



# Ураження шлунково-кишкового тракту в разі прийому НПЗП: оптимізація профілактики та лікування

**Застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) й індуковані ними гастропатії залишаються актуальною проблемою сьогодення. Як свідчать дані Американської колегії ревматологів, понад 5% населення планети щодня використовують НПЗП як знеболювальні, протизапальні, жарознижувальні й антиагрегантні засоби. На НПЗП припадає більш як 70 млн призначень і понад 30 млрд безрецептурних таблеток, які щороку продаються в США (Ткач С.М. і співавт., 2015).**

Головний стримувальний фактор їх широкого застосування в щоденній практиці – гастроінтестинальна та гепатотоксичність. Виразки шлунка та/або дванадцятипалої кишки виявлялися в 10-15% пацієнтів, які регулярно використовували НПЗП, а шлунково-кишкова кровотеча або перфорація впродовж року розвивалися в 1-1,5% випадків (Лапина Т.Л., 2006; Kugosawa S. et al., 2013). У 71% хворих, які тривало отримували НПЗП, спостерігалися ушкодження тонкого кишечника.

Такі вражаючі статистичні дані навів Ігор Миколайович Скрипник, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація», під час доповіді в рамках науково-практичної конференції «Поліморбідна патологія органів травлення в практиці сімейного лікаря» (4-5 листопада, м. Дніпро). Він акцентував увагу на поширеності ускладнень терапії НПЗП з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), способах їх профілактики й лікування.

– Найчастіше НПЗП-ентеропатії на відміну від НПЗП-індукованих уражень шлунка перебігають безсимптомно, що суттєво ускладнює діагностику й відтермінує початок профілактичних і лікувальних заходів (Graham D.Y., Orekun A.R., 2005).

Поширеність таких ентеропатій надзвичайно висока. L. Maiden (2009) встановив, що ураження тонкого кишечника мали 81,3% пацієнтів із ревматоїдним артритом, які застосовували НПЗП, та 33,3% хворих, лікування котрих не передбачало прийому препаратів цього класу, тобто на тлі терапії НПЗП ризик ентеропатії зростає утричі.

D.J. Allison і співавт. (2005) за допомогою відеокапсульної ендоскопії діагностували виразкування тонкого кишечника у 8,4% пацієнтів, що використовували НПЗП, тоді як у популяції, що не приймала ці ліки, зазначений показник становив 0,6% (у 14 разів нижчий).

H. Endo й E. Sakai (2012) згідно з даними ендоскопії та капсульної ендоскопії констатували видиме ушкодження слизових оболонок (СО) тонкого кишечника в понад 40% хворих.

На мою думку, найвдаліше механізм виникнення НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій пояснює гіпотеза трьох ударів (Bjarnason I., Taskeuchi K., 2009):

I – безпосереднє ушкодження фосфоліпідів у клітинній мембрані з наступним порушенням ферментативних властивостей мітохондрій;

II – зменшення енергетичного синтезу, вивільнення іонів кальцію та вільних радикалів, порушення міжклітинних зв'язків;

III – транслокація кишкової мікробіоти, протеолітичних ферментів, жовчних кислот і токсинів у просвіт СО кишечника, що зумовлює розвиток запалення.

У зв'язку з широким використанням НПЗП у кишковорозчинній оболонці частота виявлення ушкоджень СО тонкого кишечника значно зросла, що переважно пов'язано з неконтрольним прийомом засобів цієї групи загалом і ацетилсаліцилової кислоти (АСК) зокрема (Endo H., Sakai E., Higurashi T., 2012).

Як профілактичну терапію застосовують інгібітори протонної помпи (ІПП). Однак у такої тактики теж є зворотний бік: ІПП не лише не знижують ризик виникнення ентеропатій у разі одночасного прийому з НПЗП, забезпечуючи протекторну дію, але й можуть провокувати ушкодження кишечника шляхом порушення мікробіоценозу (Goel G.A., Dshpande A. et al., 2012).

