

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕБАМИПИДА У БОЛЬНЫХ С НПВС АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЕЙ

*Махмадалиев А.Ш, Солиев Д.Қ, Солиев А.Қ*  
*Андижанский госуниверситетский медицинский институт*

**Ключевые слова:** НПВП-гастропатия, цитопротекторы, ребамипид.

**Актуальность темы .** Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее часто применяемых в настоящее время лекарственных средств. По данным Американской ассоциации ревматологов НПВП принимает более 5% населения планеты. Следствием такого широкого, порой бесконтрольного применения НПВП является высокая частота осложнений, вызванных поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), получившим название НПВП-гастропатии. НПВП-гастропатия - патология верхних отделов ЖКТ, характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (СО) верхних отделов ЖКТ вследствие негативного воздействия НПВП на защитные механизмы поддержания ее целостности .

У 16-30% больных, принимающих НПВП, обнаруживаются эрозии слизистой оболочки, пептические язвы, перфорации, кровотечения.

Нарушения, вызываемые применением НПВП, связаны как с прямым воздействием на слизистую оболочку желудка (СОЖ), так и их действием на организм после абсорбирования [1, 146]. НПВП ингибируют активность простагландинсинтеза, что приводит к нарушению синтеза простагландина (ПГ), истощению его запасов [127]. В результате этого происходит нарушение защитных и репаративных функций клеток СОЖ, что ведет к образованию язв и эрозий [192, 221].

В реализации ulcerogenic свойств НПВП определенное внимание уделяется нарушению функционального состояния желудка [24]. Однако, степень изменений агрессивных факторов желудочного содержимого и защитных систем СОЖ при применении НПВП мало изучены. В дальнейшем изучении нуждается роль гастроинтестинальных гормонов и гормонов

### Патогенез НПВП-гастропатий

Патогенез этой патологии основан на главном механизме действия НПВП — снижении синтеза простагландинов и, соответственно, формирования их метаболитов (простациклина и тромбоксана А<sub>2</sub>) в результате блокады ЦОГ — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов. Снижение содержания простагландинов в слизистой оболочке

желудка приводит к повышению секреции соляной кислоты и пепсина, снижению защитных свойств и уменьшению скорости кровотока (NO-зависимый механизм) [5, 6, 25, 26].

Выявлено три различных механизма НПВП-гастропатии: ингибирование ЦОГ-1 и гастропротективных простаглан-динов, повышение проницаемости мембран и выработка дополнительных про-воспалительных медиаторов. Кроме того, нежелательные побочные эффекты зависят от степени ингибирования изомера ЦОГ-2, от вида блокаторов ЦОГ-2, комбинации с блокаторами ЦОГ-1, в первую очередь с АСК, и антитромботическими препаратами [3, 6, 14]. Подавление активности ЦОГ-1 и изменение метаболизма арахидоновой кислоты (переключение с простагландинового на липоксигеназный путь) сопровождаются выработкой лейкотриенов, в частности лейкотриенов В<sub>4</sub>, которые, стимулируя адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов, токсически действуют на ЖКТ, индуцируют воспаление и ишемию тканей, что приводит к повреждению слизистой оболочки [6, 27, 28]. Усиление адгезии нейтрофилов с образованием белых тромбов связано также с компонентом С5 комплемента и цитокинов, а повреждающее действие - с фактором некроза опухоли [3, 11, 14].

В дальнейшем изменяется агрегационная активность тромбоцитов, что нарушает микроциркуляцию, отмечаются явления “сладжа”, стаза крови с одновременным повышением риска геморрагических осложнений. Кроме того, эти механизмы приводят к уменьшению кровотока в желудке, активации свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, повреждению тканей [29].

Следует отметить, что блокирование преимущественно ЦОГ-2 рядом селективных ингибиторов кроме противовоспалительного эффекта может индуцировать усиление агрегационной активности тромбоцитов за счет снижения синтеза простаглан-динов на клетками эндотелия при сохранении выработки тромбоксана А<sub>2</sub> тромбоцитами, что

служит еще одним фактором нарушения микрогемодикуляции в слизистой оболочке [6]. Ацетилсалициловая кислота изменяет метаболический путь арахидоновой кислоты таким образом, что под действием липоксигеназы образуются малоизученные формы лейкотриенов, индуцирующие воспалительную реакцию в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Наряду с этим под действием селективных ингибиторов ЦОГ-2 снижается синтез липоксина, защищающего слизистую оболочку желудка от воздействия АСК. Соответственно, комбинация селективного ингибитора ЦОГ-2 и низких доз АСК по язвоборному потенциалу равна неселективным НПВП [6].

Есть мнение, что НПВП способствуют повышению проницаемости

мембран, что приводит к нарушению эпителиального барьера, вызывают некроз и апоптоз клеток слизистой оболочки желудка [30, 31]. Неселективные НПВП, неизбирательно блокирующие оба изофермента, повреждают все три уровня защитного барьера — преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный [6]. Воздействие на защитную функцию слизистого барьера обусловлено нарушением продукции эпителиоцитами слизи и бикарбонатов. Причем повреждение слизистой оболочки происходит во время всасывания НПВП, при системном воздействии препарата и, наконец, после повторного попадания активных метаболитов, выделенных печенью в желчь. В желудок эти метаболиты попадают вследствие дуоденогастрального рефлюкса [6].

