

Особенности аспирииндуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции

Боровкова Н. Ю.¹, Буянова М. В.¹, Терехова В. В.¹, Бакка Т. Е.², Нистратова М. П.², Власова Т. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Нижний Новгород; ²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко». Нижний Новгород, Россия

Цель. Оценить частоту, структуру и особенности формирования аспирииндуцированных гастродуоденитов (АИГДП) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), наметить возможные пути их коррекции.

Материал и методы. На базе кардиологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н. А. Семашко» обследованы 340 пациентов с ХИБС, длительно получающих терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) в кардиопротективной дозе. Всем исследуемым верифицировали диагноз ХИБС при помощи комплексного клиничко-инструментального обследования, которое включало селективную коронарографию (СКГ). Далее, пациентам с ХИБС, для диагностики АИГДП проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФГДС). При этом, оценивали частоту и структуру АИГДП. Для лечения АИГДП применяли стимулятор выработки эндогенных простагландинов-ребамипид (в суточной дозировке — 300 мг) в сочетании с ингибитором протонной помпы (ИПП) — пантопразолом. Группой сравнения были пациенты с ХИБС, у которых АИГДП лечили при помощи только пантопразола. Для уточнения патогенетических механизмов развития АИГДП до начала лечения и после его окончания в сыворотке крови определяли уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1-β), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α). Группой контроля стали пациенты, которые имели ХИБС, без признаков патологических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы «Statistica 10.0».

Результаты. Из 340 пациентов с ХИБС АИГДП регистрировалась в 15% случаев. Среди АИГДП по результатам эндоскопического исследования преобладал эрозивный процесс тела и антрума желудка. Уровень провоспалительных цитокинов у этих пациентов был достоверно выше, чем у пациентов из группы контроля. В результате лечения ИПП, отмечалась положительная динамика

в эндоскопической картине у 19 пациентов из 25, при незначительном снижении цитокинов. На фоне приема ИПП вместе с ребамипидом по результатам ФГДС получено восстановление состояния слизистой оболочки у всех исследуемых и статистически значимое снижение провоспалительных цитокинов сыворотки крови.

Заключение. В представленном исследовании продемонстрированы особенности формирования АИГДП у пациентов с ХИБС, намечены возможные пути их коррекции.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аспирииндуцированные гастродуодениты, ацетилсалициловая кислота, провоспалительные цитокины, ингибиторы протонной помпы, ребамипид.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/01-2020

Рецензия получена 30/01-2020

Принята к публикации 28/02-2020



Для цитирования: Боровкова Н. Ю., Буянова М. В., Терехова В. В., Бакка Т. Е., Нистратова М. П., Власова Т. В. Особенности аспирииндуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(2):2463. doi:10.15829/1728-8800-2020-2-2463

Статья была размещена в разделе «Принято в печать»: Боровкова Н. Ю., Буянова М. В., Терехова В. В., Бакка Т. Е., Нистратова М. П., Власова Т. В. Особенности аспирииндуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19. doi:10.15829/1728-8800-2020-2-2463

Aspirin-induced gastrointestinal lesions in patients with chronic coronary artery disease: special aspects and therapeutic options

Borovkova N. Yu.¹, Buyanova M. V.¹, Terekhova V. V.¹, Bakka T. E.², Nistratova M. P.², Vlasova T. V.¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; ²N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Aim. To assess the prevalence, structure, and features of aspirin-induced gastroduodenal lesions in patients with chronic coronary artery disease (CAD) and outline therapeutic options.

