



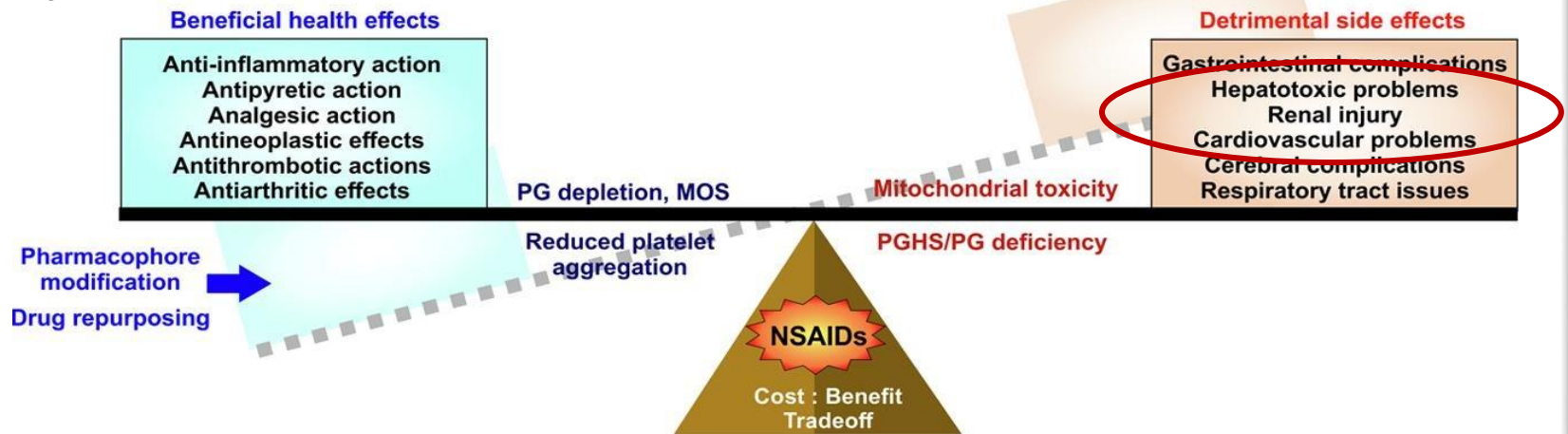
Нерешённые вопросы НПВП-гастроэнтеропатии в эпоху синдемии

*V-th year general medicine student : **Babin Pavel Alexander***
State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemițanu"
of the Republic of Moldova



Благодаря эффективности в уменьшении боли и воспаления нестероидные противовоспалительные препараты (**НПВП**) входят в число наиболее *часто* используемых лекарственных средств, что подтверждает их положение в Примерном перечне **основных** лекарственных средств ВОЗ .

Однако данные многочисленных плацебо-контролируемых исследований и метаанализа с тревогой свидетельствуют о **побочных эффектах НПВП** при желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых, печеночных, почечных, церебральных и легочных осложнениях.





Считалось, что **традиционные НПВП** ингибируют гастропротекторные PGHS-1, производные PGE 2 и PGI 2, вызывая повреждение **СОЖ**. Это послужило толчком к разработке НПВП, **селективных** к PGHS-2.

Итак, идея заключалась в том, что НПВП, специфичные для PGHS-2, будут снимать боль и воспаление, не мешая пути PGHS-1.

Однако это упрощенное представление было **опровергнуто** многочисленными доказательствами, которые показывают, что PGHS-2 также играет важную роль в разрешении воспаления **СОЖ** и заживлении язв.

В метаанализе, проведенном *Coxib* и коллаборацией, в которой приняли участие 124514 участников, исследователи *CNT* сравнили НПВП-индуцированные осложнения со стороны ЖКТ среди различных НПВП (напроксен, диклофенак, ибупрофен) и ингибиторы PGHS-2 (**рофекоксиб**, **лумиракоксиб**, **эторикоксиб**, **вальдекоксиб**).

Обнаружен **повышенный риск** осложнений ЖКТ **для ВСЕХ проанализированных лекарств** (=> стратегия «перехода на PGHS-2» не дала ожидаемых результатов).



