

# НПВП-энтеропатия — перспективы профилактики и лечения

Профессор Е.Н. Карева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто используемых лекарств в мире, при этом количество их побочных эффектов очень велико. В первую очередь это НПВП-гастропатии, но в долгосрочной перспективе у 50–70% пациентов применение НПВП вызывает и повреждение тонкой кишки (НПВП-энтеропатия). Данное состояние характеризуется наличием крови в кале, анемией неясной этиологии, абдоминальными симптомами, явлениями кишечной непроходимости. Иногда НПВП-энтеропатии имеют серьезные последствия. Отмена НПВП не всегда возможна, например при хроническом болевом синдроме, и не всегда приводит к излечению НПВП-энтеропатии. До настоящего времени не предложено ни одного лекарства с доказанной эффективностью для предотвращения данного побочного эффекта. По-видимому, это объясняется не до конца выясненным механизмом патогенеза НПВП-энтеропатий. Наиболее перспективной представляется гипотеза участия отдельных представителей микрофлоры в развитии энтеропатии, поэтому модулирование кишечной флоры с помощью пробиотиков может стать базисной терапевтической стратегией для профилактики и лечения такого повреждения. Оценка роли отдельных штаммов лакто- и бифидобактерий в развитии НПВП-энтеропатии требует пристального внимания. Проведение проспективных рандомизированных клинических испытаний позволит оценить эффективность применения пробиотиков для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии.

**Ключевые слова:** НПВП-энтеропатия, механизмы патогенеза, микробиота, пробиотики, Максилак.

**Для цитирования:** Карева Е.Н. НПВП-энтеропатия — перспективы профилактики и лечения. РМЖ. 2019;7:11–14.

## ABSTRACT

NSAIDs-enteropathy — prevention and treatment aspects

E.N. Kareva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly used medicines worldwide, and their side effects number is very large. In the first instance — NSAIDs-gastropathy, although, the NSAIDs use causes damage to the small intestine (NSAIDs-enteropathy) on the long-term basis in 50–70% of patients. This condition is characterized by the presence of the fecal blood, anemia of unknown etiology, abdominal symptoms, and phenomena of intestinal obstruction. Sometimes NSAIDs-enteropathy has serious consequences. NSAIDs cancellation is not always possible (for example, in chronic pain syndrome) and does not always lead to the NSAIDs-enteropathy cure. To date, not a single medicine with proven effectiveness to prevent this side effect has been proposed. Apparently, this is not fully explained by the mechanism of NSAIDs-enteropathy pathogenesis. The most promising hypothesis is the participation of individual microflora representatives in the enteropathy development, so the intestinal flora modulation with probiotics can become a basic therapeutic strategy for the prevention and treatment of such damage. Role evaluation of lacto- and bifidobacteria individual strains in the NSAIDs-enteropathy development requires focused attention. Prospective randomized clinical trials conduction will assess probiotics effectiveness in the treatment and prevention of NSAIDs-enteropathy.

**Keywords:** NSAIDs-enteropathy, mechanisms of pathogenesis, microbiota, probiotics, Maxilac.

**For citation:** Kareva E.N. NSAIDs-enteropathy — prevention and treatment aspects. RMJ. 2019;7:11–14.

## ВВЕДЕНИЕ

Не только в России, но и во всем мире нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее используемыми лекарственными средствами [1]. НПВП представляют собой широкий класс лекарственных средств с обезболивающими, противовоспалительными, антитромботическими свойствами. Более 30 млн человек в мире ежедневно употребляют НПВП, из них 40% потребителей — старше 60 лет [2].

Самые частые и потенциально опасные побочные эффекты НПВП проявляются в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь это гастропатии. Знание механизма развития данного эффекта НПВП позволило разработать надежные схемы профилактики НПВП-гастропатии. Речь идет о применении ингибиторов протонной помпы (ИПП). Но есть и другое повреждение ЖКТ — НПВП-энтеропатия, оно также вызывает серьезную озабоченность [2]. Конечно, данное состояние развивается не у всех

пациентов, важную роль в его развитии играют отягощенный анамнез и возраст. Частота потребления НПВП увеличивается пропорционально возрасту — до 40 лет их используют 25,4% населения, а после 80 лет — 66,5% [3]. Прогнозируется, что применение этих препаратов будет в ближайшие годы прогрессировать из-за старения населения на земном шаре и за счет роста заболеваний сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, воспалительных заболеваний.

## ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

Выделяют несколько патогенетических механизмов действия НПВП на кишечную стенку: местное токсическое действие препарата на слизистую оболочку после его приема внутрь и системные эффекты после всасывания в кровь [4]. Важное место отводится простагландинам (ПГ), которые играют защитную роль и улучшают кровоснабжение слизистой. Отдельного внимания заслуживает выявленная роль кишечной флоры в патогенезе НПВП-энтеропатий [5].

### Роль микрофлоры в развитии НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

В слизистой желудка основным повреждающим фактором на фоне снижения защитных свойств эпителия служит соляная кислота, а в кишечнике основная повреждающая роль отводится желчи и НПВП-опосредованному изменению свойств микрофлоры. При этом решающее значение имеет снижение уровня ПГ и их защитного действия на слизистую кишки. ИПП, вызывая снижение продукции соляной кислоты, успешно защищают пациентов от кислотозависимого изъязвления слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [6]. Однако частота развития энтеропатии на фоне такого лечения может даже увеличиться. Этот парадоксальный эффект может быть результатом изменения состояния микрофлоры в условиях изменения pH химуса [7], что в свою очередь может привести к развитию дисбиоза или снижению числа полезных для здоровья хозяина бактерий, баланс сдвигается в сторону преобладания условно-патогенных видов, обычно присутствующих в здоровой микрофлоре, только в небольших количествах [8]. Чаще всего дисбиоз является очевидным следствием применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия, но он может развиваться и вследствие изменения кислотности химуса.

### Клиническая картина НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

НПВП-энтеропатия характеризуется наличием крови в кале, анемией, абдоминальными симптомами, явлениями кишечной непроходимости [9]. Риск развития патологии тонкой кишки возрастает у пациентов пожилого возраста, на фоне приема глюкокортикостероидов (способствуют проникновению микроорганизмов через кишечный барьер, замедляют темпы восстановления поврежденных клеток кишечника) и антикоагулянтов, при наличии дивертикулов, а также хронических воспалительных заболеваний кишечника (целиакия, болезнь Уиппла, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) [1].

## ЛЕЧЕНИЕ/ПРОФИЛАКТИКА НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

Основой терапии побочных эффектов является отмена препарата, вызвавшего такое осложнение. Однако такой шаг часто не устраняет проявлений энтеропатии. С другой

стороны, полное прекращение приема НПВП невозможно, например, у пациентов с хронической болью или воспалением, ведь альтернативы НПВП для контроля боли пока нет. Предпринимался ряд попыток, направленных на поиски таких вариантов, но до сих пор не получено удовлетворительной оценки стратегий лечения этого осложнения. Существующие стратегии профилактики НПВП-энтеропатии включают два направления: замещение ПГ и влияние на микрофлору кишечника (антибиотики, пробиотики) [10–12].

### ПРИМЕНЕНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Один из механизмов коррекции НПВП-энтеропатии — замещение ПГ. Однако повышение сниженного уровня ПГ было хорошо в теории, но в реальности положительный лечебный эффект был кратковременным и сопровождался большим количеством побочных эффектов (диарея, спазмы, боль).

### ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ

Второе, более перспективное с фармакологических позиций направление коррекции НПВП-энтеропатии — воздействие на микрофлору кишечника. Участие микроорганизмов в появлении НПВП-гастроэнтеропатий предполагалось еще при анализе побочных эффектов ИПП [9]. Оказалось, что снижение кислотности желудочного сока сопровождается изменением спектра бактериальной флоры верхнего отдела кишечника, что создает благоприятные условия для повреждения слизистой в этом месте.

Применение антибиотиков для профилактики НПВП-энтеропатии также не является выигрышным решением [12]. Это связано с еще более грозной проблемой — быстрым и неуклонным ростом резистентности микрофлоры к широкому спектру антибактериальных средств, включая антибиотики резерва.