Material and methods. The study included 340 patients with chronic CAD who received long-term low-dose acetylsalicylic acid (ASA) therapy. The diagnosis of chronic CAD was verified using a complex examina-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: borovkov-nn@mail.ru, buyanova.250@gmail.com

Тел.: +7 (910) 382-20-73

[Боровкова Н. Ю.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогалика, ORCID: 0000-0001-7581-4138, Буянова М. В. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-1130-9172, Терехова В. В. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5618-0325, Бакка Т. Е. — и.о. зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-6997-1759, Нистратова М. П. — зав. отделением лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-2545-1583, Власова Т. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-3063-4456].

tion with selective coronary angiography (SCA). Further, esophagogastroduodenoscopy was performed in patients with chronic CAD to diagnose aspirin-induced gastroduodenal lesions. We also assessed their prevalence and structure. An endogenous prostaglandin-inducer rebamipide (300 mg daily) in combination with a proton pump inhibitor (PPI) pantoprazole were used to treat aspirin-induced gastroduodenal lesions. The comparison group consisted of patients with chronic CAD who received only pantoprazole. To clarify the pathogenesis of aspirin-induced gastroduodenal lesions before and after treatment, the levels of following serum pro-inflammatory cytokines were determined: interleukin-6 (IL-6), interleukin-1-beta (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α). The control group consisted of patients with chronic CAD and without signs of gastrointestinal lesions. Statistical processing was carried out using Statistica 10.0 software package.

Results. Aspirin-induced gastroduodenal lesions were recorded in 15% of patients. Results of esophagogastroduodenoscopy revealed that gastric erosions of body and antrum prevailed among aspirin-induced lesions. The level of pro-inflammatory cytokines in these patients was significantly higher than in patients of control group. Therapy with PPI resulted in a positive endoscopic response in 19 of 25 patients and a slight decrease in cytokines. Combination of PPI with rebamipide led to mucosal reconstruction in all subjects and a statistically significant decrease in levels of serum pro-inflammatory cytokines.

Conclusion. The current study showed aspects of development and possible therapeutic options in aspirin-induced gastrointestinal lesions in patients with chronic CAD.

Key words: coronary artery disease, aspirin-induced gastroduodenal lesions, acetylsalicylic acid, pro-inflammatory cytokines, proton pump inhibitors, rebamipide.

Relationships and Activities: not.

Borovkova N. Yu.* ORCID: 0000-0001-7581-4138, Buyanova M. V. ORCID: 0000-0002-1130-9172, Terekhova V. V. ORCID: 0000-0002-5618-0325, Bakka T. E. ORCID: 0000-0002-6997-1759, Nistratova M. P. ORCID: 0000-0002-2545-1583, Vlasova T. V. ORCID: 0000-0002-3063-4456.

*Corresponding author:
borovkov-nn@mail.ru, buyanova.250@gmail.com

Received: 29/01-2020

Revision Received: 30/01-2020

Accepted: 28/02-2020

For citation: Borovkova N. Yu., Buyanova M. V., Terekhova V. V., Bakka T. E., Nistratova M. P., Vlasova T. V. Aspirin-induced gastrointestinal lesions in patients with chronic coronary artery disease: special aspects and therapeutic options. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2463. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2-2463

Ahead of print: Borovkova N. Y., Buyanova M. V., Terekhova V. V., Bakka T. E., Nistratova M. P., Vlasova T. V. Aspirin-induced gastrointestinal lesions in patients with chronic coronary artery disease: special aspects and therapeutic options. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2-2463

АИГДП — аспирииндуцированные гастродуоденопатии, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИЛ-1- β — интерлейкин-1-бета, ИЛ-6 — интерлейкин — 6, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ФГДС — фиброзофагогастродуоденоскопия, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, NF-каппа-В — ядерный фактор каппа-В.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на сегодняшний день остаются одной из ведущих причин смертности во всем мире [1]. При этом, в большей степени, смертность от ССЗ обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС).

С 60-годов прошлого века определена концепция, которая заложила научную основу профилактики ССЗ, в частности ИБС. Согласно этой концепции, профилактика ИБС должна сочетать популяционные методы вмешательства, нацеленные на формирование здорового образа жизни и индивидуальные виды вмешательства для лиц с умеренным и высоким риском ССЗ. Кроме того, существует вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий для пациентов с установленным диагнозом хроническая ИБС (ХИБС) [2].

