

И. С. ДЫДЫКИНА, П. С. КОВАЛЕНКО

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

# Основные аспекты профилактики и лечения НПВП-гастропатии в свете новой идеологии современной медицины

Дыдыкина Ирина Степановна

к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

E-mail: dydykina\_is@mail.ru

**Резюме.** В статье обсуждается современное состояние проблемы лекарственных НПВП-гастропатий (индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП), возможность их предупреждения, выявления, профилактики и лечения. Высокая частота НПВП-гастропатий во многом обусловлена самостоятельным бесконтрольным приемом этих препаратов и отсутствием настороженности у пациентов в отношении осложнений, низкой приверженностью гастропротекторам. Достижения в изучении факторов риска НПВП-гастропатий, стратификация пациентов в зависимости от степени риска, создание алгоритма клинико-диагностических, лечебно-профилактических мероприятий и мониторинга безопасности рассматриваются с позиций соответствия принципам 4P-медицины: PREDICT (прогнозирование), PREVENT (предотвращение), PERSONALIZE (персонализация), PARTICIPATE (участие). Важной составляющей этих мероприятий является обоснование и прием препаратов многопланового действия с с высоким профилем безопасности, которые восполняют дефицит витаминов, улучшающих метаболизм НПВП. Рассмотрена возможность изучения и использования гастропротектора, в состав которого входит S-метилметионинсульфония хлорид (гастрарекс) – витаминоподобное вещество (витамин U), необходимое для синтеза всех белковых соединений, активации секреторной функции желудка, защиты и восстановления клеток слизистой оболочки желудка и кишечника. Препарат «Гастрарекс» стимулирует выработку муцина, обладает антиоксидантной активностью, способностью нормализовать кислотность и уменьшать дискомфорт в верхних отделах желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия, персонализированная медицина, гастропротекторы, ингибиторы протонной помпы, мизопростол, ребамипид, гастрарекс.

I. S. DYDYKINA, P. S. KOVALENKO

FSBSI «V. A. Nasonova scientific research institute of rheumatology», Moscow

# Main aspects of prevention and treatment of NSAIDS-gastropathy in the light of new ideology of the modern medicine

Irina S. Dydykina

candidate of medical sciences, leading researcher at the laboratory for the study of comorbid infections and monitoring the safety of anti-rheumatic drugs at the FSBSI «V. A. Nasonova research institute of rheumatology»

E-mail: dydykina\_is@mail.ru

**Summary.** The article discusses the current state of the problem of medicamentary NSAIDS gastropathies (induced by NSAIDS intake), the possibility of their prevention, definition, prophylaxis and treatment. The high frequency of NSAIDS gastropathies mainly bases on the independent uncontrolled intake of these medicaments and the lack of patients' alertness concerning their complications, and not sufficient understanding of them the role of gastroprotectors. Achievements in the study of risk factors for NSAIDS gastropathies, stratification of patients depending on the risk degree, creation of an algorithm for clinical diagnostic, therapeutic and preventive measures and safety monitoring are considered from the standpoint of compliance with the principles of 4P-medicine: PREDICT, PREVENT, PERSONALIZE, PARTICIPATE. The important component of these activities is the grounding and intake of multi-aspect drugs with a high safety profile, which compensate the deficiency of vitamins that improve NSAIDS metabolism. The possibility of studying and using the gastroprotector, which includes S-methylmethionine sulfonium chloride (Gastrarex) – a vitamin-like substance (vitamin U), which is necessary for the synthesis of all protein compounds, activation of the secretory function of the stomach, protection and restoration of stomach and intestines tunica mucosa cells, is considered. Gastrarex stimulates mucin production, has antioxidant activity, the ability to normalize acidity and reduce discomfort in the upper gastrointestinal tractus levels.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDS-gastropathy, personalized medicine, gastroprotectors, proton pump inhibitors, misoprostol, rehamipide, Gastrarex.



Так называемая 4П-медицина – это медицина будущего, которая начинается сегодня. Распространение абсолютно новой модели здравоохранения предполагает использование четырех основополагающих принципов: PREDICT (прогнозирование), PREVENT (предотвращение), PERSONALIZE (персонализация), PARTICIPATE (участие) [1; 2].

4П-медицина – это не отдельный раздел медицины, это идеология, основанная на индивидуальном подходе к пациенту, «пациент-ориентированное здравоохранение». Основной целью является доклиническое выявление заболеваний, разработка комплекса профилактических мер и рациональное использование лекарственных средств терапии. Современная медицина, в традиционном ее понимании, имеет дело с проявлениями болезни (впервые возникшими или хроническими), в то время как 4П-медицина направлена на выявление факторов риска и предрасположенности к возникновению заболеваний, разработке способов их предотвращения.

