

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕБАМИПИДА У БОЛЬНЫХ С НПВС АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЕЙ

Махаматалиев А.Ш., Солиев Д.Қ., Солиев А.Қ

Андижанский государственный медицинский институт

Увеличение частоты встречаемости НПВП-гастропатии связано с широким применением НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты) практически во всех областях медицины. Важным элементом профилактики и лечения НПВП-гастропатии является использование средств, оказывающих цитопротективное действие на слизистую оболочку желудка. Большой терапевтический потенциал, подтвержденный в множестве экспериментальных и клинических исследований, имеет цитопротектор ребамипид. Использование ребамипида является обоснованным и для условно здоровых лиц при необходимости проведения короткого курса терапии НПВП, и для больных, которым необходим длительный или пожизненный их прием, особенно при наличии факторов риска развития НПВП-гастропатии.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, цитопротекторы, ребамипид.

Актуальность темы Однако использование НПВП и НДА имеет и обратную сторону. К сожалению, эти лекарства способны вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны ЖКТ. Повсеместное применение НПВП и НДА сделало эту проблему социально значимой и поистине общемировой. Ведь сегодня эти препараты стали основной причиной развития ЖКТ-кровотечений у пациентов в развитых странах мира. Наблюдается сохранение и даже нарастание частоты этого опасного осложнения, даже на фоне отчетливого глобального снижения инфицированности населения *H. Pylori* и частоты «банальной» (ассоциированной с инфекцией *H. pylori*) язвенной болезни. Согласно многолетней статистике, прием НПВП приводит к развитию диспепсии примерно у 20–30% больных; у 10–25% пациентов, регулярно использующих эти препараты, возникают эндоскопические (выявляемые при проведении эзофагогастродуоденоскопии – ЭГДС) и в большинстве своем бессимптомные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Самые опасные осложнения – кровотечение и перфорации – ежегодно развиваются у 5–10 человек из каждой тысячи использующих НПВП. В целом у принимающих эти препараты смертельные ЖКТ-осложнения регистрируются в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении НДА: использование этого антиагрегативного средства приводит к развитию диспепсии у 30% пациентов, единичных или множественных эрозий

более чем у 50%, язв желудка и ДПК примерно у 7%, а «больших» ЖКТ-кровотечений у 0,6% ежегодно.

Весьма показательны данные 6-месячного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) OBERON, в котором изучалась эффективность ИПП эзомепразола для профилактики ЖКТ-осложнений при приеме НДА (75–25 мг) у 2426 больных. В конце наблюдения частота язв желудка, выявленных при эндоскопическом исследовании, составила в группе плацебо 7,4%; клинически выраженное кровотечение отмечено у 0,7% пациентов. К сожалению, негативное влияние НПВП и НДА не ограничивается только верхними отделами ЖКТ. Даже относительно кратковременное использование этих препаратов может вызывать поражение тонкой кишки НПВП-энтеропатию. Эта патология развивается из-за повышения проницаемости слизистой оболочки и хронического воспаления, связанного с проникновением в кишечную стенку бактерий или их компонентов, находящихся в просвете кишки. НПВП-энтеропатия может проявляться профузными кишечными кровотечениями, перфорацией и стриктурами тонкой кишки.

Факторы риска НПВП-гастропатии

Факторы риска развития НПВП-гастропатии следующие: язвенная болезнь в анамнезе, особенно недавняя и осложненная кровотечением;

- возраст старше 65 лет;
- использование высоких доз препаратов (относительный риск (ОР) 2,5 у лиц, принимавших низкие дозы НПВП; ОР 8,6 у лиц, принимавших высокие дозы НПВП; ОР 2,8 при лечении стандартными дозами НПВП);
- хроническая сердечная недостаточность;
- артериальная гипертония;
- почечная или печеночная недостаточность
- злоупотребление алкоголем;
- курение;
- одновременный прием антикоагулянтов и/или диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента;
- одновременный прием нескольких НПВП (удвоение риска);
- сочетание приема НПВП и глюкокортикостероидов
- малая продолжительность лечения: наибольшая вероятность возникновения эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки отмечается в 1-й месяц применения НПВП; развитие желудочных и дуоденальных кровотечений наблюдается у 50% больных, применяющих НПВП не более 7 дней; риск поражения ЖКТ несколько снижается при длительном применении препаратов (после 4-го месяца) и остается стабильным на протяжении

