

долизумаба, его низкой иммуногенности и большой частоте устойчивого ответа пациентов на лечение данным препаратом [44].

Ведолизумаб, аналогично препаратам анти-ФНО- $\alpha$ , проникает через плаценту, концентрация линейно нарастает с течением беременности, достигая максимума в III триместре [6, 9, 44]. Нет тератогенного действия у животных, подвергавшихся воздействию высоких доз ведолизумаба, в 20 раз превышающих рекомендуемые дозы у человека [3, 44]. На сегодняшний день данные о безопасности применения ведолизумаба у беременных женщин отсутствуют, однако создан регистр исходов беременности [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние ВЗК на течение беременности определяется активностью воспалительного процесса на момент зачатия или во время беременности, особенно в I триместре. Женщины с обострением ВЗК в указанные периоды составляют группу высокого риска по развитию неблагоприятных исходов беременности и перинатальных осложнений. Как правило, обострения БК и ЯК связаны с отсутствием адекватной терапии или с полным отказом от приема препаратов, поэтому принципиально важным моментом курации пациенток репродуктивного возраста является подбор оптимальных схем лечения, позволяющих поддерживать ремиссию заболевания как на этапе планирования беременности, так и при ее наступлении.

Широкий выбор лекарственных средств для терапии ВЗК открывает перед врачами большие возможности, при этом тактика ведения беременных с данной патоло-

гией требует особого дифференцированного подхода и должна определяться строго индивидуально в каждом конкретном случае после тщательной оценки всех имеющихся рисков.

## Литература

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита [Электронный ресурс] [Klinicheskie rekomendacii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi associacii i Associacii koloproctologov Rossii po diagnostike i lecheniyu yazvennogo kolita in Russian]. URL: [http://www.gastro.ru/userfiles/R\\_YAZVKOLIT\\_2017.pdf](http://www.gastro.ru/userfiles/R_YAZVKOLIT_2017.pdf) (Дата обращения: 01.11.2017).
2. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона [Электронный ресурс] [Klinicheskie rekomendacii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi associacii i Associacii koloproctologov Rossii po diagnostike i lecheniyu bolezni Krona (in Russian)]. URL: [http://www.gastro.ru/userfiles/R\\_Krona\\_2017.pdf](http://www.gastro.ru/userfiles/R_Krona_2017.pdf) (Дата обращения: 01.11.2017).
3. Stein D.J., Shaker R. Inflammatory Bowel Disease. A Point of Care Clinical Guide // Springer International Publishing Switzerland. 2015. 244 p.
4. Kanis S.L., van der Woude C.J. Endoscopy for Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy: Only When There Is a Strong Indication // Gastroenterology. 2017. Vol. 153(1). P. 330–331.
5. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности // Клиническая медицина. 2015. Т. 93(8). С. 8–18 [Cimmerman Y.S., Mihaleva E.N. Vozmozhnosti farmakoterapii pri lechenii gastroenterologicheskikh zabolevaniy v period beremennosti // Klinicheskaya medicina. 2015. T. 93(8). S. 8–18 (in Russian)].
6. Gaidos J.K.J., Kane S.V. Managing IBD Therapies in Pregnancy // Curr Treat Options Gastroenterol. 2017. Vol. 15 (1). P. 71–83.
7. Van der Woude C.J., Ardizzone S., Bengtson M.B. et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease // J Crohns Colitis. 2015. Vol. 9 (2). P. 107–124.
8. Gaidos J.K.J., Kane S.V. Sexuality, Fertility, and Pregnancy in Crohn's Disease // Gastroenterol. Clin. N. Am. 2017. Vol. 46 (3). P. 531–546.
9. Maliszewska A.M., Warska A., Cendrowski K., Sawicki W. Inflammatory bowel disease and pregnancy // Ginecologia Polska. 2017. Vol. 88(7). P. 398–403.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# НПВП-ассоциированная диспепсия. Возможности терапевтической коррекции

