический механизм развития ее повреждений, они могут быть предупреждены путем введения экзогенных ПГ или других медиаторов защиты СО, таких как оксид азота (NO) или сульфид водорода (H₂S) [4, 5, 11, 33, 34, 37]. И оксид азота, и сульфид водорода являются потенциальными ингибиторами адгезии лейкоцитов на сосудистом эндотелии, в связи с чем они также могут рассматриваться как агенты, уменьшающие или предотвращающие НПВП-индуцированные гастродуоденальные повреждения [36]. Поскольку эти биологические вещества также являются вазодилататорами, они способны предотвращать уменьшение кровотока в СО, которое обычно сопровождает применение НПВП.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают меньше гастродуоденальных повреждений и кровотечений, чем неселективные НПВП, поскольку они не ингибируют агрегацию тромбоцитов. К сожалению, как уже указывалось выше, преимущество ингибиторов ЦОГ-2 теряется, когда для снижения риска тромботических осложнений они применяются совместно с низкими дозами АСК [16]. В связи с этим межлекарственные взаимодействия между АСК, применяемой с антитромбоцитарной целью, и селективными ингибиторами ЦОГ-2 вызывают большой интерес. Установлено, что АСК необратимо ацетирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, препятствуя конверсии арахидоновой кислоты в ПГН₂. Тем не менее, ацетилованная ЦОГ-2 еще способна метаболизировать арахидоновую кислоту в 15(R)-гидроксиэпитетраеновую кислоту, которая посредством 5-липоксигеназы может превращаться в 15(R)-эпи-липоксин А₄ и его эпи-

мер — липоксин А₄, являющийся потенциальной противовоспалительной субстанцией, подавляющей адгезию нейтрофилов на сосудистом эндотелии [29, 31]. Более того, липоксин А₄ оказывает потенциальные защитные эффекты на СО желудка. Когда ингибиторы ЦОГ-2 применяются вместе с АСК, конверсия арахидоновой кислоты в 15(R)-гидроксиэпитетраеновую кислоту и дальнейшая продукция гастропротективного 15(R)-эпи-липоксина А₄ блокируется [3, 4, 31]. Следствием этого является развитие более выраженных повреждений СО желудка, чем при отдельном применении АСК или ингибиторов ЦОГ-2.

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

Эффективность Н₂-ГБ и ИПП в уменьшении частоты развития НПВП-гастропатий убедительно свидетельствует также о ключевой роли кислоты в патогенезе этих повреждений. Когда защита СО вследствие подавления синтеза ПГ ослабевает, слизистая желудка менее способна противостоять повреждающим эффектам кислоты. В участках поверхностного повреждения СО при участии слизи и коагулируемых протеинов образуется область с повышенным рН, так называемая «мукоидная шапочка», способствующая восстановлению эпителия. Однако если кровотока в СО значительно уменьшается (вследствие воздействия НПВП или вазоконстрикции), рН в пределах «мукоидной шапочки» быстро падает, поскольку кислота проникает в более глубокие слои слизистой, способствуя развитию язв и кровотечений [39]. Возникновению последних способствует также то, что при интрагастральном рН ниже 4,0 тромбоциты становятся неспособными к агрегации.

Патогенез тонкокишечного повреждения

Патогенез НПВП-энтеропатий существенно отличается от патогенеза НПВП-гастропатий [38, 39]. Его также значительно труднее изучать