Главным компонентом вторичной профилактики ИБС является постоянный длительный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) [1]. Необходимость длительного применения АСК всем пациентам с ИБС, подтверждена многочисленными исследованиями, такими как Antithrombotic Trialists Collaboration, SAPAT, US-American Physicians' Health Study, Sundstroem. На сегодняшний день назначе-

ние АСК является обязательным компонентом терапии ИБС.

Однако терапия АСК влечет за собой развитие побочных эффектов, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным исследований, длительное использование АСК приводит к развитию диспепсии у 30% пациентов, единичных или множественных эрозий у 50%, язв желудка и двенадцатиперстной кишки у 7%, а желудочно-кишечных кровотечений у 0,6% ежегодно [3].

Негативное влияние АСК и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не ограничивается верхними отделами ЖКТ. На сегодняшний день свое распространение получил термин НПВП-энтеропатия. В патогенезе этой патологии играет роль повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки и хроническое воспаление. НПВП-энтеропатия может проявиться кишечным кровотечением, перфорацией и стриктурами тонкой кишки [4]. Но чаще всего основными признаками НПВП-энтеропатии становятся субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии, и потеря белка через кишечную стенку [5]. Важно отметить, что зачастую

различные поражения ЖКТ на фоне приема АСК протекают абсолютно бессимптомно для пациента, что препятствует своевременному их выявлению и лечению.

Ульцерогенное действие АСК складывается из трех различных механизмов: ингибирование циклооксигеназы 1 и гастропротективных простагландинов, повышение проницаемости мембран слизистой оболочки ЖКТ и выработка дополнительных провоспалительных медиаторов.

Существующие способы защиты слизистой оболочки ЖКТ от воздействия АСК и других НПВП на сегодняшний день не находят своей абсолютной эффективности. Нет достоверных данных, говорящих о различиях во влиянии на риск кровотечений между простыми формами АСК, кишечнорастворимыми и буферными формами [6]. Более того, применение кишечнорастворимых форм АСК увеличивает частоту НПВП-энтеропатий [7].

Доказали свою эффективность в лечении аспириноиндуцированных гастродуоденитов (АИГДП) ингибиторы протонной помпы (ИПП) [8]. Однако они эффективны в верхних отделах ЖКТ и не изучены при НПВП-энтеропатиях [9].

Хорошо себя зарекомендовал в лечении АИГДП синтетический аналог эндогенного простагландина препарат мизопропрост, особенно при гипоацидных состояниях, когда применение ИПП нецелесообразно. Но дороговизна, неудобство применения, множество побочных эффектов, не позволяют использовать его в широкой практике [10]. В настоящее время идет активный поиск путей защиты слизистой оболочки ЖКТ при длительном применении АСК и других НПВП.

В 2016г в Российской Федерации появился новый гастро- и энтеропротектор, препарат стимулятор выработки эндогенных простагландинов ребамипид. В отличие от ИПП, ребамипид не подавляет секрецию соляной кислоты. Он обладает весьма многоплановым фармакологическим влиянием, определяющим его эффективность в качестве гастро- и энтеропротектора. Наиболее ценное свойство ребамипида это стимуляция выработки эндогенных простагландинов в слизистой ЖКТ [11]. Ребамипид повышает образование макромолекулярного гликопротеинового комплекса (определяющего защитные свойства поверхностной слизи), связывает активные формы кислорода и тормозит перекисное окисление липидов, стимулирует экспрессию факторов роста [12]. Кроме того, есть единичные зарубежные исследования, свидетельствующие, что препарат уменьшает воспалительную реакцию, связанную с активацией ядерного фактора каппа-В (NF-каппа-В), прерывая воспалительный сигнальный путь. При этом показано, что снижается выработка провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α),

