



Обзор

# Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Каратеев А.Е.<sup>1</sup> • Мороз Е.В.<sup>2</sup> • Крюков Е.В.<sup>2</sup>

**Каратеев Андрей Евгеньевич** – д-р мед. наук, заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 109 29 10.  
E-mail: aekarat@yandex.ru

**Мороз Елена Викторовна** – канд. мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением<sup>2</sup>

**Крюков Евгений Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник госпиталя<sup>2</sup>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) даже при кратковременном использовании способны вызывать осложнения со стороны тонкой кишки с развитием эрозий, язв и хронического воспаления слизистой оболочки. Видеокапсульная эндоскопия позволяет выявлять такие изменения у 20–55% принимавших неселективные НПВП в течение 2–4 недель. Патогенез НПВП-энтеропатии связан со снижением репаративного потенциала слизистой оболочки и нарушениями микробного равновесия тонкой кишки. В реальной практике НПВП-энтеропатия обычно протекает бессимптомно, манифестные формы – кровотечения, перфорации и кишечная непроходимость – отмечаются довольно редко (примерно 0,3 эпизода на 100 пациентов/лет). Основным проявлением НПВП-энтеропатии становится хроническая железодефицитная

анемия. Для лечения НПВП-энтеропатии обсуждается использование ребамипида, сульфасалазина, месалазина и рифаксимина, для профилактики – преимущественное использование коксибов, применение ребамипида и пробиотиков.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-энтеропатия, ребамипид, рифаксимин, пробиотики

**Для цитирования:** Каратеев АЕ, Мороз ЕВ, Крюков ЕВ. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):559–67. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-048.

Поступила 05.07.2019; принята к публикации 30.08.2019; опубликована онлайн 24.09.2019

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»; 105094, г. Москва, Госпитальная пл., 3, Российская Федерация

**Н**естероидные противовоспалительные препараты (НПВП) были и остаются наиболее популярным в мире классом обезболивающих средств. Они активно используются для купирования боли при травмах, хирургических операциях, при онкологических заболеваниях, головной боли напряжения, мигрени и дисменорее. Особое место НПВП занимают в комплексной терапии ревматических заболеваний, играя роль основного инструмента контроля хронической боли, а при спондилоартритах – патогенетического средства «первой линии», замедляющего прогрессирование поражения аксиального скелета [1]. В США, по данным за 2010 г., НПВП регулярно использовали более 29 млн жителей (12,1% от всего населения страны), при этом с 2005 г. потребление этих лекарств возросло более чем на 40% [2]. В Великобритании

ежегодно выписывается свыше 17 млн рецептов на анальгетики, основную долю которых составляют НПВП [3]. В нашей стране в 2013 г. было реализовано 103 777 084 упаковки препаратов этого класса [1].

НПВП – удобное и доступное, но небезопасное средство. НПВП могут вызывать различные неблагоприятные реакции, среди которых наиболее часто отмечается развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 4]. Учитывая повсеместное применение НПВП, эти осложнения представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему [1, 4, 5]. Так, за 2008–2011 гг. в США было зафиксировано 133 210 случаев серьезных неблагоприятных реакций, связанных с НПВП [6]. Прием данных препаратов повышает опасность желудочно-кишечных кровотечений более чем в 4 раза (0,5–1,5 эпизода

на 100 пациентов в год) и удваивает риск гибели от этой причины у «пользователей» НПВП в сравнении с общей популяцией [1, 4]. В частности, R. Thomsen и соавт. показали, что желудочно-кишечное кровотечение, вызванное приемом НПВП, приводит к летальному исходу у каждого десятого, а перфорация ЖКТ – у каждого третьего пациента [7, 8].

НПВП оказывают негативное влияние на все отделы ЖКТ, вызывая нарушение функции и повреждение слизистой оболочки (СО) с развитием эрозий и язв, а они могут стать причиной кровотечения и перфорации. Эти осложнения наиболее известны для желудка и двенадцатиперстной кишки, однако поражения нижележащих отделов ЖКТ – тонкой и толстой кишки – также возникают довольно часто и имеют серьезное клиническое значение, хотя и значительно хуже диагностируются [1, 4].

Цель настоящего обзора – представить ключевые аспекты проблемы поражения тонкой кишки, возникающего на фоне приема НПВП. По нашему мнению, данная тема, до настоящего времени недостаточно освещенная в отечественной медицинской литературе, должна иметь интерес для многих практикующих врачей.