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

Критической особенностью некоторых НПВП индуцировать значительное повреждение слизистой и появление изъязвлений является их способность повторно всасываться в подвздошной кишке и в последующем вновь возвращаться в двенадцатиперстную кишку посредством энтерогепатической циркуляции. НПВП, не подверженные энтерогепатической циркуляции, значительного повреждения кишечника в экспериментах на животных моделях не вызывали, что было подтверждено при перевязке желчного протока. Установлено, что НПВП сами по себе способны непосредственно вызывать повреждение интестинальных эпителиальных клеток, причем эти повреждающие эффекты усиливаются, когда НПВП воздействуют на слизистую совместно с желчью [30, 42]. Основным механизмом НПВП-индуцированного эпителиального повреждения считается разобщение окислительного фосфорилирования, которое приводит к разрыву липидного бислоя эпителиальных клеток. В то время как адгезия лейкоцитов на сосудистой эндотелии является критическим моментом в патогенезе НПВП-гастропатий, она не наблюдается в кишечнике, хотя нейтрофильная инфильтрация и вносит свой негативный вклад в повреждение ткани, когда процесс ulcerogenesis уже стартовал.

Имеются также доказательства негативного вклада TNF- α в развитие НПВП-энтеропатий, хотя его эффекты не зависят от индукции лейкоцитарной адгезии на сосудистой эндотелии.

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

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

Профилактические стратегии при НПВП-индуцированном гастродуоденальном повреждении

Большинство пациентов, длительно получающих НПВП, должны также дополнительно принимать ИПП или H₂-ГБ. Имеется большое число доказательств того, что ИПП способны значительно уменьшать частоту и тяжесть НПВП-гастропатий, а также ускорять их заживление

[27, 28]. Применение ИПП с целью защиты желудка и двенадцатиперстной кишки от НПВП-индуцированного повреждения постоянно увеличивается, чему способствует широкое распространение безрецептурных ИПП и появление на рынке новых комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетке НПВП и ИПП или H_2 -ГБ.

К сожалению, хроническое подавление желудочной секреции с помощью ИПП может ассоциироваться с существенным числом неблагоприятных эффектов, включая развитие избыточного бактериального роста в тонкой кишке [22, 41]. Применение ИПП также ассоциируется с повышенным риском различных инфекций, наиболее значимой среди которых является *Clostridium difficile*, а также с ухудшением всасывания кальция, железа, магния и витамина B_{12} , способствующих развитию переломов костей вследствие повышения риска остеопороза [13, 25]. Как уже упоминалось выше, недавние исследования на животных показали, что ИПП-индуцированные изменения кишечной микрофлоры могут значительно ухудшать течение НПВП-энтеропатий [38].

Как известно, такие аналоги ПГЕ₁, как мизопростол, уменьшают частоту развития гастродуоденальных язв у хронических пользователей НПВП [35]. К сожалению, высокая частота побочных эффектов, в первую очередь плохо контролируемой диареи, ограничивают его широкое применение. Определенные надежды были связаны с разработкой предшественников НПВП (пролекарств), которые, как ожидалось, при прохождении через желудок не ингибируют синтез ПГ и не вызывают изъязвлений. К сожалению, клинические исследования показали, что частота язв и кровотечений при применении НПВП-пролекарств существенно по сравнению с традиционными НПВП не снижается.

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

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

НО-высвобождающие НПВП интенсивно изучаются уже на протяжении нескольких лет, а один из этих препаратов (НО-высвобождающий напроксен) уже изучен в клинических исследованиях. Пока этот препарат официально не одобрен, поскольку до конца не установлены его преимущества в отношении гастродуоденальной токсичности по сравнению с обычным напроксеном. Сейчас также разрабатываются дериваты НПВП, высвобождающие H_2S , которые в экспериментальных исследованиях на животных демонстрировали противовоспалительные свойства, но не вызывали гастроинтестинальное повреждение [4, 5, 11, 33, 34, 37].