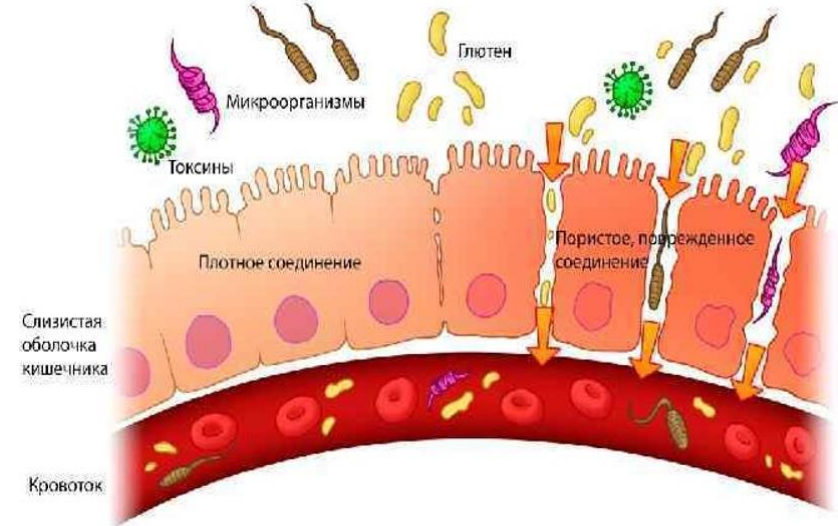
«Теория улавливания ионов»

демонстрирует, что **кислый pH желудка** способствует **пассивной клеточной диффузии** жирорастворимых НПВП => **липофобная форма = токсичность** .

Способ всасывания НПВП внутри **энтероцитов** более прямой и **отличается** от «теории захвата» в СОЖ (опосредованное НПВП истощение РГ и **митохондриальная патология**). => **инвазия грамотрицательных энтеробактерий** инициирует воспалительный каскад, в котором **рост провоспалительных цитокинов**, индуцированный **Toll-подобным рецептором-4 (TLR-4)** наряду с активацией воспаления **NLRP3**, привлекает **нейтрофилы**, что в конечном итоге приводит к **окислительному взрыву**, **хроническому воспалению**, **апоптозу**, **пироптозу** и, в конечном итоге, **изъязвлению кишечника** .

Патогенез **энтеропатии** отличается от **гастропатии** на более поздних стадиях:

- разобщение **митохондриального окислительного фосфорилирования**
- дефицит АТФ
- повышение цитозольного дисбаланса **Ca²⁺** и **Na⁺ /K⁺**
- последующая индукция **апоптоза**, **пироптоза**
- повышение проницаемости эпителиального слоя (СПЭП)** и последующая **бактериальная контаминация СОЖ**.

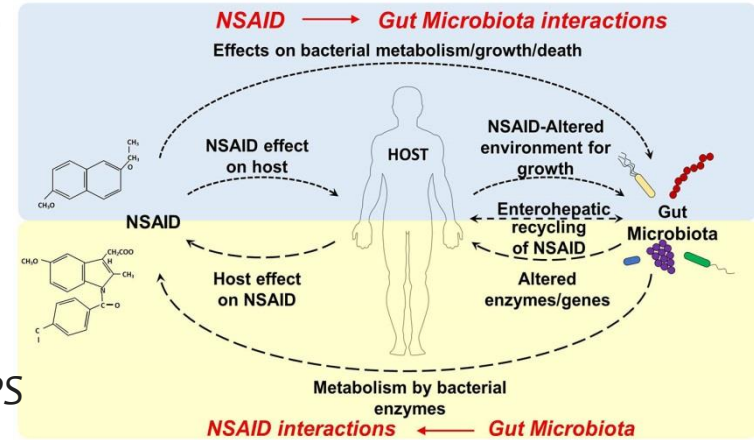




Заявив о прямом действии **НПВП** на целостность клеток желудочно-кишечного тракта , следует выделить роль **кишечной микробиоты** в косвенной регуляции **НПВП-индуцированной энтеропатии** (многообещающая область для изучения...)

Есть предварительные указания на то, что лечение **пробиотиками** может модулировать патогенез кишечных **грамотрицательных бактерий**, при этом **защитное** действие некоторых бактерий, таких как *Lactobacillus casei* , *L.gasseri* и *Bifidobacterium breve Bif195*, против НПВП уже очевидно.