### **Определение и клиническая характеристика**

Для описания поражения тощей и подвздошной кишки, возникающего на фоне приема НПВП, широко используется термин «НПВП-энтеропатия». Эта патология может вызывать острые, угрожающие жизни осложнения, такие как интенсивное кишечное кровотечение, перфорация и кишечная непроходимость. Но наиболее часто она проявляется оккультной кровопотерей, становящейся причиной хронической железодефицитной анемии (ЖДА) [1, 4, 9, 10], которая, в свою очередь, существенно ухудшает состояние пациентов, особенно при наличии коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Хроническая ЖДА определяет значительное уменьшение кислородной емкости крови и приводит к снижению эффективного кровоснабжения внутренних органов (прежде всего миокарда), что увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, развития и прогрессирования сердечной недостаточности [1, 4, 10–12].

НПВП-энтеропатия не имеет характерных клинических и эндоскопических признаков. По данным видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ), энтероскопии и анализа секционного материала, в подавляющем большинстве случаев

повреждения СО при НПВП-энтеропатии представляют собой геморрагии, эрозии или небольшие (до 3–5 мм в диаметре) неглубокие язвы [1, 4, 9, 10]. Единственной специфичной для НПВП-энтеропатии патологией следует считать формирование тонких, от 2 до 7 мм толщиной, циркулярных стриктур, преимущественно возникающих в подвздошной кишке («диафрагмы»). Будучи следствием хронического воспаления с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и фиброзом, они диагностируются достаточно редко. Циркулярные стриктуры могут стать причиной кишечной непроходимости или задержки капсулы при проведении ВКЭ [13, 14].

НПВП-индуцированные эрозии и язвы тощей и подвздошной кишки обычно не проявляются какими-либо субъективными симптомами. Это было показано в серии исследований, в которых изучали развитие НПВП-энтеропатии у здоровых добровольцев [15, 16]. Иногда первым проявлением НПВП-энтеропатии становится кишечное кровотечение или клиника перфорации кишки. Однако в большинстве случаев диагноз НПВП-энтеропатии может быть заподозрен при развитии у пациента желудочно-кишечного кровотечения неясного генеза (когда эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия не позволяют определить его источник) или при выявлении ЖДА и гипоальбуминемии на фоне длительного приема НПВП [1, 4, 9, 10].

### **Частота**

Оценка реальной частоты данной патологии затруднена, поскольку широко варьируется в зависимости от изучаемой популяции и метода визуализации патологии тонкой кишки. Так, M.C. Allison и соавт. [17] оценили результаты аутопсии 713 больных, из которых 249 не менее 6 месяцев до момента гибели принимали НПВП. У 8,6% из числа принимавших НПВП были выявлены язвы тонкой кишки, при этом у 3 из них перфорация тонкой кишки стала непосредственной причиной летального исхода. Среди принимавших НПВП язвы тонкой кишки были обнаружены лишь у 0,6%.

Весьма показательны данные, полученные в ходе крупнейшего исследования безопасности НПВП – программы MEDAL. В течение не менее 1,5 года 34700 больных остеоартритом и ревматоидным артритом получали эторикоксиб 60 или 90 мг/сут либо диклофенак 150 мг/сут. Частота опасных осложнений со стороны кишечника, возникших в период лечения, составила в группах приема эторикоксиба и диклофенака



0,38 и 0,32 на 100 пациентов/год: кровотечение возникло у 0,29 и 0,34% пациентов, перфорации у 0,12 и 0,14%, кишечная непроходимость у 0,09 и 0,11%, дивертикулит у 0,17 и 0,19%, язвы у 0,02 и 0,06% соответственно. Следует отметить, однако, что большинство осложнений приходилось на дистальные отделы ЖКТ – в частности, 40% кровотечений и 80% перфораций были связаны с дивертикулами толстой кишки [18].

Для определения частоты НПВП-энтеропатии была проведена серия работ с участием добровольцев, которые в течение 2–4 недель получали различные НПВП. Поражение тонкой кишки оценивалось с помощью ВКЭ, которую выполняли до и после курса терапии. Согласно полученным данным, частота видимых изменений СО (эрозий и язв) составляла от 15% на фоне приема селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2 (коксибов) до 55% на фоне приема неселективных НПВП (Н-НПВП) [1, 4, 9, 10]. В качестве примера можно привести работу J. Goldstein и соавт. [15]: после первичного обследования 413 здоровых добровольцев для участия в рандомизированном клиническом исследовании были отобраны 356 человек, у которых при ВКЭ не было выявлено какой-либо патологии тонкой кишки. Из них были сформированы 3 группы: в первой добровольцы получали цефекоксид 400 мг, во второй – напроксен 1000 мг и омепразол 20 мг, в третьей – плацебо. Повторная ВКЭ, которая проводилась спустя 2 недели, показала, что в группе приема цефекоксида поражение СО тонкой кишки возникло у 16% добровольцев, в группе напроксена – у 55% ( $p < 0,001$ ). При этом в группе приема плацебо видимые изменения СО тонкой кишки были выявлены лишь у 7% добровольцев ( $p < 0,05$ ).