Превентивные стратегии при НПВП-индуцированной энтеропатии

В настоящее время не существует специально разработанных и одобренных стратегий предупреждения развития НПВП-индуцированных энтеропатий. Как уже упоминалось выше, ИПП или H_2 -ГБ, часто назначаемые совместно с НПВП, способны эффективно снижать только частоту повреждений желудка и проксимальной части двенадцатиперстной кишки. К сожалению, в 4 исследованиях с применением ВКЭ было показано, что у лиц даже с низким риском НПВП-гастродуоденопатий при совместном применении НПВП и ИПП повреждения тонкой кишки выявлялись в 55–75 % всех случаев [7–9, 23]. Более того, недавние исследования на грызунах предположили, что прием ИПП способен ухудшать течение НПВП-энтеропатий в большей степени, чем оказывать протективные эффекты. У крыс, получавших ИПП (омепразол или лансопразол), при лечении НПВП (напроксен или целекоксиб) развивались более выраженные изъязвления кишки и кровотечения, чем у крыс, получавших только НПВП [38]. Прием ИПП не влиял на плазменный уровень

НПВП и их билиарную экскрецию, а также не вызывал воспаления или повреждения СО. Тем не менее применение ИПП сопровождалось значительным повреждением кишечной микрофлоры. При этом наряду со значительным увеличением количества грамотригативных бактерий в тонкой кишке отмечалось значительное снижение числа *Actinobacteria*. После восстановления уровня *Actinobacteria* путем введения селективно культивированной микрофлоры от здоровых крыс резистентность СО к НПВП-индуцированному повреждению тонкой кишки также восстанавливалась. Таким образом, проведенные исследования позволили предположить, что нарушения кишечной микробиоты в значительной степени ответственны за ИПП-индуцированное повышение чувствительности к тонкокишечному повреждению. В дальнейшем эта гипотеза была подтверждена в исследованиях на стерильных мышях. Для этого содержимое тонкой кишки грызунов, получавших НПВП или ИПП, пероральным путем переносилось в ЖКТ двух групп стерильных мышей, которые впоследствии получали НПВП. Оказалось, что у особей с микрофлорой от мышей, получавших ранее ИПП, развивалось значительно больше тонкокишечных повреждений, чем у особей с микрофлорой от мышей, получавших НПВП [21].

Как и в случае НПВП-гастропатий, мизопростол для превенции НПВП-энтеропатий широко не применяется, поскольку еще недостаточно данных в пользу его применения по этим показаниям. Vjarnason и соавт. еще в 1989 г. продемонстрировали значительное уменьшение НПВП-индуцированной кишечной проницаемости при применении мизопростола, но трансформируются ли эти эффекты в клинические преимущества, до сих пор неясно. Fujimoto и соавт. по результатам небольшого пилотного исследования сообщали о преимуществах лечения НПВП-энтеропатий мизопростолом, подтвержденных при ВКЭ [6].

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

Поскольку в патогенезе НПВП-энтеропатий важное значение имеют грамотригативные бактерии, продолжаются исследования эффективности различных антибактериальных средств [19,

41]. В частности, показано, что назначение антибиотиков широкого спектра действия уменьшало выраженность НПВП-энтеропатий, а у экспериментальных стерильных крыс и мышей НПВП-энтеропатии вообще не развивались [17]. В то же время было также показано, что стерильные мыши становились чувствительными к НПВП-индуцированному повреждению тонкой кишки после колонизации их кишечника *Escherichia coli* или *Eubacterium limosum*, но не *Lactobacillus acidophilus* [39]. Предполагается также, что потенциально эффективным препаратом для предотвращения НПВП-индуцированных повреждений тонкой кишки, уменьшающим кишечную проницаемость и воспаление, может быть метронидазол [17, 41].

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

Выводы

В заключение следует еще раз напомнить, что механизмы, лежащие в основе НПВП-индуцированного повреждения желудка и проксимальной части двенадцатиперстной кишки, хорошо изучены и в основном расшифрованы. В большинстве случаев эти повреждения могут быть предупреждены или существенно уменьшены путем угнетения желудочной секреции (чаще всего — путем применения ингибиторов протонной помпы). В противоположность этому патогенез НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки ввиду своей сложности изучен намного хуже и до конца еще не понят. На сегодняшний день имеются доказательства того, что важный вклад в развитие НПВП-энтеропатий вносят кишечные бактерии, желчь и энтерогапатическая рециркуляция нестероидных противовоспалительных препаратов. В отличие от НПВП-гастропатий, не имеется доказательств того, что подавление желудочной секреции способно уменьшать частоту и выраженность НПВП-энтеропатий. Наоборот, эксперимен-