Інформація про ключові фактори ризику ускладнень із боку ШКТ внаслідок прийому НПЗП міститься в авторитетному документі – Маастрихтському консенсусі (версія 5).

Твердження 7 Консенсусу Маастрихт V (рівень доказовості високий, клас доказів А): АСК і НПЗП збільшують ризик розвитку виразкової хвороби (ВХ) в осіб, інфікованих *Helicobacter pylori*.

• НПЗП, прийом АСК й інфікування *H. pylori* – самостійні фактори ризику ВХ та її ускладнень.

• Антитромбоцитарна терапія й антикоагулянти підвищують ризик розвитку виразкової кровотечі.

• Особам, інфікованим *H. pylori*, що приймають НПЗП й АСК, притаманний вищий ризик виразкових кровотеч порівняно з пацієнтами, що не інфіковані *H. pylori*.

Твердження 8 Консенсусу Маастрихт V (рівень доказовості помірний, клас доказів А): пацієнтів із ВХ в анамнезі, які приймають АСК та НПЗП, слід обстежити на наявність *H. pylori*.

• Обстеження на *H. pylori* потрібно проводити пацієнтам, які застосовують АСК (навіть у низьких дозах), НПЗП, із пептичною виразкою в анамнезі.

• Наявність ВХ і шлунково-кишкової кровотечі, інфікування *H. pylori* – показання для антигелікобактерної терапії. У перекладі на мову клінічної практики це твердження звучить як «Take care of dyspeptic» – «Спостерігай за пацієнтами, що страждають на диспепсію».

**Які шляхи запобігання розвитку НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій наявні в арсеналі клініциста?**

• Превентивно призначати лікарські засоби, а саме ІПП,  $H_2$ -блокатори, цитопротектори. Це допомагає знизити частоту виникнення ускладнень у середньому на 40%.

• Віддавати перевагу парентеральному введенню НПЗП.

• Рекомендувати найменш токсичні препарати цього класу та кишковорозчинні форми.

• Здійснювати місцеву терапію НПЗП, у тому числі в поєднанні з фізіотерапевтичними методами.

• Забезпечувати корекцію дисбіозу кишечника.

Варто враховувати, що жоден засіб, окрім цитопротекторів, не чинить безпосередній вплив на захисні механізми СО шлунка та тонкого кишечника.

**Цитопротекція – здатність ендогенних речовин (простагландинів, глутатіону, оксиду азоту та ін.) або лікарських засобів запобігати появі чи мінімувати ушкодження СО ШКТ, що спричинені агресивними чинниками або отруйними речовинами. Належить до факторів захисту (Симаненков В.І. та співавт., 2016).**

Доказову базу та багаторічний досвід застосування як цитопротектора має препарат ребаміпід. Він підвищує вміст простагландинів  $E_2$  та  $I_2$  у шлунковому соку, а рівень простагландину  $E_2$  – в СО шлунка; збільшує активність ферментів, які посилюють синтез високомолекулярних глікопротеїнів; покращує мікроциркуляцію в СО шлунка та стимулює проліферацію клітин.

Ребаміпід має широкий спектр позитивних клінічних ефектів. Зокрема, він збільшує кількість поверхневого шлункового слизу, стимулює регенерацію СО шлунка, забезпечує цитопротекторний ефект (сприяє захисту СО шлунка від факторів агресії), чинить протизапальну дію, покращує мікроциркуляцію в СО шлунка / дванадцятипалої кишки та стимулює проліферацію клітин, що є надзвичайно важливим у лікуванні гастро- й ентеропатій, індукованих НПЗП.

На українському ринку представлений якісний і доступний за ціною препарат ребаміпід – Елкоцин® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг (виробник АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум»). Показаннями для його призначення є виразка шлунка, гострий гастрит, хронічний гастрит у період загострення, патологічні зміни СО шлунка (ерозії, кровотечі, гіперемія, набряк).