нескольких лет лечения, что связывают с процессом адаптации за счет скорости выработки слизи и появления молодых эпителиальных клеток;

- прием НПВП с длительным периодом полувыведения и неселективных в отношении **циклооксигеназы-2** (ЦОГ-2) (по разным данным, ОР 7,2 у пациентов, получавших НПВП менее 30 сут, и ОР 3,9 у пациентов, получавших лечение более 30 сут; ОР 8,0 при лечении менее 1 мес, ОР 3,3 при лечении от 1 до 3 мес, и ОР 1,9 при лечении более 3 мес);

- внутримышечное введение НПВП;
- предшествующее нарушение барьерной функции тонкой кишки; нарушение желчеобразования и желчеотделения;

- дисбиоз тонкой кишки; нарушение энтеро-гепатической рециркуляции желчных кислот;

- наличие ревматоидного артрита;

- инфекция *H. pylori* (независимый фактор риска).

Развитие гастропатий зависит от вида применяемого препарата. Согласно современным представлениям, чем ниже селективность препарата в отношении ЦОГ-2,

тем выше вероятность развития патологии ЖКТ при его применении. Имеется ряд метаанализов, в которых оценивался риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ в зависимости от типа НПВП. Так, риск развития серьезных осложнений возрастает для ряда неселективных НПВП следующим образом (если принять риск в отношении ибупрофена за единицу): ибупрофен (1,0) < фенпрофен, АСК (1,6) <

< диклофенак (1,8) < сулиндак (2,1) < дифлунисал, напроксен (2,2) < индометацин (2,4) < толметин (3,0) < пироксикам (3,8) <

< кетопрофен (4,2) < азапропазон (9,2) Данные еще одного метаанализа свидетельствуют о наиболее высоком риске развития желудочно-кишечных осложнений на фоне приема индометацина (ОР 2,25), затем следуют напроксен (ОР 1,83), диклофенак (ОР 1,73), пироксикам (ОР 1,66), ибупрофен (ОР 1,43) и мелоксикам (ОР 1,24). По данным Н.Р. Rang et al., ОР для НПВП нарастает следующим образом: фенпрофен, АСК < диклофенак < сулиндак < дифлунисал, напроксен < индометацин < толметин < пироксикам < кетопрофен < азапропазон [23].

В метаанализе 22 плацебоконтролируемых исследований, включавших более

57 тыс. пациентов, было установлено, что частота возникновения ЖКК в группе плацебо составляла 0,12% в год, а при применении низких доз АСК этот риск удваивался (ОР 2,07; 95% доверительный интервал 1,61—2,66)

Эффективность ИПП и цитопротекторов в лечении

В тех случаях, когда НПВП-гастропатия развилась и манифестировала либо болевым и диспепсическим синдромом, либо язвой и/или ЖКТ-кровотечением, вызвавший их НПВП отменяют и назначают гастропротекторы. При этом существует 2 основных фармакологических стратегии ведения больных — назначение ИПП или цитопротекторов, таких, например, как ребамипид.

Нами проведено собственное сравнительное исследование эффективности лечения развившихся НПВП-гастропатий путем применения ребамипида (1 группа), ИПП (2 группа), коллоидного субцитрата висмута (3 группа) и комбинации цецекоксиба с ИПП (4 группа). С этой целью обследовано 155 больных с эндоскопически подтвержденными НПВП-гастропатиями. Язва при эндоскопии определялась как дефект СО 3 мм и более в диаметре, измеренный с помощью биопсийных щипцов. Эрозии определялись как поверхностные дефекты СО менее 3 мм в диаметре, а внутрислизистые кровоизлияния — как геморрагические поражения без поверхностных дефектов слизистой. Эндоскопическое поражение СО оценивали при помощи модифицированной шкалы Ланза, числом от 0 до 5, в процессе скрининга и в конце исследования.