интерлейкина — 6 (ИЛ-6) и интерлейкина-1-β (ИЛ-1-βта) [13]. Эффективность ребамипида для профилактики и лечения НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии (в т.ч. аспириноиндуцированных патологий) подтверждают клинические исследования, проведенные в Японии, Южной Корее и Китае. Ребамипид не уступает по эффективности мизопроосту и достоверно превосходит его по переносимости. Стандартная доза ребамипида — 100 мг 3 раза/сут., курсами до 8 нед. Как свидетельствуют данные ряда клинических исследований, ребамипид хорошо переносится и в гораздо более высокой дозе (300 мг 3 раза/сут.) и может безопасно применяться курсами до 6-12 мес. [14]. В российских клинических рекомендациях “Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов” ребамипид рекомендован для профилактики осложнений, связанных с приемом НПВП (в т.ч. аспириноиндуцированных патологий), со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки [15].

Материал и методы

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО “НижГМА” Минздрава России (протокол № 10 от 25.12.2017г). Работа проводилась на базе кардиологического отделения ГБУЗ НО “НОКБ им. Н. А. Семашко” в период с 2017 по 2019г. Обследовано 340 больных ХИБС, согласившихся на исследование и проведение ФГДС. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на исследование. Средний возраст больных составил 59±10,3 лет. Среди них оказались 56% мужчин и 44% женщин. В исследование не включались лица, имеющие факт курения, страдающие сахарным диабетом, тяжелым ожирением, острым нарушением мозгового кровообращения, почечной недостаточностью, а также больные, получающие другие НПВП, глюкокортикостероиды, антикоагулянты и двойную антиагрегантную терапию.

Диагноз ХИБС устанавливался по клиническим и инструментальным данным на основании электрокардиографии, эхокардиографии, холтеровского мониторинга, селективной коронарографии. До включения в исследование все пациенты ежедневно получали защищенные формы АСК не менее 12 мес. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ устанавливались при помощи ФГДС. Отсутствие инфекции *H. pylori* подтверждали при помощи быстрого уреазного теста и определения антигена *H. pylori* в кале. Эрозивно-язвенные поражения желудка и/или двенадцатиперстной кишки при отсутствии инфекции *H. pylori* расценивались как АИГДП. Пациенты с АИГДП с помощью рандомизации были поделены на две группы. Первая (25 чел.) группа получала препарат пантопразол 40 мг/сут. Вторая группа (26 чел.) получала пантопразол в такой же дозировке вместе со стимулятором выработки эндогенных простагландинов — ребамипидом (препарат ребагит “PRO.MED.CS Praha a.s.”) в средней терапевтической дозе по 100 мг 3 раза/сут. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Лечение и наблюдение проводилось в течение 2 мес. При

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХИБС и АИГДП, n=51

Показатель	Группа пациентов, получающих ИПП, n=25	Группа пациентов, получающих ИПП и ребамипид, n=26	КД
Возраст, лет	58,2±9,5	60,6±7,7	ns
Мужской пол, n=29	16	13	
Женский пол, n=22	9	13	
ИМТ, кг/м ²	29,5±2,7	29,5±3,4	ns
Длительность СИБС, годы	5,3±3,8	6,3±3,7	ns
Длительность приема АСК, годы	5,3±3,8	6,3±3,6	ns

Примечание: СИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КД — коэффициент достоверности, ns — нет достоверных различий.

Таблица 2

Характеристика АИГДП у пациентов с ХИБС по данным ФГДС, n=51

Признаки АИГДП	Группа пациентов, получающих только ИПП, n=25		Группа пациентов, получающих ИПП и ребамипид, n=26	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эрозии тела и антрума желудка, n=22	12	2	10	0
Язвенная болезнь желудка, n=11	5	3	6	0
Эрозии желудка и ДПК, n=8	5	0	3	0
Геморрагическая гастропатия, n=6	2	0	4	0
Эрозии ДПК, n=4	1	1	3	0

этом у всех больных с АИГДП происходила замена терапии АСК на клопидогрел в дозе 75 мг/сут. согласно рекомендациям по диагностике и лечению ХИБС [1].