В еще одном исследовании J. Goldstein и соавт. [16] ВКЭ была проведена 408 добровольцам, которые в течение 2 недель получали цефекоксид, ибупрофен и омепразол или плацебо. Доля тех, у кого отмечалось хотя бы одно видимое повреждение СО тонкой кишки, составила 7,1, 25,9 и 6,4% соответственно. Дополнительно оценивался биохимический маркер кишечного воспаления – уровень фекального кальпротектина. По сравнению с исходным уровнем его динамика составила  $14,3 \pm 190,9$  у принимавших цефекоксид,  $115,8 \pm 166,6$  – ибупрофен и  $13,9 \pm 83,0$  мкг/мл – плацебо ( $p < 0,001$ ).

В реальной практике у больных, регулярно принимающих НПВП, патология тонкой кишки имеет более тяжелый характер. Так, I. Tacheci и соавт. [19] провели ВКЭ 37 больным ревматоидным

артритом, которые не менее месяца принимали НПВП и у которых было отмечено снижение гемоглобина и/или положительный тест на скрытую кровь в кале. Поражение СО тонкой кишки диагностировали у 25 (68%) пациентов; небольшие изменения (гиперемия или единичные эрозии) – у 18 (49%), умеренно выраженные (10–20 эрозий) – у 4 (11%), а серьезные (> 20 эрозий или язвы) – у 3 (8%). L. Maiden и соавт. [20] оценили состояние СО тонкой кишки у 120 больных ревматическими заболеваниями, регулярно принимавших Н-НПВП, и у 40 пациентов, принимавших коксибы. Результаты ВКЭ показали наличие эрозий и язв у 29 и 22% больных соответственно. При этом среди пациентов, принимавших Н-НПВП, у 2 были выявлены диафрагмо-подобные стриктуры, а у 4 – признаки кровотечения.

Оценить частоту развития ЖДА, которая может быть связана с поражением тонкой кишки, можно по результатам двух рандомизированных клинических исследований – CONDOR и PRECISION. В первом из них 4481 больной ревматоидным артритом и остеоартритом, имевший факторы риска осложнений со стороны ЖКТ (возраст  $\geq 60$  лет и/или язвенный анамнез), но не инфицированный *Helicobacter pylori*, в течение 6 месяцев получал цефекоксид 400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут и омепразол 20 мг/сут. Частота ЖДА, развитие которой можно было бы связать с поражением ЖКТ, составила на момент окончания исследования 0,45 и 2,4% соответственно [21].

В ходе рандомизированного клинического исследования PRECISION 24081 больной остеоартритом и ревматоидным артритом с высоким кардиоваскулярным риском в течение в среднем  $20,3 \pm 16,0$  месяца получал цефекоксид от 100 до 200 мг 2 раза в сутки, ибупрофен от 600 до 800 мг 3 раза в сутки, напроксен от 375 до 500 мг 2 раза в сутки. Всем пациентам на период приема НПВП был назначен эзомепразол 20–40 мг/сут. В итоге частота развития ЖДА составила 0,4, 0,9 и 0,8% соответственно [22].

## Патогенез

Основной фармакологической «мишенью» всех НПВП, как Н-НПВП, так и коксибов, выступает фермент ЦОГ-2, ответственный за синтез провоспалительных простагландинов (ПГ), прежде всего ПГЕ<sub>2</sub>, в области повреждения и воспаления. Однако Н-НПВП, блокируя ЦОГ-2, в большей или меньшей степени подавляют активность близкого по структуре фермента ЦОГ-1, широко представленного в СО ЖКТ и отвечающего за

постоянный синтез ПГ, оказывающих цитопротективное действие. Блокада ЦОГ-1 приводит к снижению активной микроциркуляции в подслизистой оболочке и уменьшению темпов регенерации эпителиоцитов. Снижение защитного потенциала СО создает предпосылки для ее повреждения агрессивными компонентами химуса, содержащего протеолитические ферменты, желчные и жирные кислоты, различные бактерии и продукты их метаболизма, ксенобиотики и др. Значение блокады ЦОГ-1 подтверждается развитием эрозий и язв тонкой кишки у 40–50% пациентов на фоне приема низких доз ацетилсалициловой кислоты, которая является селективным ингибитором ЦОГ-1 [23–25].

Однако блокада ЦОГ-2 также может играть важную патогенетическую роль при развитии НПВП-энтеропатии, ведь активность этого фермента необходима для стимуляции репарации в поврежденных участках СО. ЦОГ-2 не только синтезирует ПГ, но и принимает участие в образовании ряда других эйкозаноидов, в частности, резолвинов, марезинов и протектинов, обладающих мощным противовоспалительным потенциалом. Этим может объясняться негативное действие на СО тонкой кишки коксибов, которые в терапевтических дозах практически не подавляют ЦОГ-1 [23–25].

