



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.

Поражение 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-В₄, 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 ПГЕ₂, ПГ₁₂, ПГФ₂ и их метаболиты – простаглицлин и тромбоксан А₂ [5,9,17].

ПГЕ₂ и простаглицлин тормозят образование Н⁺-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⁺-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.

ПГ₁₂ 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 А₂ и стимулирует синтез ЛТ, прежде всего ЛТ-В₄, 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 А₂ 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, сукральфата, Де-Нола, ребамипида) [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 дексолансопризол-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 ПГЕ₁. 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⁺-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⁺-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 ПГЕ₂ и ПГ₁₂, 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. *Dig 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., Лужецкая 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.