Далее оценивались результаты лечения при помощи повторной ФГДС. Перед началом лечения и после его окончания определялись уровни ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1- β иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы “Вектор БЕСТ” в сыворотке венозной крови. Группу контроля составили 26 пациентов имеющие ХИБС, у которых отсутствовали патологические изменения слизистой оболочки ЖКТ. Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе STATISTICA 10.0. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Проверка распределения на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные признаки сравнивались при помощи знакового рангового теста Вилкоксона и Т-критерия Стьюдента. Качественные признаки сравнивались при помощи теста хи-квадрат.

Результаты

Среди 340 пациентов с ХИБС АИГДП была выявлена у 51 чел. (15%). Оказалось, что преобладали лица мужского пола, их было 59% (30 чел.). Женщин оказалось 21 чел. (41%). Исходно у пациентов были отмечены следующие изменения слизистой оболочки ЖКТ. Среди пациентов с ХИБС и АИГДП в 43% случаев были выявлены эрозии тела и антрума желудка, у 21,5% исследуемых были обнаружены эрозии двенадцатиперстной кишки (ДПК), одновременно эрозии желудка и ДПК были выявлены в 15,8% случаях. В 11,7% констатирована геморрагическая гастропатия, и у 8% пациентов

оказалась язвенная болезнь желудка и/или ДПК. Стоит отметить, что 65% исследуемых пациентов с АИГДП изначально не предъявляли субъективных жалоб со стороны ЖКТ.

Через 2 мес. среди лечившихся только ИПП была отмечена следующая эндоскопическая картина. У 6 чел. (24%), лечившихся только ИПП, оставались признаки АИГДП. Положительная динамика определялась у 19 (76%) пациентов ($p=0,045$). У них наблюдалась нормальная слизистая оболочка ЖКТ (характеристика АИГДП по данным ФГДС представлена в таблице 2). Пациенты, которые до лечения имели жалобы на диспепсию, отрыжку, боли в эпигастральной области, на фоне терапии ИПП, отмечали уменьшение данных жалоб.

В группе пациентов, лечившихся с использованием ребамипида, по данным ФГДС у всех определялась слизистая оболочка ЖКТ без патологических изменений. В результате лечения жалоб со стороны ЖКТ никто из пациентов этой группы не предъявлял.

В норме содержание ФНО- α в сыворотке крови, согласно используемой методике, составляла в среднем 0,5 пг/мл, ИЛ-1- β — 1,6 пг/мл, ИЛ-6 — 2,0 пг/мл. В ходе исследования было получено, что изначально у пациентов с ХИБС при отсутствии патологических изменений слизистой оболочки ЖКТ (группа контроля), содержание цитокинов приближалось к нормальным значениям. Среди лиц с АИГДП, напротив, их содержание оказалось повышено, относительно группы контроля. Это наглядно представлено в таблице 3.

Таблица 3

Значения провоспалительных цитокинов у пациентов с ХИБС и АИГДП и у пациентов группы контроля

Показатели провоспалительных цитокинов	Группа контроля, n=26	Группа больных с ХИБС и АИГДП, n=51	КД
ФНО-α, пг/мл	1,5±0,8	9,8±3,6	p=0,00031
ИЛ-6, пг/мл	0,8±0,8	8,4±4,0	p=0,00002
ИЛ-1-β, пг/мл	1,9±1,7	9,5±4,7	p=0,00043

Примечание: КД — коэффициент достоверности.

