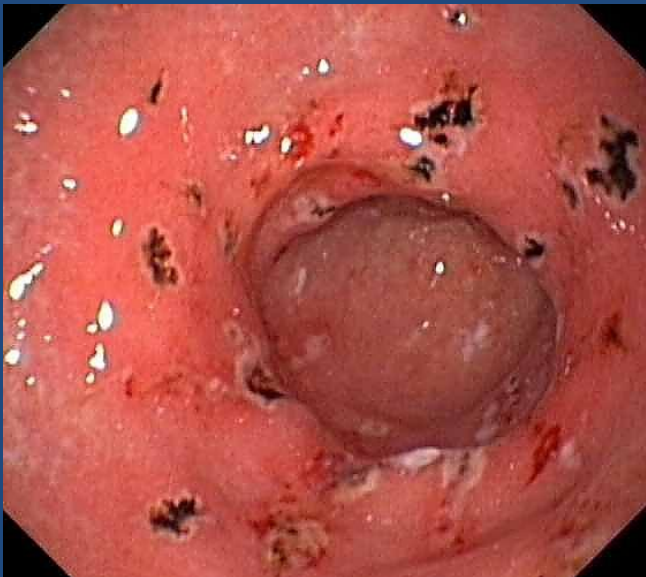


НПВС-гастропатия – проблемы и решения.

Доцент кафедры клинической
фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова, к.м.н.
Г.С. Аникин