Реализация основополагающих принципов 4П-медицины возможна благодаря научным открытиям в сфере биоинформатики, транскриптомики, генетики и ряда других дисциплин. Внедрение высокоактивных лекарственных средств в широкую медицинскую практику для лечения онкологических, ревматических, гастроэнтерологических, дерматологических и др. заболеваний предполагает изучение и оценку не только локальных (органных) проявлений болезней. Внимание врача должно быть направлено на функциональные молекулярные и клеточные сдвиги, которые позволяют оценить физиологические и клеточные процессы в ответ на лечение, определить степень риска прогрессирования, развития ремиссии, возникновения неблагоприятных реакций, разработать комплекс профилактических мер, направленных на предупреждение осложнений заболеваний [3–7].

Создание многочисленных баз данных по молекулярной биологии, биохимии, структурам белков, хранилищ первичных структур ДНК (EMBL (European Molecular Biology Laboratory), GenBank, DDBJ (DNA Data Base of Japan), SWISS-PROT и другие) позволяют анализировать транскриптомные данные конкретного пациента. Такой анализ является основой для создания индивидуальных стратегий профилактики и лечения (персонализация), позволяет подбирать лекарственные средства и профилактические мероприятия с невероятной точностью, своевременно вносить коррективы в план лечения, минимизировать возникновение неблагоприятных реакций. Персонализация – основа новой концепции здравоохранения. В рамках ее реализации огромное внимание уделяется созданию и распространению генетического паспорта пациента [8–10].

Обладая знаниями об индивидуальных особенностях генома человека, можно создать прогноз здоровья, выделить факторы риска, определить степень вероятности развития того или иного заболевания не только у взрослого пациента, но и у эмбриона (предикция). Так, диагностика хромосомных аномалий позволяет обнаружить более 98 % плодов с синдромом Дауна и более 40 % сердечных аномалий.

Превентивность – следующий этап после определения факторов риска. Его суть состоит либо в полном предотвращении, либо в снижении риска развития заболевания. Возможно, это самый главный принцип всей концепции, так как 4П-медицину часто называют превентивной медициной. Составленные на основе генетического анализа прогнозы позволяют разработать комплекс профилактических мер, а персонализированный подход позволяет сделать его наиболее эффективным. Одним из наиболее распространенных примеров реализации данного принципа является профилактическая мастэктомия, популярная на Западе, но еще не получившая распространения

в нашей стране. Риск развития рака молочной железы в данном случае определяется на основе опасных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. При выявлении подобных мутаций перед пациентом встает выбор – профилактическое удаление яичников и молочной железы либо регулярные осмотры.

Совместное принятие решения, вовлеченность пациента в процесс лечения – партисипативность (партнерство, участие) пациента и врача необходимо для реализации всей концепции. Мотивированный пациент делает осознанный выбор (как в случае с мастэктомией) и принимает на себя ответственность за свое здоровье, осознанно участвует в программах профилактики и лечения. Популяризация здорового образа жизни, информированность о рисках, исходах и возможностях – именно это является основой для реализации всей концепции 4П-медицины на практике. Развитие этой модели, несомненно, является приоритетом для мировой системы здравоохранения.

Рациональное и безопасное использование лекарственных средств терапии было, есть и будет в центре внимания производителей, регуляторов и потребителей лекарственных препаратов. Внедрение новейших технологий при создании молекул лекарственного средства и его форм (лекарственных препаратов), проведение доклинических и клинических исследований (испытаний) направлены на создание «идеального лекарства». Государственные регулирующие, законодательные и исполнительные органы (федеральные, региональные, муниципальные) несут ответственность за экспертизу, регистрацию лекарственных средств (лекарственных препаратов), обеспечивают контроль качества и производства, изготовление, хранение, транспортировку, реализацию и уничтожение лекарственных средств (препаратов). Потребители лекарственных средств (препаратов) – это аптеки, лечебные учреждения, медицинские работники, которые закупают, реализуют, рекомендуют и назначают лекарственные средства (препараты), а также пациенты, которые самостоятельно или по назначению врача приобретают и используют их с целью профилактики, лечения, диагностики различных заболеваний.

Безопасность лекарственных средств (препаратов) – характеристика, основанная на анализе эффективности в сопоставлении с риском причинения вреда здоровью пациента. Именно оценка «польза и риск», управление рисками лежат в основе глобальной системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов. Выбор стратегии эффективной оценки пользы и риска, оценка профиля безопасности лекарственного препарата являются актуальной проблемой Фармаконадзора [11].