Локальный токсический эффект НПВП, в значительной мере определяющий высокий риск повреждения слизистой оболочки в начале лечения, обусловлен непосредственным влиянием противовоспалительных средств, которые в большинстве случаев являются слабыми органическими кислотами с рКа 3—5 [32]. Под действием НПВП гидрофобность слизистой оболочки снижается, и они посредством диффузии проникают через фосфолипидную

Роль инфекции *H. pylori* в развитии НПВП-гастропатии длительное время оценивалась неоднозначно. Однако в рекомендациях последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* “Маастрихт-4” (Флоренция, 2010) инфекция рассматривается как независимый фактор риска развития гастродуоденальных язв и их осложнений при приеме НПВП [

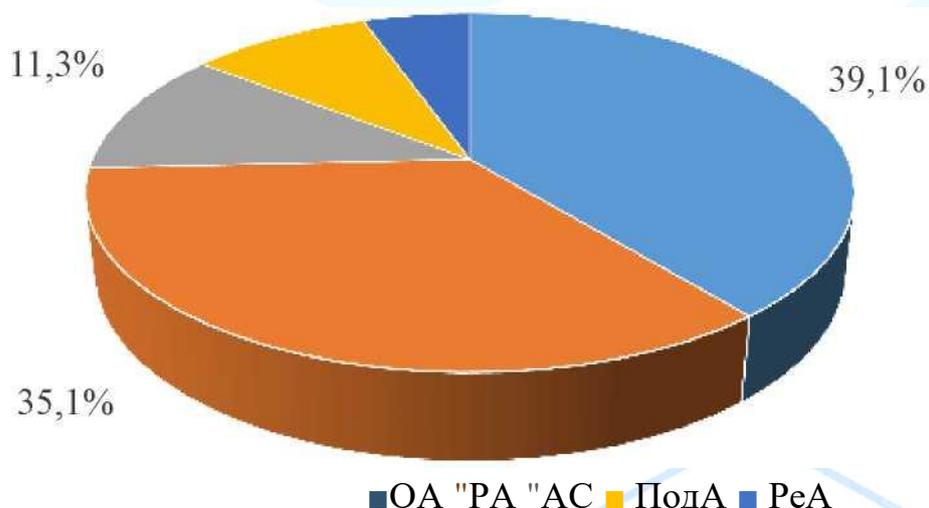
### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач было обследовано 353 больных с различными РЗ, из них 133 мужчины (37,7%) и 220 женщин (62,3%), в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст 56,2 + 14,6 лет), которые не менее одной недели принимали НПВП.

Распределение всех больных в зависимости от демографических показателей и применяемого НПВП представлено в табл. 1, 2 и на рис. 1.

Распределение больных в зависимости от пола, возраста и РЗ

Нозология	Пол		Возраст					
	Муж	Жен	До 20	20-30	30- 40	40-50	50- 60	> 60
ОА, n = 138	33	105	-	2	4	8	64	60
РА, n = 124	35	89	-	-	9	24	46	45
ПодА, n = 32	28	4	-	-	-	6	17	9
РеА, n = 19	7	12	-	6	3	6	2	2
АС, n = 40	30	10	-	1	11	10	10	8
Всего, n = 353	133	220	-	9	27	54	139	124



— Распределение больных в соответствии с диагнозами РЗ

Распределение больных в зависимости от применяемых препаратов

Препараты	Число	% от общего числа
Диклофенак	166	47
Нимесулид	40	11,3
Мелоксикам	30	8,5
Кетопрофен	28	7,9
Эторикокиб	32	9,1
Целекоксиб	44	12,4

Как видно из представленных данных, большую часть обследованных составили пациенты с ОА (138 пациентов, 39,1%) и РА (124 пациента, 35,1%). Большая часть пациентов принимали диклофенак (166 больных, 47%). Анализ больных в зависимости от возраста показал, что большинство обследуемых составили пациенты в возрасте 50-60 лет (139 больных, 39,4%), а больных в возрасте до 30 лет было всего 2,5% от общего числа (табл. 1, 2). Подавляющее большинство пациентов составили женщины (220 больных, 62,3%), пациенты в возрасте старше 50 лет (263 больных, 74,5%) с ОА и РА (262 пациента, 74,2%), которые принимали диклофенак (166 больных, 47%).

### КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Как видно из представленных выше данных, наиболее частыми эндоскопическими находками были эрозивные изменения СО гастродуоденальной зоны, которые были обнаружены у 118 больных (76,1%), из них эрозии желудка — у 72 больных (46,5%), эрозии ДПК — у 46 больных (29,7%), эрозии желудка и ДПК — у 26 больных (16,8%). Развитие язв гастродуоденальной зоны было зафиксировано у 64 больных (41,3%), в том числе язвы желудка — у 27 больных (17,4%), язвы ДПК — у 37 больных (23,9%), сочетание язв желудка и ДПК — у 5 больных (3,3%). Геморрагические петехиальные изменения в СО обнаруживались у 34 больных (21,9%), а признаки ЖКТ-кровотечения были выявлены у 27 больных (17,4%). У 108 больных (71,1%) на основании положительных результатов БУТ и эндоскопических изменений был диагностирован Н. pylori-позитивный хронический гастрит, в том числе атрофический гастрит — у 43 больных (27,7%), а кишечная метаплазия в желудке — у 24 больных (15,5%). Дуодено-гастральный рефлюкс, косвенно свидетельствующий о нарушениях моторики гастродуоденальной зоны, был обнаружен у 64 больных (41,3%).

#### Эндоскопические находки у больных с НПВП-гастропатиями

Эндоскопические данные	Количество больных	% больных
Эрозивная гастродуоденопатия	118	76,1
Эрозии желудка	72	46,5
Эрозии ДПК	46	29,7
Сочетанная локализация	26	16,8
Петехии	34	21,9
Язвы	64	41,3
Желудок	27	17,4
ДПК	37	23,9
Сочетанная локализация	5	3,3
Признаки ЖКТ-кровотечения	27	17,4
Желудочное	18	11,6
Дуоденальное	9	5,8

### 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.