При виборі лікування фахівці мають спиратися передусім на доказову базу. Стосовно ребаміпід накопичено переконливі результати наукових досліджень, які доводять його ефективність і безпечність.

У спостереженні STARS (Du Y.-Q. et al., 2006), яке включало 453 пацієнтів із хронічним ерозивним гастритом,



I.M. Скрипник

підтвердженням фіброгастроуденоскопією, порівнювали результати терапії у двох групах. В основній групі застосовували ребаміпід 100 мг протягом 8 тиж, у контрольній – суцральфат 1 мг. У групі пацієнтів, які застосовували ребаміпід, після терапії збільшувався вміст простагландину  $E_2$  в зоні ерозії СО (рис. 1) й істотно зменшувалася вираженість запалення (рис. 2).

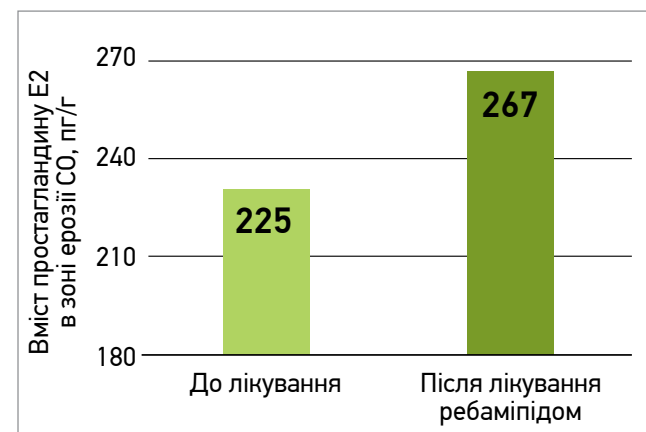


Рис. 1. Вміст простагландину  $E_2$  в зоні ерозії СО в пацієнтів, що застосовували ребаміпід, до та після завершення лікування

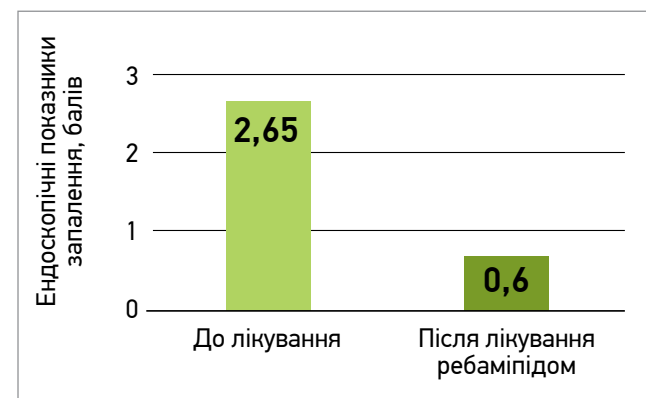


Рис. 2. Вираженість запалення в пацієнтів, що застосовували ребаміпід, до та після завершення лікування

Ребаміпід зменшує хронічне запалення в ділянці малої кривизни тіла шлунка після ерадикаційної терапії *H. pylori*: такий висновок зробили японські вчені Т. Kamada та співавт. (2015) у рамках багатоцентрового дослідження. 169 пацієнтів після успішної ерадикації *H. pylori* були розподілені на прийом ребаміпід 100 мг протягом 8 тиж (основна група) та групу контролю. Контрольними точками в цьому спостереженні були гістопатологічні дані відповідно до оновленої Сіднейської системи, що оцінювалися на початку дослідження та через 1 рік (рис. 3).