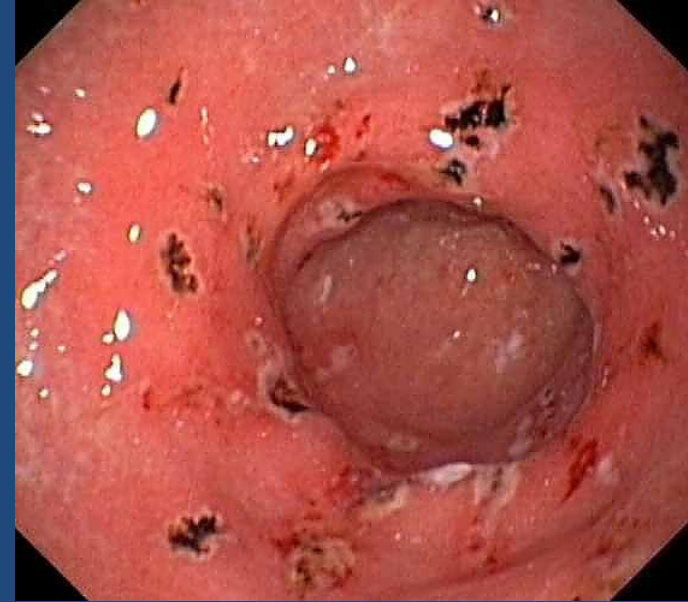
НПВП-гастропатия

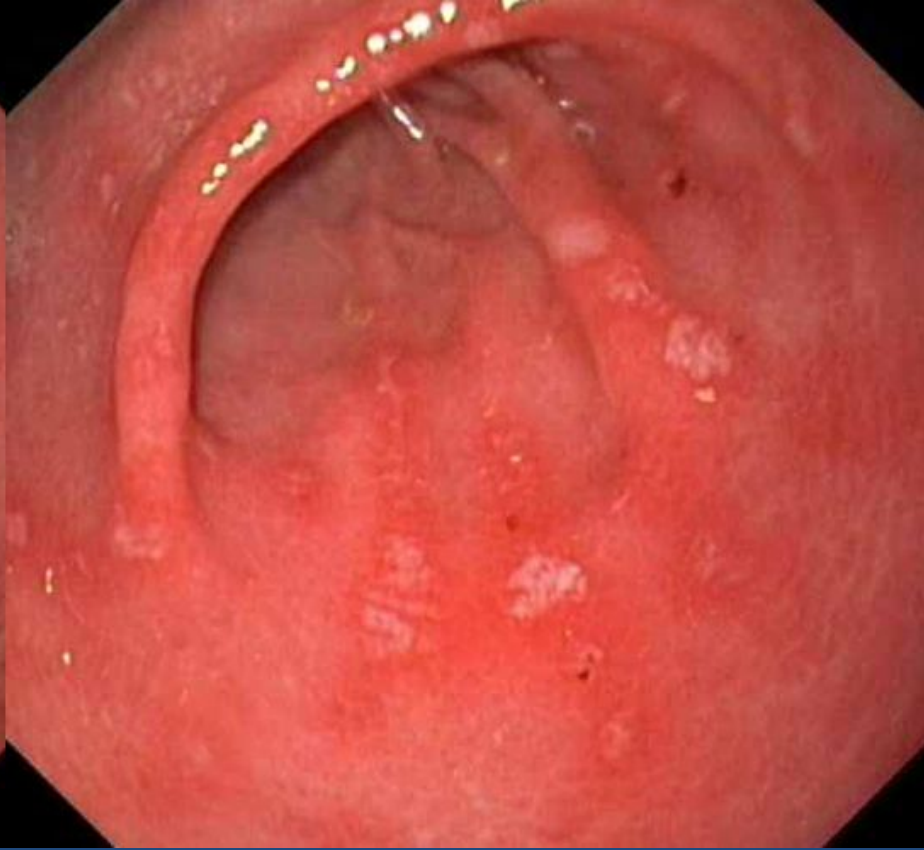
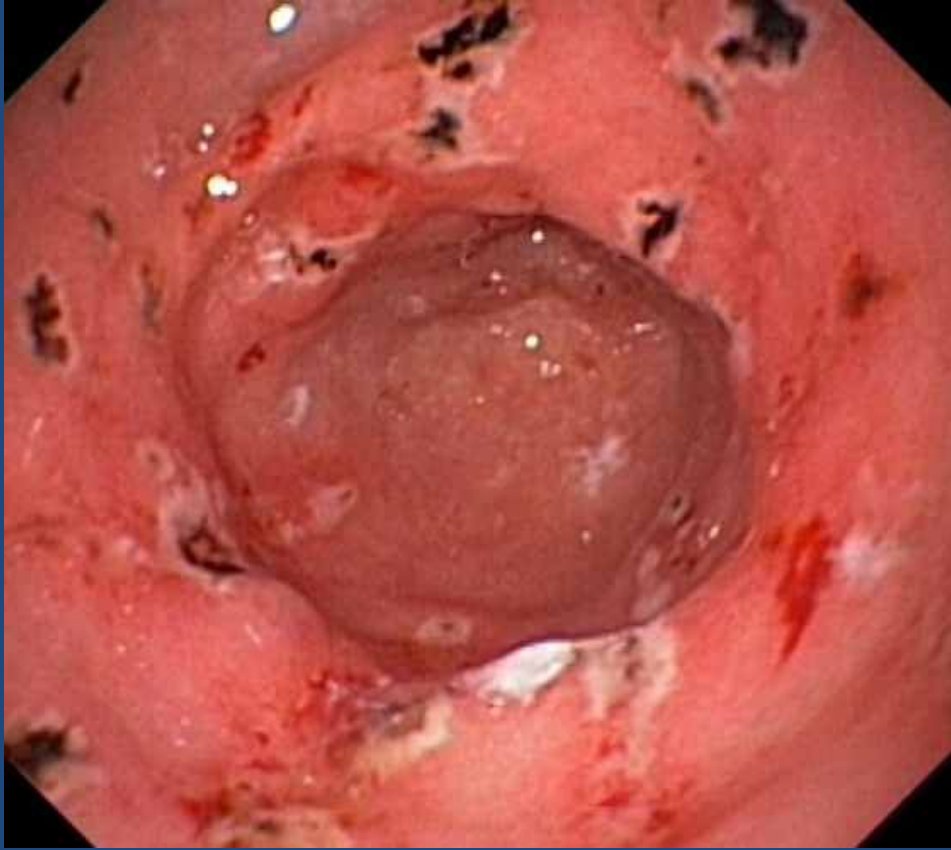
Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной области, которые возникают при применении НПВП и имеют характерную клинико-эндоскопическую картину.