тальные исследования свидетельствуют о том, что совместный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов протонной помпы, вызывая выраженные нарушения со стороны кишечной микробиоты, может усугублять развитие и течение НПВП-энтеро-

патий. Таким образом, поскольку патогенетические механизмы развития НПВП-индуцированных поражений гастродуоденальной зоны и тонкой кишки существенно отличаются, при этой патологии должны применяться различные превентивные и терапевтические стратегии.

Список литературы

- Cryer B., Bhatt D.L., Lanza F.L. et al. Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine: a randomized clinical trial // *Am. J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 106.— P. 272—277.
- Douthwaite A.H., Lintott S.A.M. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach // *Lancet.*— 1938.— Vol. 2.— P. 1222—1225.
- Fiorucci S., de Lima O.M., Mencarelli A. et al. Cyclooxygenase-2-derived lipoxin A4 increases gastric resistance to aspirin-induced damage // *Gastroenterology.*— 2002.— Vol. 123.— P. 1598—1606.
- Fiorucci S., Santucci L., Wallace J.L. et al. Interaction of COX-2 inhibitor with aspirin and NO-aspirin in the human gastric mucosa: evidence for a protective role of nitric oxide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2003.— Vol. 100.— P. 10937—10941.
- Fiorucci S., Antonelli E., Distrutti E. et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs // *Gastroenterology.*— 2005.— Vol. 129.— P. 1210—1224.
- Fujimori S., Seo T., Ehara A. 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.— 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.— P. 504—510.
- 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.— 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.— Vol. 3.— P. 55—59.
- Hagiwara M., Kataoka K., Arimochi H. et al. Role of unbalanced growth of Gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug // *J. Med. Invest.*— 2004.— Vol. 51.— P. 43—51.
- Hawkey C.J., Jones J.I., Atherton C.T. et al. Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donor: proof of concept study in humans // *Gut.*— 2003.— Vol. 52.— P. 1537—1542.
- Hunt R.H., Lanasa A., Stichtenoth D.O., Scarpignato C. Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs // *Ann. Med.*— 2009.— Vol. 8.— P. 1—16.
- Ito T., Jensen R.T. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium // *Curr. Gastroenterol. Rep.*— 2010.— Vol. 12.— P. 448—457.
- Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials // *BMJ.*— 2006.— Vol. 332.— P. 1302—1308.
- Laine L., Connors L.G., Reicin A. et al. Serious lower gastrointestinal adverse clinical events with non-selective NSAID or coxib use // *Gastroenterology.*— 2003.— Vol. 124.— P. 288—292.
- 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.*— 2003.— Vol. 127.— P. 395—402.
- Lanas A., Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? // *Digestion.*— 2006.— Vol. 73 (Suppl. 1).— P. 136—150.
- Lanas A., Baron J.A., Sandler R.S. et al. Peptic ulcer and bleeding events associated with rofecoxib in a 3-year colorectal adenoma chemoprevention trial // *Gastroenterology.*— 2007.— Vol. 132.— P. 490—497.
- 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 osteoarthritis patients // *Aliment Pharmacol. Ther.*— 2008.— Vol. 28.— P. 431—442.
- Lichtenberger L.M., Barron M., Marathi U. Association of phosphatidylcholine and NSAIDs as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity // *Drugs Today.*— 2009.— Vol. 45.— P. 877—890.
- Lim Y.J., Chun H.J. Recent Advances in NSAIDs-Induced Enteropathy Therapeutics: New Options, New Challenges // *Gastroenterology Research and Practice.*— 2013.— Article ID 761060.
- Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— Vol. 8.— P. 504—508.
- Maiden L., Thjodleifsson B., Theodors A. et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule endoscopy // *Gastroenterology.*— 2005.— Vol. 128.— P. 1172—1178.
- McCarthy D.M. GI bleeding: problems that persist // *Gastrointest Endosc.*— 2009.— Vol. 70.— P. 225—228.
- McCarthy D.M. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 26.— P. 624—631.
- Pirmohamed M., James S., Meakin S. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients // *Br. Med. J.*— 2004.— Vol. 329.— P. 15—19.
- Scarpignato C., Hunt R.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention // *Gastroenterol. Clin. North Am.*— 2010.— Vol. 39.— P. 433—464.
- Scheiman J.M., Yeomans N.D., Talley N.J. et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 701—710.
- Serhan C.N., Brain S.D., Buckley C.D. et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms // *FASEB J.*— 2007.— Vol. 21.— P. 325—332.
- Somasundaram S., Sigthorsson G., Simpson R.J. et al. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat // *Aliment Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 639—650.
- Souza M.H.L.P., Menezes de Lima O., Zamuner S.R. et al. Gastritis increases resistance to aspirin-induced mucosal injury via COX-2-mediated lipoxin synthesis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2003.— Vol. 285.— P. G54—G61.
- Tanaka A., Hase S., Miyazawa T., Takeuchi K. Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 2002.— Vol. 300.— P. 754—761.
- Wallace J.L. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs // *Trends Pharmacol. Sci.*— 2007.— Vol. 28.— P. 501—505.
- Wallace J.L., Caliendo G., Santagada V. et al. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulphide-releasing diclofenac derivative in the rat // *Gastroenterology.*— 2007.— Vol. 132.— P. 261—271.
- Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? // *Physiol. Rev.*— 2008.— Vol. 88.— P. 1547—1565.
- Wallace J.L., Ferraz J.G. New pharmacological therapies in gastrointestinal disease // *Gastroenterol. Clin. North Am.*— 2010.— Vol. 39.— P. 709—720.