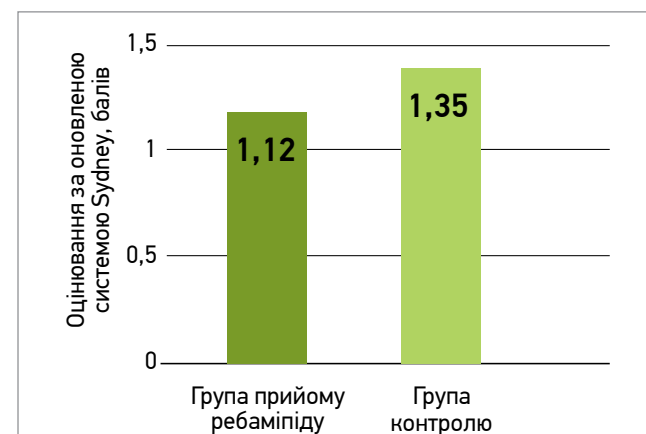


Рис. 3. Вираженість хронічного запалення в ділянці малої кривизни тіла шлунка після ерадикації *H. pylori*

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні групи японських науковців під керівництвом А. Terano (2013) виокремили дві групи хворих, інфікованих *H. pylori* (n=301), із ВХ шлунка після тижня



ерадикаційної терапії: основну (ребаміпід 100 мг протягом 7 тиж) і контрольну (плацебо). Як первинну кінцеву точку оцінювали швидкість загоєння виразки шлунка. Зафіксовано достовірне збільшення швидкості загоєння виразки та кількості пацієнтів, у яких досягнуто клінічного ефекту, на тлі прийому ребаміпиду (рис. 4).

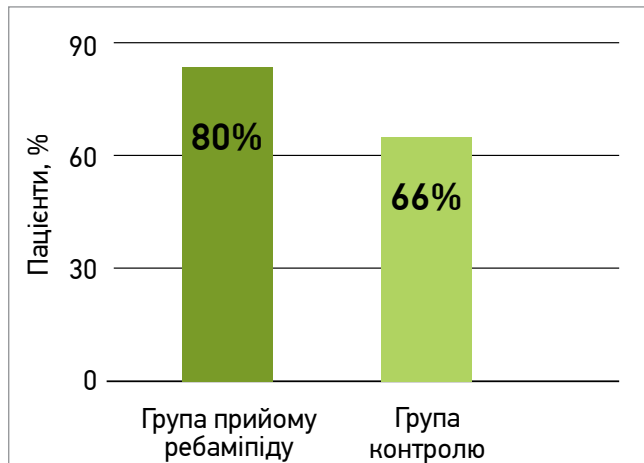


Рис. 4. Швидкість загоєння виразки після ерадикації *H. pylori*

Цікавим є багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому вивчали результати лікування високими дозами ребаміпиду пацієнтів із помірними/тяжкими ураженнями тонкого кишечника, індукованими прийомом низьких доз АСК (Watanabe T. et al., 2015).

У дослідження включали пацієнтів, які отримували 100 мг АСК у кишкороворачивній оболонці щодня протягом  $\geq 3$  міс із наявністю  $\geq 3$  уражень СО (ерозії або виразки) тонкого кишечника, що підтверджувалося капсульною ендоскопією. Хворі основної групи приймали ребаміпід 300 мг 3 р/день протягом 8 тиж, контрольної – плацебо.

Наприкінці дослідження повне загоєння СО тонкого кишечника відзначалося в 32% осіб групи застосування ребаміпиду, тоді як у контрольній групі цей показник становив лише 7,7% (рис. 5). Тобто на тлі терапії ребаміпідом усунути ураження СО вдавалося в 4 рази частіше; при цьому частота побічних ефектів не зростала.