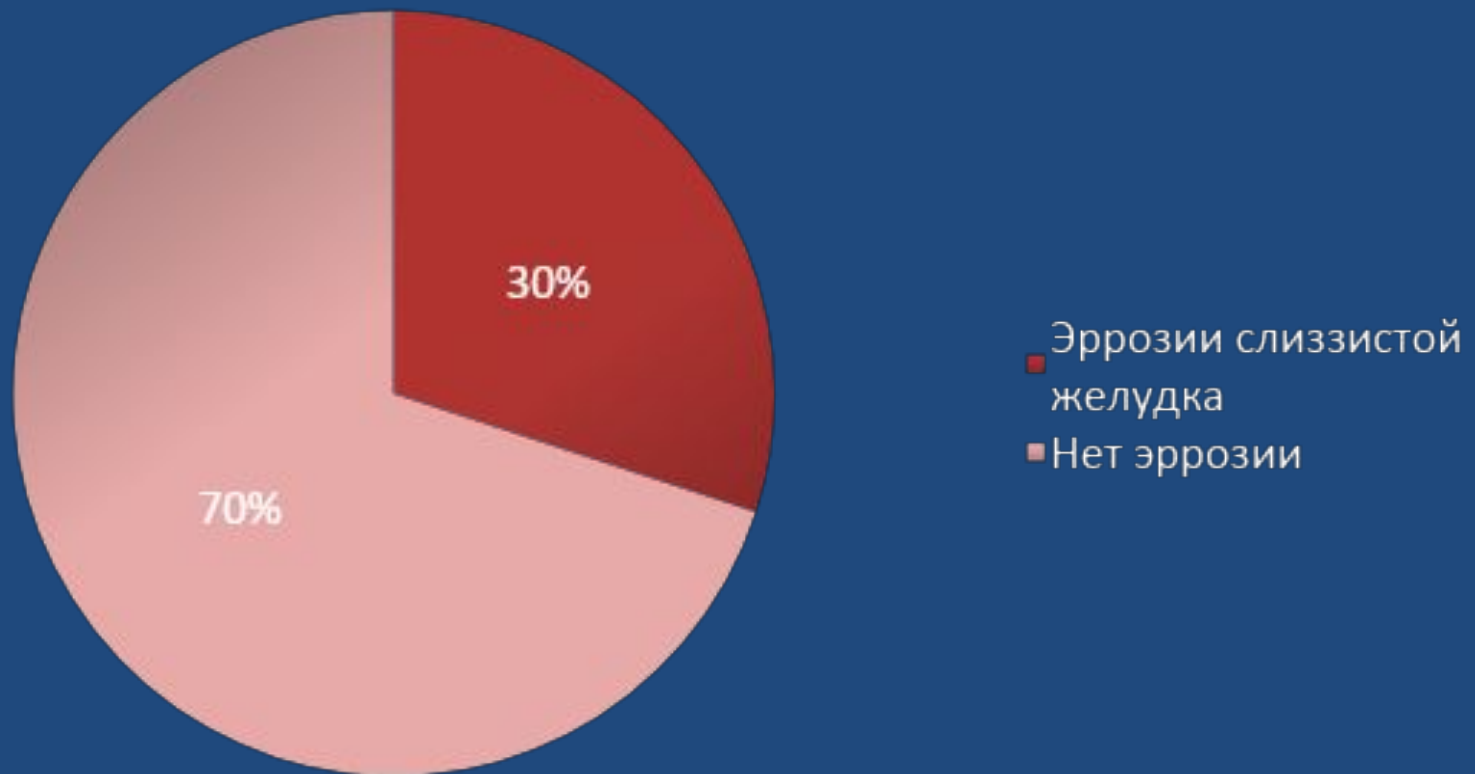
Особенности

- Множественный характер,
- Малосимптомное течение,
- Высокий риск манифестации желудочно-кишечных кровотечений,
- Частая локализация в антральном отделе (реже – в теле желудка и 12-перстной кишке),
- Отсутствие воспалительного вала вокруг язвы,
- Относительно быстрое заживление после отмены НПВП.