Все НПВП, за исключением ацетилсалициловой кислоты и напроксена, способны оказывать протромботическое действие. Это связано с блокадой ЦОГ-2 зависимого синтеза простаглицина (ПГ I<sub>2</sub>), мощного ингибитора тромбообразования. Данный механизм может приводить к нарушениям микроциркуляции в СО и способствовать ее повреждению [1, 4].

НПВП способны подавлять ферментные системы митохондрий, разобщая процессы окислительного фосфорилирования и снижая выработку АТФ. Энергетический «голод» эпителиоцитов не только снижает их репаративные возможности, но и нарушает энергозависимый механизм плотного контакта между отдельными клетками – важный элемент поддержания барьерной функции СО тонкой кишки. Это может приводить к повышению проницаемости эпителиального слоя и последующей бактериальной контаминации СО [23–25].

Важное место в развитии НПВП-энтеропатии отводится также энтерогепатической рециркуляции желчных кислот. Как известно, существенная часть метаболитов НПВП после глюкуронирования и конъюгации с желчными кислотами выводится с желчью. Например, через печень

элиминируется 20% кетопрофена и эторикоксиба, 35% нимесулида и диклофенака, 100% целекоксиба. Комплексы желчных кислот и метаболитов НПВП захватываются эпителиальными клетками и могут оказывать значительное повреждающее действие на СО тощей и подвздошной кишки [23–25].

Суммарно все негативные эффекты НПВП на СО тонкой кишки приводят к повышению ее проницаемости и транслокации бактерий, содержащихся в химусе, в стенку кишки. Особое значение здесь имеют условно-патогенные микроорганизмы, такие как *Enterococcus faecalis*, *Clostridium*, *Bacteroides* и *Escherichia coli*. Бактериальный липополисахарид выступает в роли важнейшего компонента «патоген-ассоциированного молекулярного паттерна» (PAMPs), контактирует с Toll-подобными рецепторами (TLR4) макрофагов и вызывает воспалительный ответ, сопровождающийся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), что в конечном счете результируется хроническим низкоинтенсивным воспалением тонкой кишки. Оно способно персистировать в течение длительного времени (даже после отмены НПВП), сопровождаясь диapedезными кровоизлияниями и экссудацией плазмы, которые постепенно приводят к развитию ЖДА и гипоальбуминемии [1, 4, 23–25].

### Факторы риска

Многие факторы риска НПВП-энтеропатии сходны с аналогичными факторами, хорошо известными для НПВП-гастропатии [23–25]. Это было показано, в частности, при оценке результатов упомянутого выше исследования MEDAL. Так, наибольший риск серьезных кишечных осложнений (HR) был связан с имевшейся патологией кишечника – 4,06 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,93–0,62), возрастом  $\geq 65$  лет – 1,98 (95% ДИ 1,45–2,71), сопутствующим приемом низких доз ацетилсалициловой кислоты – 1,39 (95% ДИ 0,99–1,95), курением – 1,46 (95% ДИ 0,95–2,25), а также приемом глюкокортикоидов – 1,38 (95% ДИ 0,86–2,20) [18].

Важно отметить, что использование ингибиторов протонной помпы – основного на данный момент класса лекарств для профилактики НПВП-гастропатии – не только не снижает, но достоверно повышает риск развития НПВП-энтеропатии. Это связано с нарушениями микробиома и синдромом избыточного бактериального роста, которые могут возникать на фоне длительного применения ингибиторов протонной



помпы [26–28]. В этом плане большой интерес представляет исследование М.А. Jackson и соавт. [29], проанализировавших кишечную микрофлору у 1827 пар здоровых близнецов, 175 из которых принимали ингибиторы протонной помпы. На фоне использования этих лекарств отмечались явные изменения микробиома: в частности, было зафиксировано увеличение популяции *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Наибольшее увеличение роста отмечалось для *Rothia mucilaginosa* и *Streptococcus anginosus*.

По данным М. Ishihara и соавт. [30], которые обследовали 156 больных, регулярно принимавших НПВП, и выявили признаки НПВП-энтеропатии у 20%, дополнительным фактором риска данной патологии (прежде всего развития стриктур) оказалось наличие полиморфизма гена цитохрома P450, в особенности CYP2C9\*3.

### Диагностика

Поскольку в подавляющем большинстве случаев НПВП-энтеропатия проявляется поверхностным поражением СО тонкой кишки, точная диагностика возможна лишь с помощью эндоскопической визуализации тощей и подвздошной кишки. Золотым стандартом здесь следует считать ВКЭ – относительно безопасный и малоинвазивный метод, позволяющий успешно диагностировать патологические изменения на всем протяжении тонкой кишки. К сожалению, ВКЭ не лишена определенных недостатков. Это дорогостоящая методика, требующая длительного времени на проведение самой процедуры и просмотр полученного видеоматериала хорошо обученным специалистом. Вместе с тем проведение ВКЭ в редких случаях (примерно 1%) может осложняться задержкой капсулы, вызванной наличием опухоли или стриктуры тонкой кишки. Извлечение капсулы в таких ситуациях может потребовать экстренного хирургического вмешательства [4, 10, 24, 31].