К.м.н. И.Г. Пахомова<sup>1</sup>, профессор А.Н. Кучмин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из наиболее широко используемых в клинической практике групп лекарств. Применение НПВП сопряжено с риском побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые способны провоцировать серьезные осложнения. Хорошо изучена и описана НПВП-индуцированная гастропатия, которая в большинстве случаев протекает бессимптомно даже при наличии эрозивно-язвенных изменений. Вместе с тем прием НПВП может ассоциироваться с возникновением различных неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ (часто без определяемого при эндоскопическом исследовании повреждения слизистой оболочки), которые необходимо рассматривать в рамках другого возможного осложнения — НПВП-ассоциированной диспепсии. К сожалению, данная проблема зачастую не воспринимается врачами как важная или серьезная. Однако именно субъективные ощущения вызывают наибольшее беспокойство пациентов и существенно влияют на их приверженность проводимой терапии. В статье рассматриваются клинико-патогенетические механизмы развития НПВП-ассоциированной диспепсии, терапевтическая тактика при ведении таких пациентов с возможностью назначения не только эффективных, но и безопасных средств коррекции симптомов.*

**Ключевые слова:** НПВП-ассоциированная диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, НПВП, ИПП, пантопразол.

**Для цитирования:** Пахомова И.Г., Кучмин А.Н. НПВП-ассоциированная диспепсия. Возможности терапевтической коррекции // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 3. С. 35–38.

## ABSTRACT

## NSAID-associated dyspepsia. Possibilities of therapeutic correction

Pakhomova I.G.<sup>1</sup>, Kuchmin A.N.<sup>2</sup><sup>1</sup> North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most widely used group of drugs in clinical practice. The use of NSAIDs is associated with a risk of side effects from the gastrointestinal tract, which can cause serious complications. NSAID-induced gastropathy is well studied and described, in most cases it is asymptomatic even in the presence of erosive-ulcerative changes. However, the intake of NSAIDs may be associated with various unpleasant sensations from the upper gastrointestinal tract (often in the absence of an endoscopically determined lesion of the mucosa) that must be considered in the context of another possible complication, namely, NSAID-associated dyspepsia. Unfortunately, often this problem is not considered by doctors as important or serious. However, it is the subjective sensations that cause the greatest concern of patients and significantly affect their compliance to the therapy. The article examines the clinical and pathogenetic mechanisms of the development of NSAID-associated dyspepsia, as well as therapeutic tactics in the management of such patients, with the possibility of prescribing not only effective, but also safe drugs for treating the symptoms.*

**Key words:** NSAID-associated dyspepsia, gastroesophageal reflux, NSAIDs, PPI, pantoprazole.

**For citation:** Pakhomova I.G., Kuchmin A.N. NSAID-associated dyspepsia. Possibilities of therapeutic correction //RMJ. Medical Review. 2018. № 3. P. 35–38.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), являясь эффективным средством патогенетической терапии острой или хронической боли, достаточно широко используются как в клинической практике, так и в повседневной жизни. За последние годы арсенал НПВП пополнился значительным числом новых лекарств, ведется поиск в направлении создания препаратов с высокой эффективностью и улучшенной переносимостью. Вместе с тем на сегодняшний день проблема НПВП-ассоциированных осложнений продолжает оставаться предметом масштабных научно-практических дискуссий. Наиболее изученной патологией является НПВП-индуцированная гастропатия — выявляемое при эндоскопическом исследовании повреждение слизистой верхних отделов ЖКТ с формированием эрозий и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) и развитием опасных, угрожающих жизни пациента осложнений — желудочно-кишечного кровотечения и перфорации язв [1]. При этом негативное влияние на верхние отделы ЖКТ объясняется способностью НПВП воздействовать на метаболизм слизистой оболочки пищеварительного тракта через блокаду циклооксигеназы-1, приводящую к снижению локального синтеза физиологических простагландинов (ПГ), влиянию на моторику ЖКТ, усилению секреции соляной кислоты и т. д., что существенно снижает защитный потенциал слизистой ЖКТ и ее устойчивость к повреждающему действию факторов агрессии.