Наличие еще одного эффективного средства управления флорой кишечника — про- и пребиотической терапией — вселяет надежду на скорую разработку мер по профилактике НПВП-энтеропатии. Механизмы действия пробиотиков включают конкурентное подавление роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и иммунную модуляцию [13]. Современные исследования подтверждают, что потребление пробиотиков здоровыми людьми может улучшать функцию эпителия кишечника, повышая сопротивляемость инфекциям. Согласно данным Всемирной гастроэнтерологической ассоциации (World Gastroenterology Organisation, WGO) большинство пробиотиков имеют широкие терапевтические возможности и при этом низкий патогенный потенциал.

### ПРОБИОТИКИ ПРИ НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Известно, что клетки эпителия кишечника через собственные рецепторы распознают уязвимые места клеточной стенки грамотрицательных энтеробактерий и иницируют секрецию цитокинов, миграцию нейтрофилов и окислительное повреждение. Watanabe et al. (2011) [14] установили, что подавление грамотрицательных бактерий в кишечнике уменьшает НПВП-энтеропатию. В эксперименте показано, что ИПП усугубляют НПВП-энтеропатию, вызывая значительное увеличение числа грамотрицательных бактерий и сокращение доли полезных для ЖКТ актинобактерий в тощей кишке. Восстановление числа актинобактерий тонкого кишечника путем применения

пробиотиков во время лечения ИПП позволило предотвратить изъязвление кишечника и предупредить кишечное кровотечение.

Очевидно, что модулирование кишечной флоры с помощью пробиотиков потенциально может защищать человека от НПВП-индуцированной энтеропатии без значительных побочных эффектов. Пробиотики могут увеличить секрецию муцина бокаловидными клетками, тем самым ограничивая движение бактерий через слизистую оболочку. Они также повышают уровень секреции эпителиальными клетками биологически активных пептидов в слизистый барьер, таким образом предотвращая размножение патогенной флоры [15]. Более того, они могут повышать уровень секреторного IgA, продуцируемого клетками слизистой оболочки. Кроме того, некоторые пробиотики могут непосредственно убивать или ингибировать рост патогенных бактерий с помощью выделения антимикробных факторов, таких как бактериоцины. Пробиотики могут также конкурировать с патогенами или комменсалами, тем самым предотвращая колонизацию и укрепляя барьерную функцию. Кишечная нормофлора противодействует колонизации кишечника патогенными и условно-патогенными бактериями, вырабатывая физиологическую ограничительную среду, по сути, снижая pH. В исследованиях повторное введение штамма *L. casei* strain *Shirota* (LcS) вызывает повышение концентрации молочной кислоты в содержимом тонкой кишки и предотвращает развитие индуцированного НПВП повреждения тонкого кишечника [16]. Является ведущим фактором лечебного действия пробиотика изменение кислотности среды или вступают в силу другие механизмы, еще предстоит выяснить. Однако бесспорным является лечебный эффект пробиотических бактерий при воспалительных заболеваниях кишечника [17], синдроме раздраженного кишечника, кишечных инфекциях и антибиотико-ассоциированной диарее.

### Микробный состав в тонкой кишке

Первая попытка оценить эффект пробиотиков в профилактике НПВП-энтеропатии у людей была предпринята в 2001 г. [18]. Авторы оценивали проницаемость барьеров желудка и кишечника у добровольцев и пришли к выводу,

что регулярный прием препарата с живыми *L. ramosus GG* может оказывать защитное действие на целостность эпителиального барьера слизистой желудка при НПВП-индуцированной гастропатии, но не оказывает влияния на уровне кишечника. Отсутствие эффекта, по мнению авторов, может быть связано с использованием моноштаммового пробиотика, коротким сроком применения и недостаточной дозой *L. ramosus GG* [19]. Кроме того, низкое содержание белка в препарате могло привести к уменьшению количества бактерий, выживших в желудке и попавших в кишечник.

В двойном слепом перекрестном исследовании прием смеси пробиотиков в большой дозе в продукте под названием «VSL#3» в течение 21 дня у 20 здоровых добровольцев, принимавших индометацин (50 мг/сут с 16-го по 19-й день), препятствовал прогрессирующему повышению концентрации фекального кальпротектина — высокочувствительного биомаркера интестинального воспаления [15]. По изменениям концентрации кальпротектина судят об активности воспаления при язвенном колите и болезни Крона. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что такая терапевтическая стратегия может быть полезной для уменьшения выраженности НПВП-энтеропатии. Ограничениями исследования являются небольшая выборка, короткие сроки лечения и популяция — здоровые добровольцы.