37. Wallace J.L., Caliendo G., Santagada V., Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulfide-releasing derivative of naproxen (ATB-346) // *Br. J. Pharmacol.*— 2010.— Vol. 159.— P. 1236—1246.
38. Wallace J.L., Denou E., Vong L. et al. Proton pump inhibitors and low-dose aspirin markedly exacerbate NSAID-induced small intestinal injury: link to dysbiosis? // *Gastroenterology.*— 2011.— Vol. 140.— P. S-87.
39. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies // *The British Journal of Pharmacology.*— 2012.— Vol. 165, N 1.— P. 67—74.
40. Watanabe T., Higuchi K., Kobata H. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent // *Gut.*— 2008.— Vol. 57.— P. 181—187.
41. Williams C., McColl K.E. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth // *Aliment Pharmacol. Ther.*— 2006.— Vol. 23.— P. 3—10.
42. 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.— 298.— P. G722—G731.

С.М. Ткач¹, Г.П. Балабанцева²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

²Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського, Сімферополь

Диференційовані патогенетичні підходи до профілактики НПЗП-індукованих уражень гастродуоденальної зони і тонкої кишки

В оглядовій статті розглянуто механізми, на основі яких нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) викликають пошкодження верхніх відділів травного каналу (шлунок і проксимальна частина дванадцятипалої кишки) та більш дистальних відділів тонкої кишки. Ці механізми суттєво відрізняються один від одного, що диктує необхідність застосування різних стратегій ведення хворих з НПЗП-індукованим ураженням верхніх та нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, таких як призначення інгібіторів протонної помпи, інгібіторів ЦОГ-2, простагландинів та їх синтетичних аналогів, антибактеріальних засобів і пробіотиків, нових комбінованих препаратів НПЗП з фосфатидилхоліном, оксидом азоту й сульфідом водню.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, НПЗП-гастропатії, НПЗП-ентеропатії, стратегії профілактики.

S.M. Tkach¹, A.P. Balabanceva²

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol

Differential pathogenetic methods of prevention of NSAIDs-induced injuries of gastroduodenal zone and small intestine

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

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