Таблица 4

Динамика показателей провоспалительных цитокинов у больных ХИБС

	ИПП+ребамипид, (n=26)			ИПП, (n=25)		
	Исходно	В результате лечения	КД	Исходно	В результате лечения	КД
ФНО-α, пг/мл	9,4±5,0	1,9±2,9	p=0,0003	11,2±3,1	7,04±3,09	p=0,0652
ИЛ-6, пг/мл	9,5±4,2	2,1±1,8	p=0,0034	8,5±4,0	5,6±4,0	p=0,074
ИЛ-1-β, пг/мл	7,8±4,4	2,2±1,3	p=0,0012	10,5±3,8	8,2±3,6	p=0,059

Примечание: КД — коэффициент достоверности.

Дальнейший анализ показал следующее. В группе пациентов, которая в качестве лечения АИГДП получала ИПП вместе с ребамипидом, через 2 мес. наблюдалось статистически значимое снижение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Среди лечившихся лишь ИПП также наблюдалась тенденция к снижению цитокинов, но она оказалась статистически недостоверной. Динамическую картину уровней цитокинов в процессе лечения можно наглядно проследить по таблице 4.

Обсуждение

В настоящем исследовании получено, что частота АИГДП у больных ХИБС, длительно получающих терапию АСК встречалась в 15% случаев. По результатам рандомизированных контролируемых исследований, поражения желудка на фоне регулярного приема неселективных НПВП в целом выявляются от 15 до 40% случаев [5]. В литературе встречается мало исследований, посвященных проблеме АИГДП. Но в них отмечено, что АИГДП по частоте не уступают другим НПВП-гастропатиям [16].

В ходе работы выявлено преобладание эрозивного процесса тела и антрума желудка у больных ХИБС и АИГДП. По данным литературы, преобладание таких форм АИГДП, является характерной особенностью этой патологии [17].

Среди пациентов с АИГДП в 65% случаев отсутствовали жалобы со стороны ЖКТ. Некоторые авторы объясняют отсутствие симптоматики при терапии АСК и другими НПВП формированием более высоких сенсорных порогов, связанных с основным заболеванием и наличием противовоспалительного и обезболивающего эффекта у данного класса лекарственных средств [5]. Кроме того, рядом исследователей замечен дисбаланс между жалобами и выраженностью эндоскопической картины: часто у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ отсутствует какая-либо симптоматика, и напротив,

у больных, предъявляющих жалобы на диспепсию и боли в эпигастрии, по данным ФГДС не выявляются патологические изменения слизистой оболочки. Это еще раз подтверждает сложность диагностики НПВП-гастропатий. Осложнения в виде желудочно-кишечных кровотечений встречаются всё же чаще при имеющемся эрозивно-язвенном процессе слизистой оболочки ЖКТ [18]. Этот факт показывает важность раннего выявления и лечения такой патологии. Главным механизмом повреждающего действия АСК слизистой оболочки ЖКТ является снижение выработки защитных простагландинов путём блокирования фермента циклооксигеназы 1. Однако в целом патогенез повреждающего действия АСК до конца не изучен. Известно, что кроме блокирования выработки простагландинов, АСК изменяет метаболический путь арахидоновой кислоты, переключая его с простагландинового на липоксигеназный путь. Под действием липоксигеназы происходит стимуляция NF-каппа-В и повышение выработки провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1-β, ИЛ-6). В свою очередь, которые, токсически воздействуют на слизистую оболочку ЖКТ [16]. Поэтому изучение участия провоспалительных цитокинов в патогенетической цепи развития АИГДП представляется перспективным.

Заключение

До настоящего времени остается проблема высокой смертности от ССЗ. В России она в значительной степени обусловлена ИБС.

“Золотым стандартом” лечения ХИБС является использование АСК. Однако, в связи с этим, нередко развивается АИГДП. По данным настоящего исследования, частота эрозивно-язвенных поражений у больных ХИБС на фоне применения аспирина была до 15% случаев.