Всех больных с развившейся НПВП-гастропатией (155 человек) для лечения простым слепым методом рандомизировали на 4 группы: принимающих ребамипид (ребагит, ребамипид маклеодз) по 1 таблетке 100 мг 3 раза/день (1 группа, 42 больных), ИПП (контролок 40 мг) 1 раз в день (2 группа, 41 больной), коллоидный субцитрат висмута (де-нол) 1 таблетке 4 раза в день (3 группа, 40 больных) или комбинацию ИПП (контролок 40 мг 1 раз/день) + цецебрекс 200 мг 1 раз в день (4 группа, 33 больных). Пациентам 1, 2 и 3 групп применяемый НПВП отменяли и назначали соответственно ребамипид, пантопразол или коллоидный вис-мут сроком на 4 недели. НПВП-гастропатий

Характеристика обследованных больных

Базовые характеристики	1 группа, n = 42	2 группа, n = 41	3 группа, n = 40	4 группа, n = 33
Пол (муж/жен)	18/12	25/16	22/18	17/16
Возраст (годы)	48 ± 11	49 ± 13	42 ± 10	44 ± 11
Язвы желудка	5 (16,6%)	4 (9,8%)	4 (10%)	4 (12,1%)
Язвы ДПК	5 (16,6%)	8 (19,6%)	7 (17,5%)	5 (15,1%)

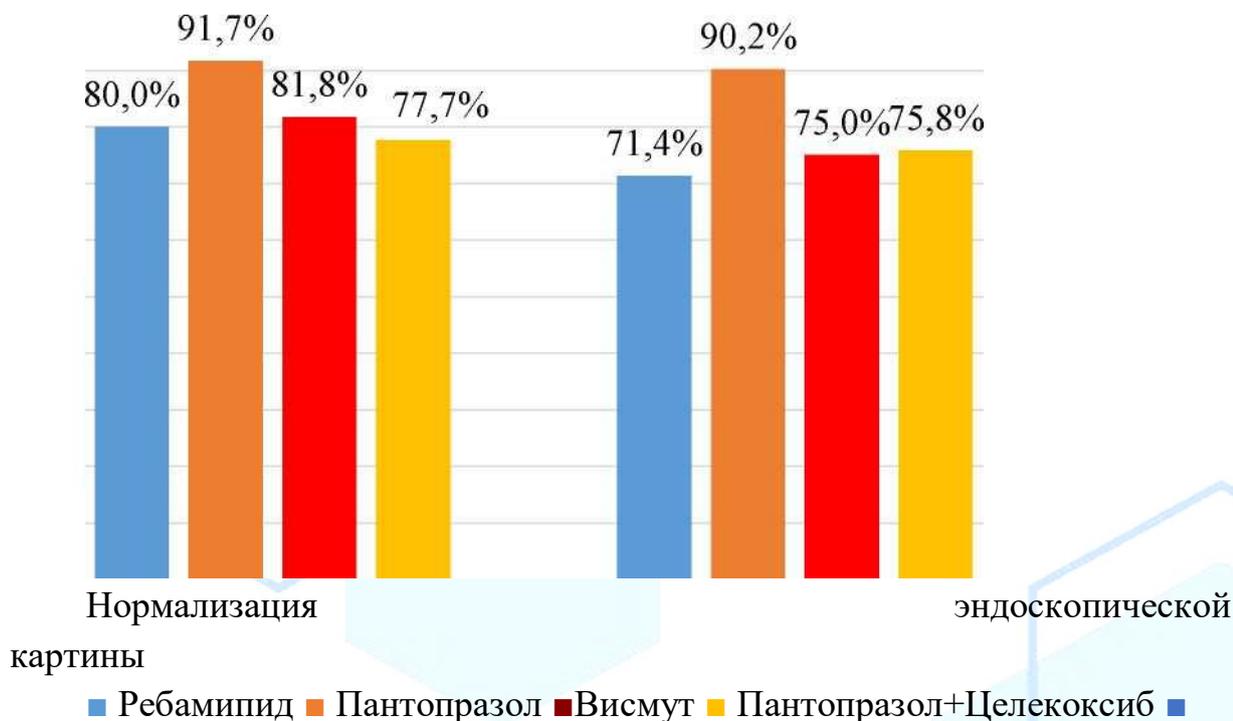
Основным критерием эффективности была кумулятивная частота заживления эрозий и язв гастродуоденальной зоны, которая определялась после окончания лечения по данным ВЭГДС. Вторичными критериями эффективности были купирование диспепсических симптомов и частота побочных эффектов. Тяжесть симптомов диспепсии оценивали по четырехбалльной шкале и оценивали каждую неделю по дневнику пациента. К симптомам диспепсии относили раннее насыщение, вздутие живота, тошноту и рвоту, изжогу и отрыжку кислым, нарушение стула.