Использование огромного количества лекарственных средств (препаратов), внедрение в медицинскую практику большого числа препаратов, обладающих высокой биологической активностью, сенсбилизация населения к биологическим и химическим веществам, нерациональное использование лекарств, медицинские ошибки при назначении терапии, применение некачественных препаратов – это неполный перечень вопросов и проблем, которые находятся в сфере интересов Фармаконадзора. Совершенствование и гармонизация системы безопасности лекарственных препаратов, надлежащая фармакоэпидемиологическая практика представляют особый интерес. Это не только серьезные медицинские, но и социально-экономические проблемы, решение которых согласуется с реализацией принципов 4П-медицины [12].

#### Прогнозирование нежелательных явлений на примере НПВП

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – наглядный пример того, какие достигнуты успехи в свете прогнозирования и предотвращения неблагоприятных (нежелательных) реакций (НР); выбора пре-

паратов с учетом многих параметров, обеспечивающих эффективность; пример того, как решается проблема «польза и риск» и, прежде всего, вопрос гастротоксичности этих средств в клинической практике, как обеспечивается персонализированный подход.

НПВП – универсальные лекарственные препараты, созданные для устранения воспаления и боли. Используются врачами всех специальностей более 100 лет и остаются актуальными до настоящего времени. НПВП представлены различными классами химических соединений, отличаются друг от друга механизмом действия, фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками. Способность НПВП оказывать одновременно анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты, общедоступность самостоятельного (безрецептурного) приобретения позволила этим препаратам занять лидирующие позиции при выборе средств для купирования боли. НПВП рассматриваются не только как препараты первой линии симптоматической терапии, но и как средства патогенетической терапии при многих ревматических заболеваниях: анкилозирующем спондилите (болезни Бехтерева), воспалительных заболеваниях мягких тканей, остром приступе подагры и др. Эффективность НПВП не вызывает сомнений и доказана большим количеством масштабных контролируемых клинических исследований, отвечающих самым высоким требованиям доказательной медицины. Накоплен длительный опыт применения этих препаратов в клинической практике. Установлено, что все НПВП в адекватных терапевтических дозах сопоставимы по эффективности, отличаются между собой безопасностью. Имеют ряд преимуществ по сравнению с другими анальгетиками, в частности с наркотическими анальгетиками, при лечении хронической боли. НПВП не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, не обладают спазмогенным действием.

Многолетнее тщательное изучение НПВП позволило выделить главный и общий для всех препаратов механизм действия – угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ПГ-синтетазы). ПГ являются медиаторами воспалительной реакции: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-E2 и ПГ-I2); сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности; повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом ПГ-E2).

К настоящему времени общеизвестно, что существуют как минимум два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВП. Один из них, изофермент – ЦОГ-1, контролирует выработку простагландинов, отвечающих за целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), функцию тромбоцитов и почечный кровоток; другой изофермент – ЦОГ-2 – участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Причем ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и другие). В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их НР – ингибированием ЦОГ-1.

Помимо ингибирования ЦОГ, противовоспалительное действие НПВП может быть связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом (оба этих механизма предупреждают повреждение клеточных структур), уменьшением образования АТФ (снижается энергообеспечение воспалительной реакции),

торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления), торможением продукции ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом. Анальгезирующий эффект в определенной степени связан с нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге. Кроме того, в последние годы широко обсуждается способность НПВП наряду со снижением экспрессии ЦОГ-2 снижать синтез интерлейкина-6, концентрацию ФНО- $\alpha$ , подавлять активность металлопротеиназ, фосфодиэстеразы IV, стимулировать синтез протеогликанов. С экспрессией ЦОГ-2 и гиперпродукцией ПГ связано образование ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, ответственного, в свою очередь, за стимуляцию синтеза оксида азота и активацию остеокластов [13; 14].

Клиническими проявлениями «ожидаемых» неблагоприятных реакций, индуцированных приемом НПВП, являются: поражение ЖКТ, нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на сердечно-сосудистую систему и систему кровообращения.

О поражении ЖКТ стало известно более 60 лет назад. В нашей стране о «Влиянии некоторых противоревматических средств на слизистую оболочку желудка» было сообщено Василенко В. Х. и соавт. в 1971 г. в журнале «Клиническая медицина» [15]. Позже, в 1987 году, Roth S. предложил термин «НПВП-гастропатии» для описания патологии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, возникающей на фоне приема НПВП (эрозии, язвы, кровотечения). В настоящее время под НПВП-гастропатиями следует понимать явления дистрофии и нарушения регенерации, возможно, с деструкцией клеток, некрозом, образованием эрозий и язв, в том числе осложненных кровотечением (геморрагические гастропатии), выявляемые при гастроскопии [16].