Для развития НПВП-индуцированного поражения пищеварительного тракта лекарственные формы НПВП не имеют значения, поскольку патогенез осложнений в первую очередь определяется системным воздействием препаратов на слизистую ЖКТ. Следовательно, кишечнорастворимые формы НПВП и лекарственные средства для приготовления растворов, ректальные свечи и инъекционные формы НПВП также вызывают развитие язв и эрозий желудка и ДПК, как и обычные таблетки. Исключение составляют местные формы НПВП.

Считается, что при НПВП-индуцированных эрозиях и язвах у большинства пациентов часто отсутствует субъективная симптоматика и манифестация **НПВП-гастропатии** возможна в виде кровотечения и перфорации. Причиной этого может быть не отсутствие симптоматики, а ее незна-

чительная степень выраженности или то, что жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят пациента существенно больше, чем жалобы со стороны ЖКТ. Поэтому врачу-клиницисту необходимо более детально расспрашивать больных о симптоматике со стороны пищеварительного тракта на фоне приема НПВП, а также своевременно назначать эндоскопическое исследование (ЭГДС), которое является единственным достоверным методом диагностики НПВП-индуцированных гастропатий и контроля противоязвенной терапии при данной патологии.

Прием НПВП может ассоциироваться с возникновением различных неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ, часто при отсутствии определяемого на ЭГДС повреждения слизистой оболочки. При этом проблема НПВП-ассоциированной диспепсии зачастую не воспринимается врачами как важная или серьезная. Однако именно субъективные ощущения вызывают наибольшее беспокойство пациентов и существенно влияют на их приверженность проводимой терапии [2]. Согласно рекомендациям по применению НПВП в клинической практике, **НПВП-ассоциированная диспепсия** является самостоятельным осложнением, связанным с приемом данного класса препаратов наряду с НПВП-гастропатией [3].

По данным эпидемиологических исследований, НПВП вызывают диспепсию гораздо чаще, чем препараты иных фармакологических групп (глюкокортикоиды, метилксантины, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). Частота НПВП-ассоциированной диспепсии может существенно отличаться и зависеть от тех критериев определения данной патологии и длительности наблюдения [4]. Среди больных, регулярно принимающих НПВП, диспепсия возникает у 20–30%, при этом около 10% больных прерывают прием НПВП именно из-за развития неприятных симптомов со стороны ЖКТ [5]. Важность данной проблемы особенно актуальна для лиц пожилого возраста, которые ввиду наличия хронической патологии костно-суставной системы и кардиологических заболеваний вынуждены длительно получать НПВП. Так, имеются данные, что прием аспирина (в т. ч. низких антиагрегантных доз при ИБС) и других НПВП может рассматриваться как независимый фактор

возникновения диспепсии у пожилых больных, увеличивая риск ее развития почти в 2 раза [6].

В отличие от НПВП-гастропатии патогенез диспепсии в большей степени связан с контактным действием НПВП, приводящим к компенсаторному увеличению синтеза ПГ E2 и простагличина. Определенное значение в патогенезе НПВП-ассоциированной диспепсии имеет способность НПВП ускорять или замедлять моторику ЖКТ. Данные неприятные субъективные ощущения весьма похожи на те, которые возникают как побочный эффект при приеме синтетического ПГ мизопроста. Следовательно, диспепсию, связанную с приемом НПВП, можно расценивать как своеобразный показатель адекватности реакции слизистой оболочки на поступление НПВП. И наоборот, отсутствие диспепсических явлений, вероятно, может свидетельствовать о нарушении компенсаторного усиления синтеза ПГ слизистой желудка и указывать на предрасположенность к развитию эрозивно-язвенных поражений.