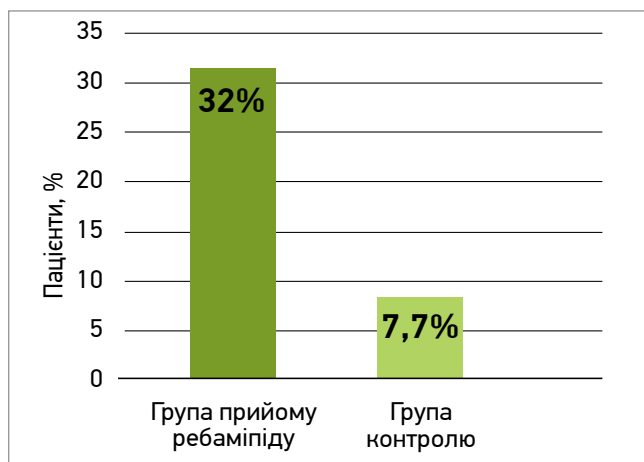


Рис. 5. Частота повного загоєння СО тонкого кишечника

Заслужують на увагу результати рандомізованого багатоцентрового дослідження STORM (Park S.-H. et al., 2007). Ребаміпід не поступався мізопростолу за захисним впливом на СО гастродуоденальної зони. Він запобігав ВХ, асоційованій із тривалим прийомом НПЗП, так само ефективно, як і мізопростол: частота її розвитку становила 4 проти 3,9% відповідно.

У 2014 році К. Tozawa та співавт. уперше продемонстрували захисні ефекти ребаміпиду на СО ШКТ при лікуванні низькими дозами АСК та/або клопидогрелем порівняно зі впливом плацебо. Отримані дані вважаються вагомим аргументом для рекомендації ребаміпиду як первинної профілактики розвитку НПЗП-індукованих ускладнень у здорових осіб.

Відповідно до висновків численних наукових робіт ребаміпід 300 мг/добу або в комбінації з омепразолом/езомепразолом істотно знижував частоту розвитку НПЗП-індукованих ушкоджень тонкого кишечника, сприяв прискоренню загоєння ерозивних і виразкових уражень СО ШКТ.

Ребаміпід доцільно призначати навіть у разі короткого курсу НПЗП, враховуючи те що ризик розвитку НПЗП-гастропатії, в тому числі її ускладненого перебігу, найвищий у перші 7-30 днів прийому.

Цей цитопротектор показаний хворим, які потребують тривалого/пожиттєвого використання НПЗП. Ребаміпід можна призначати не лише як терапію за наявності гастропатії, а й із профілактичною метою в пацієнтів із факторами ризику (Казюлин А.Н. і соавт., 2016). Використання цитопротекторів дає змогу зменшити дозу НПЗП і ймовірність появи побічних ефектів, типових для засобів цього класу.

**Застосування ребаміпиду (Елкоцин® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг, виробник АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум») – один із дієвих, науково обґрунтованих методів профілактики та лікування НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій, зменшення тривалості прийому та дози кислотосупресорів за рахунок посилення захисних механізмів СО.**

Як призначати Елкоцин® таблетки 100 мг? Препарат застосовують по 100 мг (1 таблетці) тричі на добу: вранці, вдень і ввечері, запиваючи невеликою кількістю рідини, за 30 хв до прийому їжі. Курс лікування – 2-4 тиж. За потреби, наприклад у разі ВХ шлунка, тривалість терапії продовжують до 8 тиж.



Завершуючи доповідь, професор зауважив, що підвищення резистентності СО кишечника шляхом призначення цитопротектора ребаміпиду (препарату Елкоцин®) є сучасним підходом до патогенетичної терапії НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій. Використання ребаміпиду на тлі комплексної терапії з ІППІ у таких хворих сприяє посиленню адаптивних механізмів СО гастродуоденальної зони та кишечника, забезпечує профілактичний і лікувальний ефекти.

«Цитопротекція – вкрай важливий компонент патогенетичної терапії НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій, яким не можна нехтувати», – резюмував Ігор Миколайович.

Підготувала **Олександра Марченко**

## ДОВІДКА «ЗУ»

Тривалий час єдиним засобом медикаментозної профілактики ускладнень НПЗП-терапії залишалися ІППІ. Ці засоби ефективні в профілактиці та лікуванні патології верхніх відділів ШКТ (НПЗП-індукованих гастропатій), але безсилі стосовно уражень тонкого кишечника (НПЗП-індукованих ентеропатій).