Установлено, что самостоятельный и часто бесконтрольный прием НПВП сопровождается высокой частотой гастродуоденальных язв и эрозий. Жалобы на гастралгию, дискомфорт в области эпигастрия, изжогу и др. типичны для пациентов, получающих НПВП. Опасность НПВП-гастропатий определяется не столько клиническими проявлениями (болевым и диспепсическим синдромами), тем более что половина случаев протекают бессимптомно, сколько тяжелыми, нередко фатальными осложнениями, такими как желудочно-кишечное кровотечение, обструкция и перфорация слизистой желудка. Частота осложнений у пациентов, использующих НПВП, оценивается как 0,5–1,0 случая на 100 больных в течение года, это примерно в 4 раза чаще, чем в общей популяции. При этом больные, регулярно получавшие эти препараты, погибают вследствие осложнений со стороны ЖКТ в 2–3 раза чаще, чем лица, не получавшие какие-либо препараты этой группы [16–19]. Анализ публикаций, посвященных НПВП-гастропатиям, свидетельствует, что за 10 лет (с 1997 по 2008 г.) смертность от кровотечений и перфорации при язвенной болезни снизилась с 11,6 до 7,4 %, но среди больных, получавших ацетилсалициловую кислоту и НПВП, смертность от кровотечений и перфорации возросла с 14,7 до 20,9 % [20]. В Москве 34,6 % случаев госпитализаций с диагнозом «острое желудочно-кишечное кровотечение» связаны с приемом НПВП [20].

Патогенез специфического синдрома – НПВП-гастродуоденопатии связан как с локальным повреждающим действием слизистой желудка органическими кислотами, которые входят в состав большинства НПВП, так и ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов. Условно поражение слизистой желудка протекает в 3 стадии: 1) торможение синтеза простагландинов в слизистой; 2) уменьшение выработки защитной слизи и бикарбонатов на фоне снижения синтеза простагландинов; 3) появление эрозий и язв, которые могут осложняться кровотечением или перфорацией [16; 21]. Гастротоксичность не зависит от способа введения препаратов (парентерально, per os,



per rectum). Повреждение чаще локализуется в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе. Клинические симптомы почти у 60 % больных, особенно пожилых, могут отсутствовать, поэтому диагноз во многих случаях устанавливают при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). В то же время у многих пациентов с характерными жалобами повреждения слизистой не выявляется. Отсутствие клинической симптоматики при НПВП-гастродуоденитии связывают с анальгезирующим действием препаратов. Поэтому больные, особенно пожилого возраста, у которых при длительном приеме НПВП отмечаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, рассматриваются как группа повышенного риска развития серьезных осложнений (кровотечение, тяжелая анемия) и требуют особо тщательного контроля, включающего эндоскопическое исследование. При сборе анамнеза и выборе НПВП пациентам, нуждающимся в длительном приеме препарата, необходимо выяснить, есть ли жалобы на функцию органов ЖКТ, была ли у них язва желудка или двенадцатиперстной кишки, когда проводилась ЭГДС, какие лекарственные препараты для снижения боли они принимают [16].

В качестве факторов риска гастротоксичности рассматривают: *Helicobacter pylori*, женский пол, пожилой возраст (старше 65 лет), курение, злоупотребление алкоголем, семейный язвенный анамнез, наличие в анамнезе указаний на перенесенную язву, осложненную перфорацией или кровотечением, сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительную терапию НПВП, большие дозы или одновременный прием двух или более НПВП [16].

На основании анализа литературы и многолетнего опыта использования НПВП были разработаны общие принципы лечения скелетно-мышечной боли [22]. Учитывая современные данные, полученные в ходе хорошо организованных эпидемиологических, клинических исследований, их метаанализов, а также данные масштабных популяционных исследований, имеющих высокий уровень доказательности, на основе консенсуса были предложены клинические рекомендации, в том числе Национальные клинические рекомендации по «Рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов», поддержанные Ассоциацией ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским обществом по изучению боли и др. [16; 23].

#### Принципы предотвращения побочных эффектов НПВП

Можно говорить о том, что выделение факторов риска НПВП-гастропатий (табл. 1) в зависимости от степени тяжести (низкий, умеренный, высокий), создание алгоритма по рациональному использованию и назначению определенных НПВП с учетом степени риска – большой шаг на пути 4П-медицины. Предложение конкретных мероприятий по мониторингу безопасности при длительном применении НПВП, а именно проведение ЭГДС по показаниям или один раз в 12 месяцев, оценка жалоб и выявление признаков желудочно-кишечных кровотечений (кал черного цвета, рвота «кофейной гущей», тахикардия, гипотония и др.) на каждом визите пациента, не реже одного раза в три месяца, также соответствуют этой идеологии. Принцип оценки «польза и риск» и указания о необходимости профилактического приема гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы, ребамипида), эрадикация *H. pylori* – важный этап в профилактике и снижении НПВП-гастропатий.