Еще одним патогенетическим механизмом появления диспепсии при приеме НПВП является местное негативное воздействие на мембраны эпителиоцитов, приводящее к обратной диффузии ионов водорода в слизистую оболочку с последующим снижением pH в подслизистом слое, стимулирующим болевые рецепторы [7]. Данный механизм объясняется тем, что большинство препаратов из группы НПВП в кислой внутрижелудочной среде могут проникать через липидные мембраны эпителиоцитов. В щелочной внутриклеточной среде НПВП переходят в ионизированную форму, локально накапливаются в относительно высокой концентрации и оказывают повреждающее действие на клетки.

Важным звеном в патогенезе контактного действия НПВП также могут являться блокада ферментных систем эпителиоцитов, разобщение процессов окислительного фосфорилирования и образования АТФ, приводящие к снижению устойчивости клеток к повреждающему действию кислотного фактора [8]. Определенную роль играют микроциркуляторные нарушения, возникающие в слизистой оболочке желудка на фоне приема НПВП как следствие тромбоцитарной дисфункции и блокады NO-синтазы [9].

Согласно современным представлениям, инфекция *Helicobacter pylori* и прием НПВП являются независимыми факторами риска развития гастродуоденальных язв и язвенных кровотечений [1]. Вместе с тем роль *H. pylori* в патогенезе НПВП-ассоциированной диспепсии остается неизученной.

Неприятные ощущения со стороны ЖКТ при приеме НПВП носят неспецифический характер. Наиболее часто пациенты отмечают боли, чувство жжения и тяжести в эпигастрии, часто через 15–30 мин после приема НПВП. Эти негативные явления могут быть не только связаны с проявлениями неязвенной диспепсии, но и обусловлены возникновением гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и, соответственно, НПВП-индуцированного поражения пищевода [1].

Согласно данным ретроспективного анализа, полученным на базе Института ревматологии РАМН за период 2002–2006 гг., по результатам ЭГДС 5608 больных ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, остеоартроз и серонегативные спондилоартриты), принимавших НПВП не менее 1 мес., было отмечено, что клинические проявления, связанные с наличием патологии пищевода (изжога, отрыжка, загрудинные боли, дисфагия), встречались у 35% обследованных (n=1962) [10]. Результаты анализа 3-месячного исследования, проведенного во Франции в конце 2005 г., показали, что среди

10 тыс. респондентов 6823 (72,6%) принимали НПВП и в 68% случаев имели клинические проявления ГЭРБ в виде изжоги и/или регургитации кислого желудочного содержимого в пищевод с увеличением частоты жалоб [11]. При этом превалирование симптомов ГЭРБ отмечалось у 27% пациентов, принимающих НПВП, в возрасте старше 65 лет, среди которых преобладали женщины.

На базе СЗГМУ им. И.И. Мечникова было проведено исследование, целью которого явилось изучить распространенность и клинико-эндоскопические проявления НПВП-индуцированных поражений пищевода у пациентов с ревматическими заболеваниями, а также оценить возможные факторы риска развития данной патологии [12]. Обследовано 430 больных: с остеоартрозом крупных суставов (n=308), ревматоидным артритом (n=83), подагрическим артритом (n=39), ежедневно принимающих НПВП свыше 1 мес. Среди них мужчин было 27,2% (n=117), женщин — 72,8% (n=313). Средний возраст больных составил  $57,81 \pm 14,37$  года. Лица 65 лет и старше составили 25,3% (n=109). Жалобы на изжогу предъявляли 57,67% (n=248), при этом у подавляющего большинства больных (n=159, 64,1%) изжога носила выраженный характер. Жалобы на отрыжку кислым (регрургитацию) отмечались у 11,6% (n=50) опрошенных, тошноту — у 29,06% (n=125), боли за грудиной при изменении положения тела — у 19,06% (n=82), солоноватый привкус во рту — у 11,4% (n=49), болезненное прохождение пищи по пищеводу — у 10,69% (n=46), затрудненное прохождение пищи по пищеводу — у 10,7% (n=47), кашель после приема НПВП — у 6,27% (n=27).