В исследовании получено, что у пациентов с ХИБС с АИГДП имеет место повышение уровня

ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ
ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ –
ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ^{1,2,3,4}



www.rebagit.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Lieta K. et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Humans: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test, Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54 (7): 1500-1501.
2. Suzuki T. et al. «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution», J Pharmacol Sci. 2008 Mar; 106(3):465-77.
3. Jurek A. et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats Dig Dis Sci. 1993;38:1441-1449.
4. Terakawa AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action?, Dig Dis Sci. 2004 Feb; 49(2):202-9.
Уполномоченный представитель держателя РУ и РО: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7 в Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (866) 993-04-16, info@promedcs.ru

ЛП-001831

провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. По всей видимости, это является компонентом патогенетической цепи развития АИГДП.

Препарат ребамипид (Ребагит) показал хорошую эффективность в комплексной терапии АИГДП у больных ХИБС.

Накопленная доказательная база позволяет рекомендовать ребамипид для профилактики и лече-

ния осложнений, связанных с приемом НПВП (в т.ч. аспирииндуцированных патологий), со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Karpov YuA, Kukharchuk VV, Lupanov VP, et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(3):3-33. (In Russ.) Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015;10(3):3-33.
- Boytsov SA, Pogosova NV. Cardiovascular prophylaxis 2017. Russian national recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Damage Associated with Low-Dose Aspirin. *Curr Pharm Des*. 2015;21(35):5049-55. doi:10.2174/1381612821666150915104800.
- Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. doi:10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
- Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical recommendations "Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennââ revmatologîâ*. 2015;9(1):4-24. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации "Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике". *Современная ревматология*. 2015;9(1):4-24. doi:10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
- Orlova A Ya. Some questions of appointment of acetylsalicylic acid in clinical practice. *Arterial Hypertension*. 2015;21(5):536-44. (In Russ.) Орлова А.Я. Некоторые вопросы назначения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(5):536-44. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-536-544.
- Endo H, Sakai E, Higurashi T, et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based in the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012;44(10):833-8. doi:10.1016/j.dld.2012.05.016.
- Miyamoto M, Haruma K, Okamoto T, et al. Continuous proton pump inhibitor treatment decreases upper gastrointestinal bleeding and related death in rural area in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(2):372-7. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06878.x.
- Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, et al. A comparison of the gut microbiome between long term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May; 43(9):974-84. doi:10.1111/apt.13568.
- Park SH, Cho CS, Lee OY, et al. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;2:148-55. doi:10.3164/jcbn.40.148.
- Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. doi:10.1586/egh.10.25.
- Nagano Y, Matsui H, Muramatsu M, et al. Rebamipide significantly inhibits indometacine-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct;50 Suppl 1:76-83. doi:10.1007/s10620-005-2810-7.
- Li W, Zhao Y, Xu X, et al. Rebamipide suppresses TNF- α mediated inflammation in vitro and attenuated the severity of dermatitis in mice. *FEBS J*. 2015;282(12):2317. doi:10.1111/febs.13278.
- Moroz EV, Karateev AE. Rebamipide: Effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Modern Rheumatology J*. 2016;10(4):97-105. (In Russ.) Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016;10(4):97-105. doi:10.14412/1996-7012-2016-4-97-105.
- Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1-29.
- Boldueva SA, Lenovova IA. Acetylsalicylic acid: do we know everything about it and do we use it correctly? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(5):708-16. (In Russ.) Болдуева С.А., Леновова И.А. Ацетилсалициловая кислота: все ли мы о ней знаем и правильно ли используем? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(5):708-16. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-5-708-716.
- Mayev IV, Andreev DN, Dicheva DT, et al. New ideas about gastropathy associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium medicum*. 2017;19(8):8-14. (In Russ.) Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичаева Д.Т. и др. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium medicum*. 2017;19(8):8-14. doi:10.26442/2075-1753_19.8.110-115.
- Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, et al. Classic NSAID and selective COX-1 and COX 2 inhibition in healing chronic gastric ulcers. *Microsc Res Tech*. 2001;(53):343-53. doi:10.1002/jemt.1102.