При низком риске НПВП-гастропатий возможно назначение любых НПВП, а при наличии умеренного риска целесообразно использовать селективные НПВП (при отсутствии противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы) или неселективные НПВП в сочетании

с ингибиторами протонной помпы (ИПП). При высоком риске НПВП-гастропатий рекомендуется использование селективных НПВП в сочетании с ИПП, а при очень высоком риске следует избегать назначения любых НПВП [16; 23].

Снизить вероятность развития НПВП-гастропатии можно двумя способами: использовать более безопасные НПВП или применять их комбинации с гастропротекторами – препаратами, снижающими негативное влияние НПВП на слизистую ЖКТ. Эффективное снижение частоты НПВП-гастропатий доказано для синтетического аналога простагландина E1 мизопростол, высоких доз H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП) и ребамипида – относительно нового гастроэнтеропротектора.

Мизопростол – первый из гастропротекторов, специально созданный для профилактики и лечения НПВП-гастропатий. В настоящее время практически не используется из-за высокой частоты НР, снижавших его терапевтический потенциал и из-за неудобной схемы применения. Единственный представитель группы H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов – фамотидин, которой в настоящее время рассматривается как гастропротектор и имеет убедительную доказательную базу эффективности [23–25].

Получены убедительные доказательства, что ИПП существенно превосходят по эффективности блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, значительно лучше переносятся пациентами и имеют более удобный режим дозирования [24; 25]. Для достижения антисекреторного эффекта, как правило, требуется небольшая доза препарата. Применяют любой ИПП в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг), прием осуществляется однократно утром, за 30–60 мин. до еды. Комбинация НПВП + блокатор H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина при профилактике НПВП-гастропатий значительно уступает комбинации НПВП + ИПП и практически не применяется в клинической практике в настоящее время.

Установлено, что ИПП могут предотвратить НПВП-гастропатии, в патогенезе которых огромное значение имеет кислотно-пептический фактор. Однако негативное влияние НПВП распространяется на все отделы ЖКТ, включая тонкую и толстую кишку, сопровождается повышением проницаемости слизистой кишки, с транслокацией микробов и развитием хронического воспаления. Основным проявлением НПВП-энтеропатии является постепенно развивающаяся железодефицитная анемия [25]. ИПП не эффективны в отношении этой патологии. Более того, вызывая определенные нарушения микробного равновесия кишечной флоры, ИПП могут способствовать развитию НПВП-энтеропатии [26]. При оценке «польза и риск» длительного применения ИПП следует иметь в виду возникновение НР, ограничивающих использование препаратов, особенно у пациентов пожилого возраста, страдающих коморбидными заболеваниями [16; 27]. Так, их использование ассоциируется с определенным повышением частоты развития кишечных инфекций, внебольничной пневмонии, негативным влиянием на функцию почек, нарушением всасывания магния, что сопровождается повышением риска развития аритмий, изменением метаболизма некоторых лекарств, в частности клопидогрела и метотрексата. Кроме того, в последние годы обсуждается вопрос о возможном негативном влиянии длительного приема ИПП на прогрессирование постменопаузального остеопороза и повышение риска возникновения переломов [28; 29].

С другой стороны, их высокая эффективность для предупреждения угрожающих жизни ЖКТ-осложнений вполне компенсирует относительно невысокий риск возможных побочных эффектов, вызываемых самими ИПП.

В арсенале гастропротекторов появилось новое лекарственное средство – «Ребамипид», способное предупреждать



**Таблица 1. Основные факторы риска НПВП-гастропатий (по материалам клинических рекомендаций «Рациональное использование НПВП»)**

Уровень риска	Комментарии
Очень высокий риск	Следует избегать назначения любых НПВП
Высокий	Факторы риска: язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (< 250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств и (или) антикоагулянтов
Умеренный	Факторы риска: пожилой возраст (> 65 лет), диспепсия, курение, прием глюкокортикоидов, инфицированность <i>H. pylori</i>
Низкий	Отсутствие любых факторов риска