В отличие от НПВП-индуцированных язв, которые могут протекать без активной клинической картины, **НПВП-ассоциированные эзофагиты** зачастую сопровождаются выраженной субъективной симптоматикой [13].

Повреждающее действие НПВП на пищевод в большей мере обусловлено опосредованным снижением эффективности защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой оболочки пищевода к повреждающему действию данного класса препаратов [10]. НПВП могут оказывать влияние на моторику ЖКТ, вызывая застой содержимого желудка и тем самым провоцируя рефлюкс. При исходном наличии ГЭР или предпосылок к его появлению они способны потенцировать развитие пептического эзофагита, в т. ч. и на фоне приема селективных НПВП [14].

Терапия НПВП-ассоциированной диспепсии проводится с учетом выраженности клинических проявлений у больного.

Профилактика диспепсического синдрома у пациентов, принимающих НПВП, включает ряд традиционных мероприятий, способных уменьшить время контакта препарата со слизистой пищевода и желудка [1]. Это использование препаратов в горизонтальном положении, с достаточно большим количеством жидкости и после приема пищи. Прием НПВП после еды, особенно препаратов в кишечнорастворимой оболочке, способен существенно увеличить время их пребывания в желудке и тем самым время контакта со слизистой. Кроме того, если у пациента возникает ГЭР, увеличивается вероятность попадания НПВП в пищевод, что приводит к существенному увеличению времени воздействия принятого лекарства на слизистую пищевода. В подобной ситуации наиболее правильным будет рекомендовать прием НПВП непосредственно перед едой. При использовании НПВП в виде ректальных свечей диспепсия возникает реже, чем при приеме внутрь.



Диспепсию способны вызывать все НПВП, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, однако на фоне приема селективных НПВП она возникает несколько реже, чем при приеме неселективных. В то же время описаны случаи возникновения диспепсии у пациентов, принимающих специфические ЦОГ-2 ингибиторы, что может быть обусловлено иными, не связанными со способностью локально концентрироваться в эпителиоцитах желудка, механизмами патологического влияния на слизистую [14].

Уменьшить риск развития диспепсии можно, ограничивая использование НПВП, наиболее часто вызывающих диспепсию. Развитие неприятных ощущений со стороны ЖКТ часто связано с индивидуальными фармакологическими свойствами определенного лекарства. Поэтому замена препарата, вызвавшего данное осложнение, на другой (иногда на препарат, содержащий то же действующее вещество, выпущенное иным производителем), во многих случаях позволяет решить проблему диспепсии у конкретного пациента.

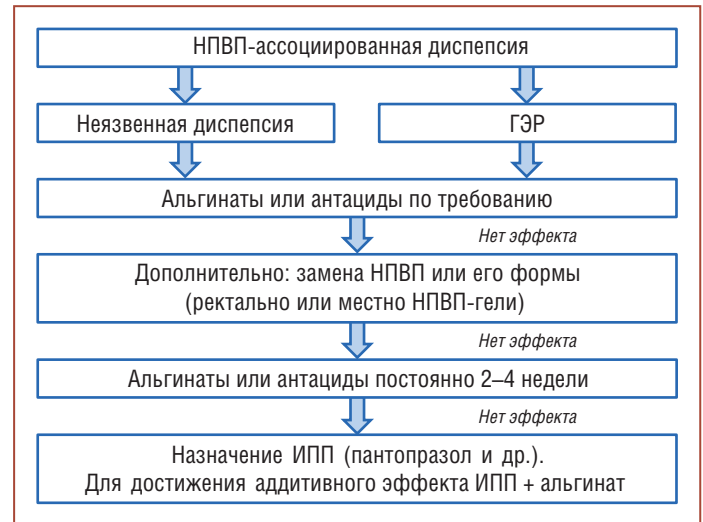
Как уже было отмечено выше, одним из негативных эффектов локального действия НПВП может являться увеличение проницаемости клеточных мембран, способствующее развитию ретродиффузии ионов водорода и пептического повреждения слизистой. Следовательно, высокой терапевтической эффективностью в лечении НПВП-ассоциированной диспепсии обладают препараты, влияющие на желудочную секрецию, — ингибиторы протонной помпы (ИПП), а в некоторых случаях — H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы. Длительность терапии определяется индивидуально, с учетом наличия факторов риска развития НПВП-индуцированной гастропатии. В настоящее время широко применяются омепразол (исторически первый, «эталонный» ИПП), лансопразол, пантопразол, рабепразол, а также эзомепразол.