Поэтому особого внимания заслуживает исследование, в котором участвовали не добровольцы, а пациенты, принимавшие ацетилсалициловую кислоту в виде кишечнорастворимой лекарственной формы (100 мг/сут), ИПП (омепразол 20 мг/сут) и пробиотик на основе *L. casei* в течение 3 мес. [5]. Капсульная эндоскопия показала значительное снижение числа микротравм слизистой кишечника в группе пациентов, получавших пробиотик с *L. casei*, по сравнению с данным показателем у пациентов контрольной группы.

Важное место в терапии желудочно-кишечных расстройств занимают синбиотики. Синбиотик представляет собой комбинацию пробиотика и пребиотика. Он благотворно влияет на организм хозяина за счет улучшения выживаемости и имплантации бактерий пробиотика в ЖКТ путем избирательной стимуляции роста этих бактерий пребиотиком [20].

Свойства синбиотика и его влияние на здоровье человека зависят от комбинации пробиотика и пребиотика.

# СИНБИОТИК МАКСИЛАК®

МАКСИМУМ ДЛЯ ВАШЕЙ МИКРОФЛОРЫ

ПРОБИОТИК + ПРЕБИОТИК



\* Колониеобразующая единица бактерии

СГР № АМ.01.48.01.003.Е.000010.02.18 ОТ 12.02.2018 Г.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

alium [www.maxilac.ru](http://www.maxilac.ru)

РЕКЛАМА

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

В настоящее время наиболее популярна комбинация бактерий рода *Bifidobacterium* или *Lactobacillus* с фруктоолигосахаридами [21]. С учетом огромного количества возможных комбинаций применение синбиотиков для модуляции кишечной микробиоты представляется многообещающим. В литературе есть указания на то, что из-за использования пребиотиков пробиотические микроорганизмы приобретают более высокую толерантность к условиям окружающей среды, в т. ч. устойчивость к окислению и воздействию низкого pH [22]. Стимуляция пробиотиков пребиотиками способствует регуляции их метаболической активности в кишечнике, развитию полезной микробиоты и ингибированию потенциальных патогенов, присутствующих в ЖКТ. Употребление синбиотиков приводит к снижению концентрации нежелательных метаболитов, инактивации нитрозаминов и других канцерогенных веществ, а также значительному повышению уровней короткоцепочечных жирных кислот, кетонов, дисульфидов углерода и метилацетата, что может благоприятно отражаться на здоровье хозяина.

В России зарегистрировано большое количество пробиотических продуктов в разных формах — лекарственных препаратов, БАД, продуктов питания. Препаратом выбора при НПВП-энтеропатии может быть синбиотик Максилак®. В его составе (на 1 капсулу) — сочетание лиофильно высушенных штаммов пробиотических бактерий: 3 штаммов бифидобактерий (*B. longum*  $6,75 \times 10^8$  КОЕ, *B. breve*  $4,5 \times 10^8$  КОЕ, *B. bifidum*  $2,25 \times 10^8$  КОЕ), 4 штаммов лактобактерий (*L. acidophilus*  $9 \times 10^8$  КОЕ, *L. rhamnosus*  $4,5 \times 10^8$  КОЕ, *L. plantarum*  $2,25 \times 10^8$  КОЕ, *L. casei*  $2,25 \times 10^8$  КОЕ) и 2 штаммов молочнокислых микроорганизмов (*Lactococcus lactis*  $9 \times 10^8$  КОЕ, *Streptococcus thermophilus*  $4,5 \times 10^8$  КОЕ). Есть пребиотический компонент — фруктоолигосахаридами (63 мг/капсула), которые способствуют быстрому размножению бифидобактерий и увеличению устойчивости микробиоты кишечника к инфекциям [20].