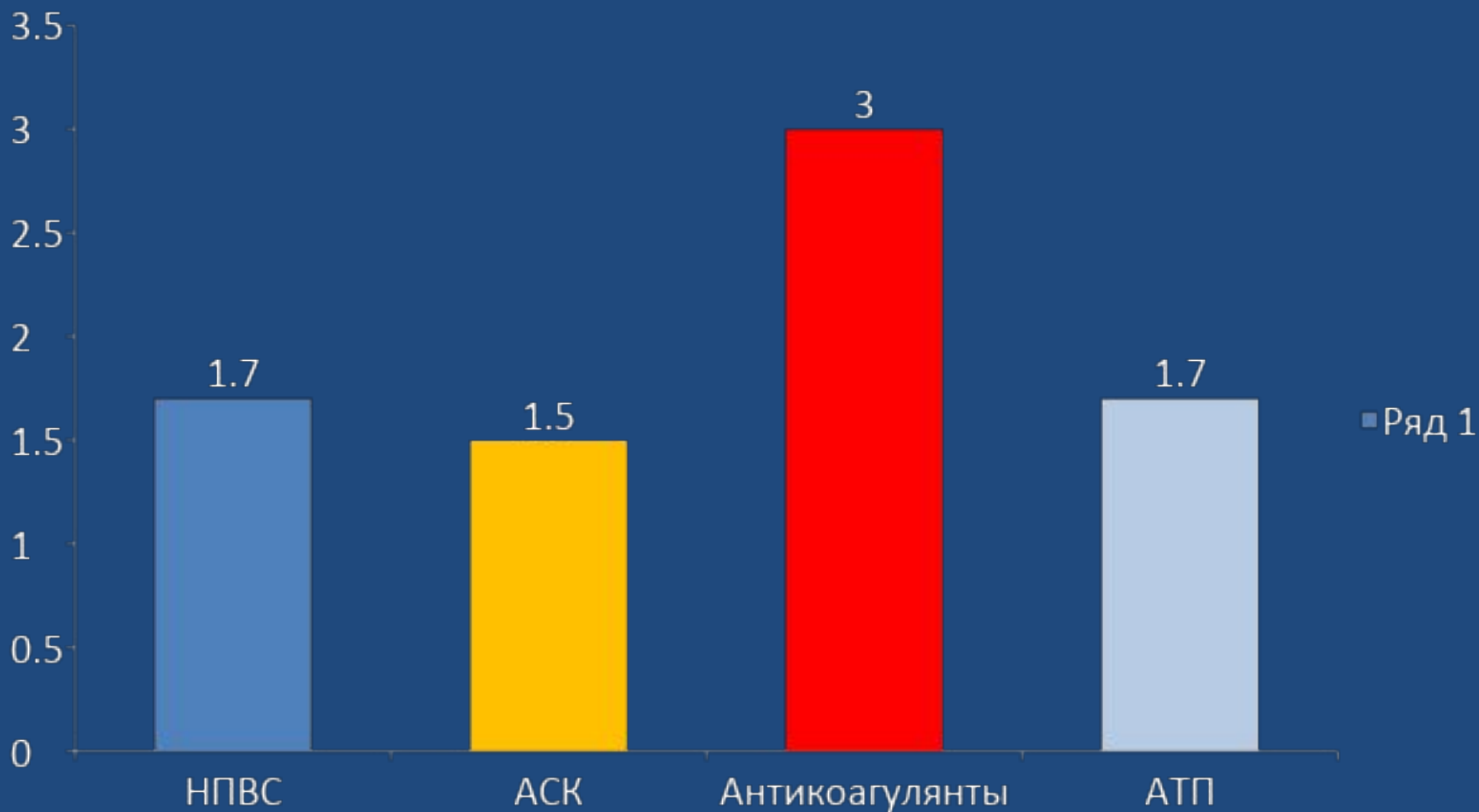




Частота эрозий желудка у пациентов



Повышение риска ЖКК при приеме некоторых ЛС

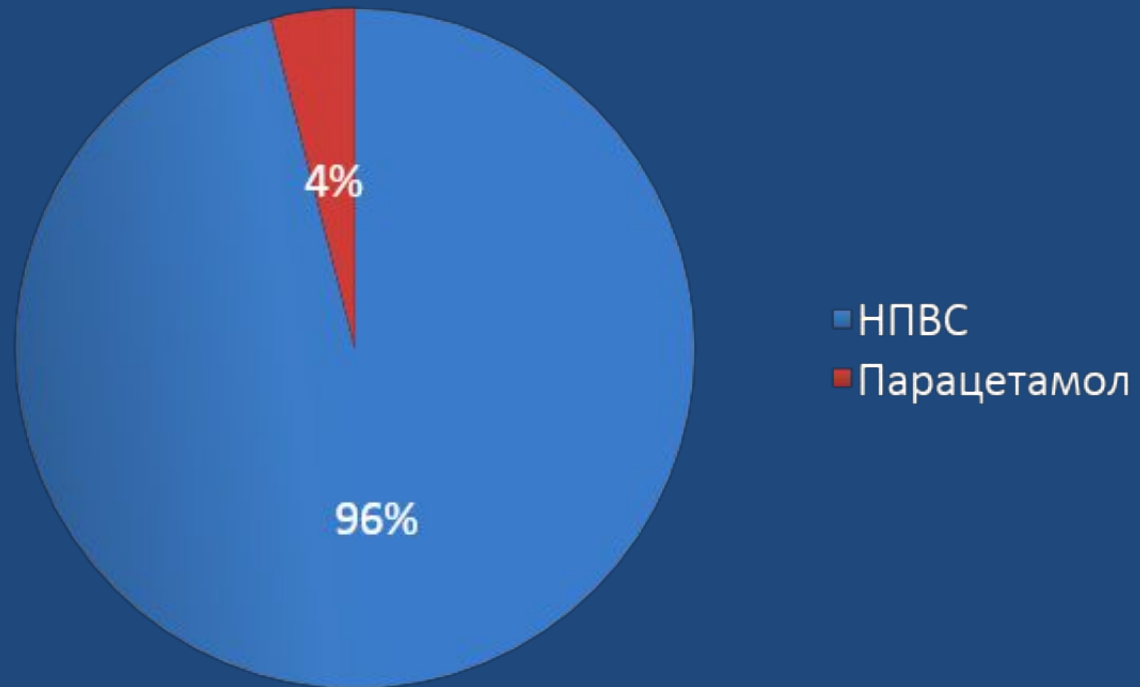


Особенности применения НПВС в России

- Ежедневно во всем мире эти препараты принимают около 30 млн человек.
- В год выписывается около 500 млн рецептов на НПВП.
- НПВС – самый назначаемый класс препаратов для лечения болевого синдрома в РФ;
- Отсутствуют единые представления о профилактике осложнений при применении НПВС.
- Самостоятельный прием НПВП в 7 раз превышает рекомендуемый врачом.