**Таблица 2. Современные подходы к гастропротекции при использовании НПВП**

Группы препаратов	Механизм гастропротекции	Достоинства	Недостатки
Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб)	Отсутствие влияния на ЦОГ-1, не подавляет синтез простагландинов в СОЖ	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не полностью предотвращает риск ЖКТ-осложнений. Повышает риск кардиоваскулярных осложнений
Комбинация НПВП + мизопростол	Мизопростол – гастропротектор, аналог простагландина	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Плохая переносимость (диарея)
Комбинация НПВП + блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов гистамина	Фамотидин – антисекреторное средство, гастропротектор	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии. Уступает по безопасности комбинации НПВП + ИПП
Комбинация НПВП + ингибиторы протонной помпы (ИПП)	ИПП – антисекреторное средство, гастропротектор	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии. НР при длительном приеме ИПП
CINOD – доноры NO (например, напроксеноид)	Содержат NO-группу, гастропротектор	Снижение частоты ЖКТ-осложнений, кардиоваскулярных осложнений	Гастропротекторный эффект не доказан
Амтолметин гуацил (АМГ)	Препарат с комплексом гастропротекторных свойств, которые повышают концентрацию NO в слизистой ЖКТ	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Недостаточное количество крупных рандомизированных клинических испытаний по безопасности
Витамин U (метилметионин-сульфония хлорид)	Гастропротекция за счет синтеза муцина, нормализации секреции соляной кислоты, антиоксидантная активность	Уменьшение проявления дискомфорта в ЖКТ	Недостаточное количество крупных рандомизированных клинических испытаний

дать возникновение НПВП-гастропатий, не уступающее мизопростолу по эффективности, но превосходящее его по безопасности [28; 30; 31]. Препарат обладает оригинальным механизмом действия, связанным с комплексным цитопротективным эффектом, в том числе повышением синтеза эндогенных простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ. «Ребамипид» обладает противовоспалительным действием, стимулирует образование  $\alpha$ -дефензинов (естественных антибиотиков) клетками Панета, подавляя развитие кишечного воспаления [32]. В клинических испытаниях подтверждено протективное действие препарата в отношении НПВП-энтеропатий [33; 34].

Важным направлением повышения профиля безопасности, удовлетворяющим оценке «польза и риск», является разработка и внедрение новых НПВП, известных

в англоязычной литературе как ингибирующие ЦОГ доноры NO – cyclooxygenase inhibiting NO-donating drugs (CINODs) или (NO-НПВП) [16; 28; 29]. Они являются производными обычных НПВП, которые были изменены путем добавления к ним молекулы NO. Окись азота (NO) является одним из важнейших передатчиков биологических сигналов, участвует в регуляции агрегации тромбоцитов и миграции нейтрофильных гранулоцитов через сосудистую стенку, расслаблении гладкомышечных клеток интимы сосудов, неоангиогенезе, неонейрогенезе и др. В слизистой ЖКТ NO выполняет защитную функцию, усиливая кровоток, репарацию эпителиоцитов, препятствуя развитию воспаления (во многом благодаря подавлению хемотаксиса нейтрофилов) и блокируя свободнорадикальные процессы. Основное количество этой субстанции



Таблица 3. Основные механизмы гастропротекции S-метилметионинсульфония хлорида (гастрарекс)

Основные механизмы	Проявления
Синтез белковых соединений	Стимулирует процесс регенерации клеток желудка и двенадцатиперстной кишки
Активация секретной функции желудка	Стимулирует выработку соляной кислоты, муцина клетками слизистой оболочки ЖКТ
Метилирование гистамина в неактивную форму (метилгистамин)	Нормализация кислотности, уменьшение секреции соляной кислоты, снижение повреждения клеток желудка и кишечника (снижение чувства тяжести, изжоги, вздутия живота, нарушения моторики кишечника)
Антиоксидантная активность	Контроль перекисного окисления липидов
Липотропное действие	Стабилизирует проницаемость клеточных мембран, препятствует замещению тканей печени жировой тканью, улучшает углеводный, белковый и липидный обмены в печени, снижает уровень общего холестерина и липидов низкой плотности
Цитопротективное действие	Защита и восстановление клеток слизистой оболочки желудка и кишечника

образуется при участии i-NOS, экспрессируемой в ответ на повреждение эпителиальных клеток, вызванное различными факторами агрессии, такими как H. pylori, НПВП и соляная кислота [35; 36].

Гипотеза о гастропротекторной роли NO стала основой для создания новой группы препаратов. Наиболее известным из них является напроксеноид – молекула напроксена, к которой присоединена группа NO (NO-напроксен). Разработчики препарата надеялись на существенное повышение как желудочно-кишечной, так и кардиоваскулярной безопасности. К большому сожалению, эти надежды в полной мере не оправдались. Поскольку результаты клинических испытаний не продемонстрировали явного преимущества напроксеноида, он так и не вошел в реальную клиническую практику [28; 29].

Эффекты NO и механизм действия с участием капсаициновых рецепторов легли в основу создания другого NO-ассоциированного НПВП – амтолметин гуацила. Препарат получен с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате восстановления толметина аминокислотой (глицином) и гваяколом с присоединением ванилиновой группы (в отличие от напроксеноида, когда к напроксену была добавлена молекула NO). Наличие ванилиновой группы в молекуле АМГ привело к существенному изменению фармакологических свойств и появлению гастропротекторной активности, которые подтверждены в ходе рандомизированных клинических испытаний со снижением частоты желудочно-кишечных осложнений. Однако не имеется достаточного количества крупных рандомизированных клинических испытаний, свидетельствующих о безопасности препарата [37].