Результаты лечения НПВП-гастропатии

Патология	1 группа, n = 42 (%)	2 группа, n = 41 (%)	3 группа, n = 40 (%)	4 группа, n = 33 (%)
Язвы желудка	1 (3,3%)	1 (2,4%)	1 (2,5%)	1 (3,4%)
Дуоденальные язвы	1 (3,3%)	-	1 (2,5%)	1 (3,4%)
Всего язв	2 (6,6%)	1 (2,4%)	2 (6,6%)	2 (6,8%)
Изменения СОЖ по	12 (28,6%)*	4 (9,8%)	10 (25%)*	8 (24,2%)*

Все больные назначенный курс лечения закончили полностью, и в большинстве случаев проведенное лечение оказалось эффективным. Язвы желудка и/или ДПК в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах полностью зарубцевались соответственно у 8 из 10 (80%), 11 из 12 (91,7%), 9 из 11 (81,8%) и 7 из 9 (77,7%) больных (рис. 43). Как видно из представленных данных, в течение 1 месяца лечения рубцевание НПВП-индуцированных язв сопровождалось выраженным улучшением состояния СО гастродуоденальной зоны (по шкале Ланза). Наилучшие результаты продемонстрировала монотерапия пантопразолом, при которой были зафиксированы достоверно лучшие результаты со стороны СО желудка и ДПК (совокупная частота

заживших язв и эрозий) по сравнению с 3 другими группами (90,2% против 71,4%, 75% и 75,8% в группах ребамипида, висмута и пантопразола в сочетании с целекоксибом, соответственно $p < 0,05$). Результаты применения ребамипида и препарата коллоидного висмута оказались примерно сопоставимыми с применением комбинации целекоксиб + пантопразол, при которой полностью зажило 7 из 9 гастродуоденальных язв, несмотря на продолжающийся прием селективного ингибитора ЦОГ-2.



Заключение

Данные экспериментальных работ и результаты клинических исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, позволяют сделать вывод, что ребамипид является высокоэффективным и безопасным средством профилактики и лечения НПВП-гастропатии, которое можно использовать в виде монотерапии. Необходимо отметить целесообразность его применения даже при кратковременном приеме НПВП, так как риск развития гастропатии, в том числе ее осложненного течения, наиболее высок в первые 7—30 дней применения НПВП, особенно у лиц с факторами риска. Назначение препарата является обоснованным для условно здоровых лиц при необходимости проведения короткого курса терапии НПВП. Также применение ребамипида показано больным, которым необходим длительный или пожизненный прием НПВП. Как было продемонстрировано выше, препарат при профилактическом приеме существенно уменьшает риск развития гастропатии. Поэтому ребамипид можно назначать не только в качестве лечебного средства при уже развившейся гастропатии, но и для профилактики заболевания при наличии у пациента факторов риска.

Необходимо отметить, что препарат наиболее эффективен при приеме по 100 мг 3 раза в сутки. Курс лечения составляет 2—4 нед, однако, как показывают результаты исследований, наибольшая эффективность достигается при продлении курса до 8—12 нед. В настоящее время ребамипид появился на российском фармацевтическом рынке под торговым наименованием Ребагит, таблетки 100 мг № 30.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Галушко, Е. А.* Распространенность ревматических заболеваний в России / Е. А. Галушко, Е. Л. Насонов // Альманах клинической медицины. — 2018. — № 1. — С. 32-39.
2. *Ивашкин, В. Т.* Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами / В. Т. Ивашкин [и др.] // РЖГГК. — 2014. — № 6. — С. 89-94.
3. *Каратеев, А. Е.* Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А. Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — С. 1-29.
4. *Российские* клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова —
5. *Arakawa, T.* Rebamipide, novel prostaglandin-inducer accelerates healing and reduces relapse of acetic acid-induced rat gastric ulcer. Comparison with cimetidine / T. Arakawa [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P.