Наразі клініцистам доступний такий інструмент захисту СО ШКТ, як ребаміпід – гастро- й ентеропротектор. Він посилює синтез ендогенних простагландинів і характеризується потужним протизапальним потенціалом. Препарат давно й широко використовується лікарями Японії, Південної Кореї та Китаю.

Накопичено серйозну доказову базу, що підтверджує ефективність використання ребаміпиду з метою запобігання та лікування НПЗП-індукованих гастро- й ентеропатій (у тому числі патології, спричиненої прийомом низьких доз АСК).

За даними контрольованих досліджень, він не поступається «класичному» гастропротектору мізопростолу, а навпаки, демонструє суттєві переваги щодо переносимості.

Безпечність застосування ребаміпиду під час вагітності та лактації не доведена; препарат протипоказаний до застосування.



# ЕЛКОЦИН® ЛІКИ ДЛЯ ШЛУНКОВИХ РАН

Ефективний цитопротектор для відновлення слизової оболонки ШКТ<sup>1</sup>

1. М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова «Ребаміпід – гастроінтестинальний протектор з плейотропними властивостями», ЕФЕКТИВНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ. Гастроентерологія №2 (34) / М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова «Ребаміпід – гастроінтестинальний протектор з плейотропними властивостями», ЕФЕКТИВНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ. Гастроентерологія №2 (34) Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить ребаміпиду 100 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гідроксипропілцелюлоза, магнезієвий стеарат, суміш для покриття: гіпромелоза, титановий діоксид (Е 171), поліетиленгліколь (макрогол). Фармакологічна група. Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Код АТХ А02Х. Показання. Виразка шлунку, гострий гастрит, період загострення хронічного гастриту, патологічні зміни слизової оболонки шлунку (ерозії, кровотечі, гіперемія, набряки). Протипоказання. Підвищена чутливість до ребаміпиду або до будь-яких інших компонентів препарату. Злоякісні захворювання шлунка. Побічні реакції. З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, гранулоцитопенія; частота невідома – тромбоцитопенія. З боку гепатобіліарної системи: нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів АСАТ, АЛАТ, гаммаглутамілтрансфераза, ЛФ та інші порушення функції печінки; частота невідома – жовтяниця. З боку імунної системи: нечасто – висипання на шкірі, свербіж, екзема медикаментозного типу, інші алергічні симптоми; частота невідома – кропив'янка. З боку центральної і периферичної нервової систем: частота невідома – оніміння, запаморочення, сонливість. З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – запори, відчуття розпирання та наповнення у животі, діарея, нудота, блювання, печія, біль у животі, відрижка повітрям, порушення смакових відчуттів; частота невідома – спрага. З боку дихальної системи: частота невідома – кашель, важкість дихання. З боку сечостатевої системи: нечасто – порушення менструального циклу у жінок; частота невідома – набрякості та біль у молочних залозах, розвиток «жіночих грудей» у чоловіків (гінекомастія), індуція виділення молока. Лабораторні дослідження: частота невідома – збільшення рівня сечовини. Загальні реакції: нечасто – реакції гіперчутливості, набряки, відчуття стороннього предмета в носоглотці; частота невідома – гарячка, тривожність, припливи (раптове почервоніння обличчя), оніміння язика, відчуття серцебиття. У разі виникнення симптомів алергії необхідно припинити прийом препарату. У разі значного підвищення рівня трансаміназ або у разі одночасного підвищення температури, виникнення висипань та інших симптомів необхідно припинити прийом препарату та вжити заходів для поліпшення стану. Інформацію наведено у скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Елкоцин®, таблетки. Обов'язково прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Р.П.: № UA/17361/01/01 від 26.04.2019 р. до 26.04.2024 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 22.11.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
ARTERIUM