Двухбаллонная энтероскопия также позволяет получить полную информацию о состоянии тонкой кишки. Кроме этого, данная методика дает возможность проводить биопсию СО и осуществлять терапевтические манипуляции, например, эндоскопическую остановку кровотечения. К недостаткам энтероскопии относятся сложность, длительность, относительно высокая стоимость и необходимость общего наркоза. Далеко не все эндоскопические отделения имеют соответствующее оборудование и необходимый опыт для проведения данного исследования [4, 10, 24, 31].

Лабораторные тесты, такие как определение фекального кальпротектина или экскреции с калом меченных <sup>51</sup>Cr эритроцитов, выявляют хроническое кишечное воспаление и кровопотерю. Эти методики позволяют предположить диагноз НПВП-энтеропатии у пациентов с ЖДА, когда эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и толстой кишки не определило какой-либо значимой патологии. Однако данные лабораторные тесты неспецифичны и не позволяют судить о характере и точной локализации патологии тонкой кишки [4, 10, 24, 31].

Разумеется, для выявления НПВП-энтеропатии необходим тщательный дифференциальный диагноз с другими заболеваниями ЖКТ, которые могут вызвать структурное повреждение тонкой кишки. Прежде всего речь идет о болезни Крона. Для этого заболевания характерны выраженные боли, поражение илеоцекальной зоны, развитие глубоких и множественных язв, типичное изменение слизистой («булыжная мостовая»), признаки явного кишечного кровотечения и системные проявления, высокая лабораторная активность. Эти симптомы практически никогда не наблюдаются при НПВП-энтеропатии [4, 10, 24, 31].

### Профилактика и лечение

До настоящего времени не существует общепризнанных и стандартизованных методов лечения и профилактики НПВП-энтеропатии. В качестве основной меры предупреждения предлагается тщательно учитывать факторы риска и использовать более безопасные препараты. Ряд исследований, таких как работа L. Laine и соавт. [18] и MEDAL [20], показали отсутствие преимуществ коксибов в сравнении с Н-НПВП в отношении риска развития поражения тонкой и толстой кишки. Вместе с тем исследования J.L. Goldstein и соавт., выполненные с участием добровольцев [15, 16], а также масштабные рандомизированные клинические исследования CONDOR [21] и PRECISION [22] однозначно демонстрируют более низкую частоту повреждений СО тонкой кишки и ЖДА при использовании целекоксиба в сравнении с напроксеном, ибупрофеном и диклофенаком.

Одним из основных подходов к медикаментозной профилактике и лечению НПВП-энтеропатии признано использование препаратов, усиливающих репаративный потенциал СО ЖКТ. Таким действием характеризуется синтетический аналог ПГЕ1 мизопростол, который оказался весьма действенным средством как для терапии, так и для предупреждения НПВП-гастропатии.

Доказательства тому были получены в ходе крупных клинических испытаний [32], в том числе 24-недельного рандомизированного клинического исследования MUCOSA, в котором приняли участие 8843 больных ревматоидным артритом [33]. Мизопростол показал хороший терапевтический потенциал при НПВП-индуцированном поражении тонкой и толстой кишки [34, 35]. Однако этот препарат часто вызывает неблагоприятные реакции, такие как диспепсия, гастралгии и диарея [32, 36]. В настоящее время мизопростол ушел с российского фармакологического рынка.

Большие надежды в плане лечения и профилактики НПВП-энтеропатии возлагаются на ребамипид. Этот препарат имеет комплексное цитопротективное действие, центральным элементом которого является повышение образования ПГЕ2 и ПГГ2 в СО всех отделов ЖКТ [37].

Способность ребамипида предупреждать развитие НПВП-энтеропатии была показана в нескольких исследованиях с участием добровольцев, получавших диклофенак, индометацин и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [38–41]. Имеются рандомизированные клинические исследования, в которых эффективность ребамипида оценивалась у больных с диагностированной НПВП-энтеропатией. В 4-недельном рандомизированном клиническом исследовании S. Kurokawa и соавт. [42] назначили ребамипид 300 мг/сут и плацебо 61 больному, длительно (> 3 мес.) получавшему НПВП и/или низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Визуализация изменений тонкой кишки проводилась с помощью ВКЭ. Было показано, что в сравнении с исходным уровнем количество эрозий и язв СО тонкой кишки на фоне приема ребамипида статистически значимо снизилось, а на фоне использования плацебо возросло ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,024$ ).