Повышенная кишечная проницаемость => транслокации *LPS* и метаболитов, производных триптофана, с последующей метаболической эндотоксемией (**80%** крови печени – кровь из кишечника, **enterohepatic recycling of NSAID** => токсикоз => **хроническое низкоинтенсивное системное воспаление** => **НАЖБП (МАЗБП)** --печёночное проявление **CaMe's КардиоМетаболического с-ма**).



„**Синдемия**“ – „две или более болезни – больший вред, чем простая сумма двух заболеваний“ .
– **НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ**

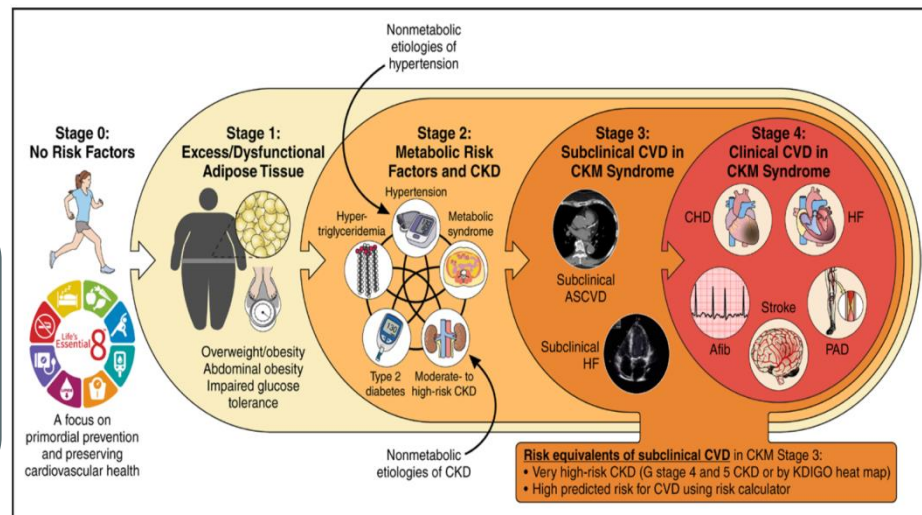
CArдиоREnal and MEtabolic (CaReMe)

Chiadi E. et all. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association *Circulation*. **2023**; 148:1606–1635. DOI: 10.1161



Синдемия : ... НПВП-гастроэнтеропатия НАЖБП (МАЖБП) CaReMe's ... и polypill...

- PPI's *The Maastricht VI* Grade A1
- Rebamipide (RR=7,00(1.02,47.81))
- aGLP-1
- i-SGLT2... (IA –2023-ESC management of CVD)



Риск сочетанных заболеваний

Сочетанное заболевание	мужчины	женщины
Диабет 2 типа	6.7 (5.6–8.2)	12.4 (9.0–17.1)
Болезнь коронарных артерий	1.7 (1.5–2.0)	3.1 (2.8–3.4)
Застойная сердечная недостаточность	1.8 (1.2–2.6)	1.8 (1.1–3.0)
Гипертензия	1.8 (1.5–2.2)	2.4 (1.6–3.7)
Инсульт	1.5 (1.3–1.7)	1.5 (1.3–1.7)
Лёгочная эмболия	3.5 (2.6–4.7)	3.5 (2.6–4.7)
Астма	1.4 (1.1–1.8)	1.8 (1.4–2.3)
Боль в спине	2.8 (2.3–3.5)	2.8 (2.3–3.5)
Остеoarтрит	4.2 (2.7–6.4)	2.0 (1.9–2.0)
Болезнь желчного пузыря	1.4 (1.0–2.0)	2.3 (1.2–4.6)

НПВП-гастроэнтеропатия

Сочетанные заболевания, связанные с ожирением:



Командный подход: ВОП
(направления к узкому специалисту):

- ГАСТРОЛОГ
- кардиолог (ССЗ высокого риска)
- эндокринолог СД(HbA1c>9%)
- нефролог (ХБП 3b(A2/A3), 4, 5.)

Chiadi E. et all. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association 2023; 148:1606–1635. DOI: 10.1161