Высоким профилем безопасности обладает гастропротекторы, в состав которых входит S-метилметионинсульфония хлорид (гастрарекс) – витаминopodobное вещество (витамин U), активированная форма незаменимой аминокислоты – метионина, необходимого для синтеза всех белковых соединений, активации секреторной функции желудка, защиты и восстановления клеток слизистой оболочки желудка и кишечника. Препарат зарегистрирован как биологически активная добавка к пище. Метилметионинсульфония хлорид (гастрарекс) благодаря способности отдавать свои метильные группы, необходимые для процессов синтеза и влияния на холиновый обмен, стимулирует выработку муцина клетками слизистой оболочки ЖКТ, что способствует повышению ее защитной функции от агрессивных факторов внутренней и внешней среды, защищает ЖКТ от воздействия этанола и его производных, активизирует процессы восстановления клеток слизистой оболочки желудка и кишечника, непосред-

ственно стимулируя процесс регенерации клеток желудка и двенадцатиперстной кишки [38–43]. Гастрарекс обладает антиоксидантной активностью, задерживая процесс перекисного окисления липидов [38; 44–47], способностью нормализовать кислотность и уменьшить дискомфорт в верхних отделах ЖКТ. Гастрарекс метилирует гистамин, превращая его в неактивную форму. Переход гистамина в неактивную форму (метилгистамин) ведет к уменьшению секреции соляной кислоты и снижает вероятность повреждения клеток желудка и кишечника. Вследствие этого уменьшаются типичные желудочно-кишечные нарушения: тяжесть в животе, изжога, вздутие живота и нарушения моторики кишечника [38; 40–42]. При недостаточной секреции соляной кислоты гастрарекс стимулирует ее выработку. Препарат обладает липотропным действием, оказывает защитный эффект на клетки печени. Исследования показали, что он снижает уровень общего холестерина и липидов низкой плотности (вредного холестерина) в крови [48–51]. Стабилизирует проницаемость клеточных мембран, препятствует замещению тканей печени жировой тканью, улучшает углеводный, белковый и липидный обмены в печени (табл. 3).

Применение гастрарекса возможно при НПВП-гастропатиях. Рекомендуется взрослым принимать по 1 капсуле в день во время еды. Продолжительность приема – 1 месяц. При необходимости прием можно повторить через месяц. Противопоказан пациентам с индивидуальной непереносимостью компонентов продукта, беременным и кормящим женщинам.

На основе вышеизложенного, с учетом рекомендаций по рациональному использованию НПВП в табл. 2 систематизированы основные гастропротективные препараты, которые применяются для лечения и профилактики НПВП-гастропатий с учетом их преимуществ и недостатков.

Специалисты утверждают, что популяционная частота ЖКТ-осложнений (катастроф) снизилась. Однако проблема НПВП-гастропатии не решена, и одна из основных причин этого – самостоятельный бесконтрольный прием препаратов, недостаточная приверженность и комплаентность больных при использовании гастропротективной терапии. Обращает на себя внимание то, что больные, имеющие факторы риска ЖКТ-осложнений, регулярно используют НПВП, но не принимают назначенные гастропротекторы. В ходе анализа причины этого было установлено, что прием гастропротекторов связывают с определенным неудобством (прием двух таблеток вместо одной), увеличением стоимости лечения, отсутствием мотивации в том случае, когда длительный прием НПВП не сопровождается какими-либо неприятными симптомами,

нерегулярный прием гастропротекторов объясняется забывчивостью (преимущественно у пациентов пожилого возраста). Goldstein J. и соавт. оценили приверженность к гастропротективной терапии в когорте из 144 203 больных ревматическими заболеваниями, принимавших НПВП. ИПП или H2-блокаторы были рекомендованы 1,8 % больных в связи с серьезным риском ЖКТ-осложнений. Однако треть пациентов (32 %) использовали гастропротекторы нерегулярно или не использовали вообще. В результате: риск ЖКТ-кровотечений у лиц, не придерживавшихся гастропротективной терапии, был в 2,5 раза выше по сравнению с теми больными, которые выполняли назначение врача [52].