В работе T. Watanabe и соавт. [43] эффект ребамипида изучался у 38 больных, не менее 3 месяцев принимавших НПВП или низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, у которых по данным ВКЭ было выявлено  $\geq 3$  эрозий или язвы тонкой кишки. Ребамипид применяли по 300 мг 3 раза в сутки в течение 8 недель, в качестве контроля использовали плацебо. Активная терапия оказалась достоверно эффективнее, обеспечив уменьшение частоты эрозий и язв тонкой кишки на 32%. В группе плацебо заживление эрозивно-язвенных изменений было отмечено только у 7,7% пациентов ( $p < 0,001$ ). При этом 8-недельное применение супратерапевтической дозы ребамипида (900 мг/сут) не сопровождалось развитием серьезных лекарственных осложнений.

Многие авторы обсуждают возможность использования сульфасалазина и месалазина, хорошо известных средств для лечения воспалительных заболеваний кишки, для терапии и профилактики НПВП-энтеропатии. Однако имеются лишь единичные исследования на весьма небольших группах пациентов, показавшие эффективность этих препаратов при поражении тонкой кишки, вызванном приемом НПВП [44, 45].

Несомненная роль нарушений микробиома и синдрома избыточного бактериального роста в патогенезе НПВП-энтеропатии позволяет обсуждать значение антибиотикотерапии для лечения и профилактики этого осложнения [46]. Имеются отдельные работы, в которых для лечения НПВП-энтеропатии предлагалось использовать метронидазол [47, 48]. Но это направление не получило широкого распространения. Более интересным представляется использование не всасывающегося антибиотика широкого спектра действия рифаксимины, хорошо себя зарекомендовавшего, в частности, при лечении дивертикулита [49]. Имеются экспериментальные и клинические работы, показавшие эффективность этого препарата при НПВП-энтеропатии [31, 50, 51]. Так, C. Scarpignato и соавт. [51] сравнили действие рифаксимины 400 мг 2 раза в день и плацебо на развитие НПВП-энтеропатии у 60 здоровых добровольцев, в течение 2 недель принимавших диклофенак 150 мг/сут в комбинации с омепразолом 20 мг/сут. По данным ВКЭ, эрозии и язвы СО тонкой кишки были выявлены у 20% добровольцев в группе рифаксимины и у 43% – в группе плацебо ( $p = 0,05$ ). При этом глубокие повреждения появились у 9 добровольцев, получавших плацебо, и ни у одного в группе активной терапии ( $p < 0,001$ ).

Помимо антибиотиков улучшить состояние микрофлоры кишечника можно с помощью пробиотических препаратов, содержащих лакто- и бифидобактерии. Было проведено несколько клинических исследований, показавших эффективность пробиотиков для лечения и профилактики поражения тонкой кишки, вызванного приемом НПВП или низких доз ацетилсалициловой кислоты [52–54]. В одном из них T. Suzuki и соавт. [54] оценивали действие йогурта, содержащего пробиотик *Lactobacillus gasseri* OLL2716, на состояние СО тонкой кишки у 64 больных, не менее 1 месяца получавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Согласно данным, полученным при проведении ВКЭ, применение пробиотика в течение 6 недель обеспечило достоверное снижение числа эрозий и язв тонкой кишки в сравнении с использованием плацебо.



## Заключение

НПВП-энтеропатия – распространенная патология, возникающая на фоне приема НПВП и низких доз ацетилсалициловой кислоты, причем даже при относительно кратковременном использовании этих препаратов. Патогенез НПВП-энтеропатии имеет комплексный характер и определяется снижением устойчивости СО к агрессивным компонентам кишечного содержимого и бактериям. В подавляющем большинстве случаев НПВП-индуцированные эрозии и язвы СО тонкой кишки не проявляют себя какими-либо субъективными симптомами, и основным признаком НПВП-энтеропатии становится

развитие хронической ЖДА. Однако в ряде случаев отмечаются манифестные формы этой патологии – кровотечения, перфорация и кишечная непроходимость, связанная с формированием тонких циркулярных стриктур, так называемых диафрагм. Основными методами профилактики НПВП-энтеропатии следует считать учет и коррекцию факторов риска, применение коксибов и назначение ребамипида. Определенное значение может иметь использование пробиотиков. Для лечения НПВП-энтеропатии можно рекомендовать применение ребамипида, а при наличии синдрома избыточного бактериального роста – рифаксимина. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

1. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП, Алексеева ЛИ, Абузарова ГР, Евсеев МА, Кукушкин МЛ, Копенкин СС, Лиля АМ, Лапина ТЛ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Ребров АП, Skorobogatikh KV, Чичасова НВ. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прилож):1–29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, Alekseeva LI, Abuzarova GR, Evseev MA, Kukushkin ML, Kopenkin SS, Lila AM, Lapina TL, Novikova DS, Popkova TV, Rebrov AP, Skorobogatikh KV, Chichasova NV. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Scientific and Practical Rheumatology. 2018;56(Suppl):1–29. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.]
2. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(1): 43–50. doi: 10.1002/pds.3463.
3. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
4. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821–47.
5. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(9):938–46. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03960.x.
6. Poudel DR, Acharya P, Ghimire S, Dhital R, Bharati R. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(6): 635–41. doi: 10.1002/pds.4184.
7. Thomsen RW, Riis A, Christensen S, McLaughlin JK, Sørensen HT. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(10):1431–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03139.x.
8. Thomsen RW, Riis A, Munk EM, Nørgaard M, Christensen S, Sørensen HT. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(12):2704–10. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00825.x.
9. Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38(2):333–52. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
10. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):175–82. doi: 10.1097/MOG.0000000000000427.
11. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
12. Sands G, Shell B, Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J.* 2012;6:44–9. doi: 10.2174/1874312901206010044.
13. Flicek KT, Hara AK, De Petris G, Pasha SF, Yadav AD, Johnson CD. Diaphragm disease of the small bowel: a retrospective review of CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(2):W140–5. doi: 10.2214/AJR.13.10732.
14. Wang ML, Miao F, Tang YH, Zhao XS, Zhong J, Yuan F. Special diaphragm-like strictures of small bowel unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *World J Gastroenterol.* 2011;17(31):3596–604. doi: 10.3748/wjg.v17.i31.3596.
15. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG; Investigators. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(2):133–41. doi: 10.1016/S1542-3565(04)00619-6.
16. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Aisenberg J, Bhadra P, Berger MF. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(10):1211–22. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03312.x.
17. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1992;327(11):749–54. doi: 10.1056/NEJM199209103271101.



18. Laine L, Curtis SP, Langman M, Jensen DM, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1517–25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
19. Tachecí I, Bradna P, Douda T, Baštecká D, Kopáčková M, Rejchrt S, Bureš J. NSAID-induced enteropathy in rheumatoid arthritis patients with chronic occult gastrointestinal bleeding: A prospective capsule endoscopy study. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:268382. doi: 10.1155/2013/268382.
20. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, Bjarnason I. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule endoscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(9):1040–5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.031.
21. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9736):173–9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3.
22. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, Graham DY, Borner JS, Wisniewski LM, Wolski KE, Wang Q, Menon V, Ruschitzka F, Gaffney M, Beckerman B, Berger MF, Bao W, Lincoff AM; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519–29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593.
23. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–14. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
24. Srinivasan A, De Cruz P. Review article: a practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(9):941–7. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769.
25. Takeuchi K, Satoh H. NSAID-induced small intestinal damage – roles of various pathogenic factors. *Digestion*. 2015;91(3):218–32. doi: 10.1159/000374106.
26. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1699–709. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015.
27. Lué A, Lanas A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10477–81. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10477.
28. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, Shimada S, Nadatani Y, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion*. 2017;95(1):22–8. doi: 10.1159/000452356.
29. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, Sutter JL, Welter D, Ley RE, Bell JT, Spector TD, Steves CJ. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016;65(5):749–56. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310861.
30. Ishihara M, Ohmiya N, Nakamura M, Funasaka K, Miyahara R, Ohno E, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Watanabe O, Ando T, Goto H. Risk factors of symptomatic NSAID-induced small intestinal injury and diaphragm disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(5):538–47. doi: 10.1111/apt.12858.
31. Lim YJ, Chun HJ. Recent advances in NSAIDs-induced enteropathy therapeutics: new options, new challenges. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:761060. doi: 10.1155/2013/761060.
32. Rostom A, Muir K, Dube C, Lanas A, Jolicœur E, Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf*. 2009;1:47–71.
33. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123(4):241–9. doi: 10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001.
34. Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(7):1339–46. doi: 10.1016/j.gie.2008.08.017.
35. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Arakawa T. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(11):1279–82. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.021.
36. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med*. 1995;123(5):344–50. doi: 10.7326/0003-4819-123-5-199509010-00004.
37. 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.
38. Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, Maeda O, Ando T, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):270–6. doi: 10.1007/s00535-007-2155-4.
39. Naito Y, Yoshikawa T, Iinuma S, Yagi N, Matsuyama K, Boku Y, Fujii T, Yoshida N, Kondo M, Sasaki E. Rebamipide protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury in healthy volunteers in a double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):835–89S.
40. Mizukami K, Murakami K, Abe T, Inoue K, Uchida M, Okimoto T, Kodama M, Fujioka T. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol*. 2011;17(46):5117–22. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
41. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, Ogawa T, Ohda Y, Tomita T, Hida N, Fukui H, Hori K, Watari J, Nakamura S, Miwa H. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1885–90. doi: 10.1007/s10620-014-3108-4.
42. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, Saitoh Y, Ohta H, Nishikawa K, Sato Y, Sato Y, Ohira K, Yamada M, Kato M. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2014;49(2):239–44. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2.
43. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, Sakata Y, Tanigawa T, Shiba M, Naito Y, Higuchi K, Fujimoto K, Yoshikawa T, Arakawa T. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330.
44. Bjarnason I, Hopkinson N, Zanelli G, Prouse P, Smethurst P, Gumpel JM, Levi AJ. Treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy. *Gut*. 1990;31(7):777–80. doi: 10.1136/gut.31.7.777.
45. Rácz I, Szalai M, Kovács V, Regőczy H, Kiss G, Horváth Z. Mucosal healing effect of mesalazine granules in naproxen-induced small bowel enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):889–96. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.889.
46. Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:136–50. doi: 10.1159/000089789.
47. Leite AZ, Sipahi AM, Damião AO, Coelho AM, Garcez AT, Machado MC, Buchpiguel CA, Lopasso FP, Lordello ML, Agostinho CL, Laudanna AA. Protective effect of metronidazole on uncoupling mitochondrial oxidative phosphorylation induced by NSAID: a new mechanism. *Gut*. 2001;48(2):163–7. doi: 10.1136/gut.48.2.163.
48. Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst P, Price A, Gumpel MJ. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal



- anti-inflammatory drug induced enteropathy. *Gut*. 1992;33(9):1204–8. doi: 10.1136/gut.33.9.1204.
49. Maconi G, Barbara G, Bosetti C, Cuomo R, Annibale B. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(10):1326–38. doi: 10.1097/DCR.0b013e318223cb2b.
50. Fornai M, Antonioli L, Pellegrini C, Colucci R, Sacco D, Tirota E, Natale G, Bartalucci A, Flaibani M, Renzulli C, Ghelardi E, Blandizzi C, Scarpignato C. Small bowel protection against NSAID-injury in rats: Effect of rifaximin, a poorly absorbed, GI targeted, antibiotic. *Pharmacol Res*. 2016;104:186–96. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.031.
51. Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzneller P, Renzulli C, Grimaldi M, Zeitlinger M, Bjarnason I. Rifaximin reduces the number and severity of intestinal lesions associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in humans. *Gastroenterology*. 2017;152(5):980–2.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.007.
52. Montalto M, Gallo A, Curigliano V, D'Onofrio F, Santoro L, Covino M, Dalvai S, Gasbarrini A, Gasbarrini G. 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(2):209–14. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04324.x.
53. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Tokoro C, Inamori M, Abe Y, Nakajima A. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol*. 2011;46(7):894–905. doi: 10.1007/s00535-011-0410-1.
54. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, Tsuda S, Imai J, Hideki O, Matsushima M, Mine T, Tamura A, Ohtsu T, Asami Y, Takagi A. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* mitigates aspirin-induced small bowel injuries: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Digestion*. 2017;95(1):49–54. doi: 10.1159/000452361.

## Small intestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

A.E. Karateev<sup>1</sup> • E.V. Moroz<sup>2</sup> • E.V. Kryukov<sup>2</sup>

The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), even if short-term, may be associated to small intestinal complications, such as erosions, ulcers and chronic mucosal inflammation. Video capsule endoscopy allows for identification of such lesions in 20 to 55% of the patients who have taken nonselective NSAID for 2 to 4 weeks. The pathophysiology of NSAID-induced enteropathy is related to a reduced reparative potential of the mucosa and abnormalities of the microbial balance in the small intestine. In real world practice, NSAID enteropathy is commonly asymptomatic, and its manifestations, such as bleeding, perforation and ileus, are quite rare (about 0.3 episodes per 100 patient-years). The main manifestation of NSAID enteropathy is chronic iron deficient anemia. The use of rebamipide, sulfasalazine,

mesalazine, and rifaximin has been discussed in the treatment of NSAID enteropathy, whereas its prevention implies preferential administration of coxibs, the use of rebamipide and probiotics.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID enteropathy, rebamipide, rifaximin, probiotics

**For citation:** Karateev AE, Moroz EV, Kryukov EV. Small intestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):559–67. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-048.

Received 05 July 2019; accepted 30 August 2019; published online 24 September 2019

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

**Andrei E. Karateev** – MD, PhD, Head of the Laboratory of the Pathophysiology of Pain and Polymorphism of Musculoskeletal Diseases<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

✉ 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 109 29 10. E-mail: aekarat@yandex.ru

**Elena V. Moroz** – MD, PhD, Head of the Gastroenterology Department<sup>2</sup>

**Evgenii V. Kryukov** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Hospital<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

<sup>2</sup>N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital; 3 Gosptal'naya ploshchad', Moscow, 105094, Russian Federation