Одно из ключевых свойств продукта — устойчивость к неблагоприятным условиям окружающей среды — зависит от надежности капсулы препарата. Технология защиты капсулы SFERA® предохраняет бактерии, входящие в состав синбиотика Максилак®, от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов, а также делает возможным хранение препарата при комнатной температуре.

Препарат имеет сертификат GRAS (Generally Regarded As Safe) как свидетельство того, что регулятор — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) расценивает препарат как безопасный. Сбалансированный состав, доказанная польза и безопасность компонентов препарата (наличие сертификата GRAS), устойчивая структура и удобная кратность приема (1 р./сут), а также отсутствие в составе лактозы и казеина, что обеспечивает возможность применения у пациентов с лактазной недостаточностью, выделяют Максилак® на фоне прочих БАД, которые применяются в рамках коррекции патологических изменений микрофлоры кишечника, возникающих при заболеваниях ЖКТ и применении НПВП.

повреждения. Накапливающиеся данные свидетельствуют, что микробиота играет ключевую роль в индуцированном НПВП повреждении тонкой кишки. В этой связи модуляция состава кишечной микробиоты может стать базисной лечебной стратегией профилактики и лечения такого типа повреждения. Агенты, модулирующие микробиоту, могут быть эффективны в лечении НПВП-энтеропатии [13]. Оценка роли отдельных штаммов лакто- и бифидобактерий в лечении НПВП-энтеропатии требует пристального внимания. Проспективные рандомизированные клинические испытания позволят оценить эффективность пробиотиков для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии.

### Литература

- Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M.T., Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:121–132.
- Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Костенко М.Б. Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка рисков и пути повышения безопасности терапии. *Лечащий врач.* 2016;5:75–81. [Livzan M.A., Lyalyukova E.A., Kostenko M.B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risk assessment and ways to improve the safety of therapy. *Attending doctor.* 2016;5:75–81 (in Russ.).]
- Montalto M., Gallo A., Gasbarrini A., Landolfi R. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? *J Gastroenterol.* 2013;48:689–697.
- Zeino Z., Sisson G., Bjarnason I. Adverse effects of drugs on small intestine and colon. *Best Pract Res. Clin. Gastroenterol.* 2010;24:133–141.
- Eun C.S., Kim Y.S., Han D.S. et al. *Lactobacillus casei* prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells. *APMIS.* 2011;119:49–56.
- Lo W.K., Chan W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:483–490.
- Konaka A., Kato S., Tanaka A. et al. Roles of enterobacteria, nitric oxide and neutrophil in pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Pharmacol Res.* 1999;40(6):517–524.
- Hagiwara M., Kataoka K., Arimochi H. et al. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Med Invest.* 2004;51:43–51.
- Reuter B.K., Davles N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria and enterohepatic circulation. *Gastroenterology.* 1997;112:109–117.
- Higuchi K., Umegaki E., Watanabe T. et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2009;44:879–888.
- Otte J.M., Podolsky D.K. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286:G613–626.
- Lanas A., Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion.* 2006;73:136–150.
- Montalto M., Gallo A., Curigliano V. et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy — a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:209–214.
- Watanabe T., Tanigawa T., Nadatani Y. et al. Mitochondrial disorders in NSAIDs-induced small bowel injury. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48:117–121.
- Sood A., Midha V., Makharia G.K. et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7:1202–1209.
- Watanabe T., Nishio H., Tanigawa T. et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297:506–513.
- McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90:439–448.
- Gotteland M., Cruchet S., Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:11–17.
- Kamil R., Geier M.S., Butler R.N., Howarth G.S. *Lactobacillus rhamnosus* GG exacerbates intestinal ulceration in a model of indomethacin-induced enteropathy. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1247–1252.
- Cheng W., Lu J., Li B. et al. Effect of Functional Oligosaccharides and Ordinary Dietary Fiber on Intestinal Microbiota Diversity. *Front Microbiol.* 2017;8:1750.
- Kolida S., Tuohy K., Gibson G.R. Prebiotic effects of inulin and oligofructose. *Br. J. Nutr.* 2002;87(2):193–197.
- De Vrese M., Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics and synbiotics. *Adv. Biochem. Eng.* 2008;111:1–66.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия профилактики и лечения НПВП-энтеропатии до сих пор не разработана, необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов, лежащих в основе этого