Следует особо отметить, что значение и роль пациентов, их партисипативность (партнерство, участие) в реализации модели «4П-медицина» чрезвычайно велики. Консолидация усилий пациентского сообщества, производителей лекарственных средств (совершенствование НПВП, гастропротекторов), регуляторов, обеспечивающих контроль выдачи НПВП (при наличии рецепта) и медицинского сообщества должна быть направлена на дальнейшее совершенствование и реализацию PREDICT (прогнозирование), PREVENT (предотвращение), PERSONALIZE (персонализация), PARTICIPATE (участие). Выделение фенотипов и субтипов больных с высоким риском НПВП-гастропатий и ЖКТ-осложнений, с неэффективностью или переносимостью НПВП или гастропротекторов, создание генетического паспорта, достижения в биологии, биохимии, фармакоэпидемиологии, фармакогенетике, биоинформатике, транскриптомике позволят осуществить персонализированный подход при выборе лекарственного средства и профилактических мероприятий с невероятной точностью, своевременно внести коррективы в план лечения, минимизировать возникновение неблагоприятных реакций. Важной составляющей этих мероприятий являются обоснование и использование безопасных препаратов многопланового действия, восполняющих дефицит витаминов, улучшающих метаболизм НПВП.

Терапия. 2019. Т. 5. № 1 (27). С. 182–192.

## Литература

- Hood L. P4 Medicine: Personalized, Predictive, Preventive, Participatory: A Change of View that Changes Everything: A white paper prepared for the Computing Community Consortium committee of the Computing Research Association [Электронный ресурс]. L. Hood, D. Galas. Режим доступа: <http://cra.org/ccc/resources/ccc-led-whitepapers>. Загл. с экрана.
- Jain K. K. Textbook of Personalized Medicine. Springer, New York. 2009. 419 p.
- Ginsburg G. S., Willard H. F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. Translational research. 2009. Vol. 154 (6). Pp. 277–287.
- Chadwick R., O'connor A. Epigenetics and personalized medicine: prospects and ethical issues. Personalized Medicine. 2013. Vol. 10 (5). Pp. 463–471.
- Heidecker B., Hare J. M. The use of transcriptomic biomarkers for personalized medicine. Heart failure reviews. 2007. Vol. 12 (1). Pp. 1–11.
- Weston A. D., Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. Journal of proteome research. 2004. Vol. 3 (2). Pp. 179–196.
- Van Der Greef J., Hankemeier, T., McBurney R. N. Metabolomics-based systems biology and personalized medicine: moving towards n = 1 clinical trials? Pharmacogenomics. 2006. Vol. 7 (7). Pp. 1087–1094.
- Virgin, H. W., Todd J. A. Metagenomics and personalized medicine. Cell. 2011. 147 (1). Pp. 44–56.
- Пальцев М. А. Персонафицированная медицина // Наука в России. 2011. № 1. С. 12–17.
- Дедов И. И. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы / И. И. Дедов, А. Н. Тюльпаков, В. П. Чехонин [и др.] // Вестн. РАМН. 2012. № 12. С. 4–12.
- Нормативные правовые акты в сфере обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. М.: Ремедиум, 2017. Т. 6: Фармаконадзор. 168 с.
- Надлежащая фармакоэпидемиологическая практика (НФП). М.: Ремедиум, 2017. 36 с.
- Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с.
- Yin J., Huang Z., Wu B., Shi Y., Cao C. and Lu Y. Lornoxicam protects mouse cornea from UVB-induced damage via inhibition of NF-κB activation. British Journal of Ophthalmology. 2008. Vol. 92 (4). Pp. 562–568.
- Василенко В. Х., Цодиков Г. В., Минушкин О. Н. Влияние некоторых противоревматических средств на слизистую оболочку желудка // Клиническая медицина. 1971. № 1. 3 с.
- Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике: Клинические рекомендации // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.
- Fries J. F., Murtagh K. N., Bennett M. et. al. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50 (8). Pp. 2433–2440.
- Brooks J., Warburton R., Beales I. L. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. Ther Adv Chronic Dis. 2013. Vol. 4 (5). Pp. 206–222. doi:10.1177/2040622313492188.
- Scheiman J. M. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. Arthritis Res Ther. 2013. Vol. 15. Suppl 3. S5. doi: 10.1186/ar4177. Epub 2013. Jul 24.
- Казюлин А. Н., Гончаренко А. Ю., Маев И. В. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при НПВП-гастропатиях // Лечебное дело. 2016. № 3. С. 50–59.
- Loeb D. S., Ahlquist D. A., Talley N. J. Management of gastroduodenopathy associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Mayo Clin. Proc. 1992. Vol. 67. Pp. 354–364.
- Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Каратеев А. Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.
- Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т., Яхно Н. Н. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов: Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 5. С. 69–75.
- Taha A., Hudon N., Hawkey C., et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J. Med. 1996. Vol. 334. Pp. 1435–1439.
- Laine L., Kivitz A., Belo A. et. al. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen. High-dose Famotidine vs. Ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. Am J Gastroenterol. 2012. Vol. 107. Pp. 379–386.

Полный список литературы  
доступен по запросу в редакции