Учитывая тот факт, что НПВП-ассоциированная диспепсия зачастую возникает у полиморбидных больных, в т. ч. у лиц пожилого возраста, важно правильно выбрать препарат для профилактики и лечения последствий ulcerогенного влияния НПВП с минимальным межлекарственным взаимодействием. Подобным требованиям отвечает ИПП пантопразол, поскольку его метаболизм проходит без участия изоферментов системы цитохрома P450 в печени — путем конъюгации (в первую очередь сульфатирования), что обеспечивает незначительное влияние пантопразола на фармакокинетику других препаратов со сходным путем метаболизма. Важным свойством пантопразола является отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста, в т. ч. при почечной и печеночной недостаточности [15].

Эрадикационная терапия *H. pylori* не уменьшает риска развития диспепсии на фоне приема НПВП. При наличии у пациента с НПВП-ассоциированной диспепсией эрозивно-язвенных повреждений желудка и ДПК терапия проводится в соответствии с принципами лечения НПВП-индуцированной гастропатии.

Помимо антисекреторных препаратов современная фармакотерапия неязвенной диспепсии или ГЭР предусматривает применение при необходимости прокинетики, антацидов, альгинатсодержащих препаратов или препаратов комбинированного действия с антацидным эффектом [16, 17].

Использование прокинетики имеет определенные ограничения: метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры,



**Рис. 1.** Возможный алгоритм ведения пациента с НПВП-ассоциированной диспепсией (при отсутствии НПВП-гастропатии и факторов риска ее развития)

гиперкинезы), домперидон влияет на сердечно-сосудистую систему и приводит к удлинению интервала QT. Их назначение ограничивается 10–14 днями. При применении итиприда данные осложнения не развиваются, он может применяться (при необходимости) свыше 14 дней.

В основе действия антацидов лежат химическая нейтрализация соляной кислоты, участие в адсорбции пепсина и желчных кислот, цитопротективное действие, которое связано с повышением содержания ПГ в слизистой оболочке желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов, увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи. Как и все препараты, невсасывающиеся антациды при длительном применении способны обуславливать ряд нежелательных эффектов. Наиболее частым побочным эффектом алюминийсодержащих антацидов является запор, связанный с угнетением моторики кишечника, реже — нарушение минерального костного обмена, развитие нефро- и энцефалопатии, недомогание и мышечная слабость, остеомалация и остеопороз и др.

Альгинаты при приеме внутрь быстро реагируют с кислотой в просвете желудка, образуя альгинатный гелевый барьер на поверхности содержимого желудка, физически препятствующий возникновению ГЭР, по сути, являясь в первую очередь антирефлюксным препаратом, что проявляется значительным ослаблением диспептических (изжоги, регургитации) и болевых ощущений [18].

Возможный алгоритм терапии НПВП-ассоциированной диспепсии (при условии отсутствия НПВП-гастропатии и факторов риска ее развития) можно представить следующим образом (рис. 1): при появлении симптомов НПВП-ассоциированной диспепсии антациды или альгинаты назначаются по требованию. В случае неэффективности такого приема необходим переход на использование другого НПВП или иную лекарственную форму НПВП (свечи, гели). При невозможности проведения или неэффективности этих мероприятий назначаются альгинаты постоянно в течение 2–4 нед. Если данный подход также не дает нужного результата, пациента переводят на прием ИПП (пантопразол). Для достижения аддитивного эффекта возможно совместное применение ИПП и альгинатов.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>