Применение НПВС и парацетамола в РФ

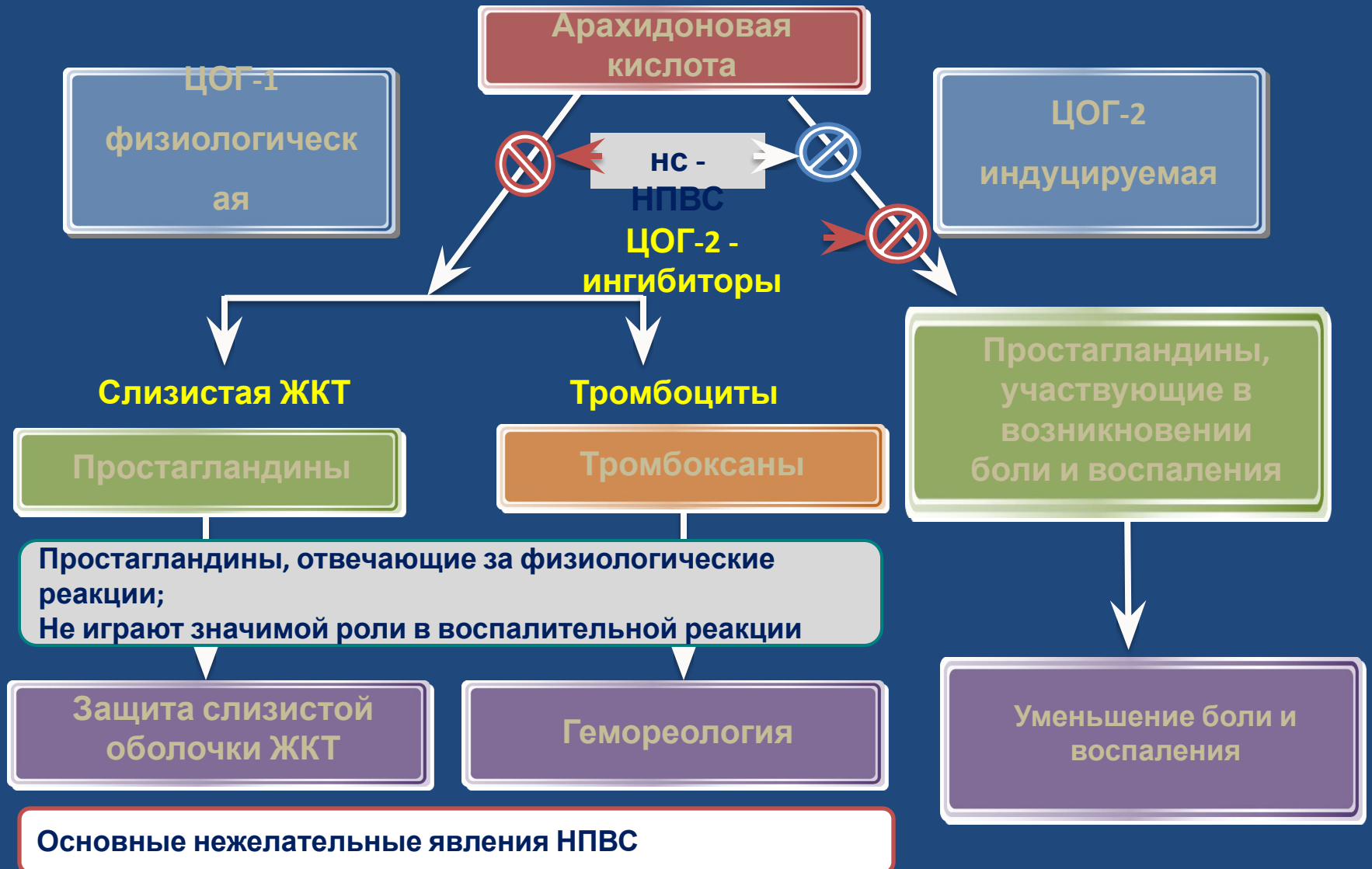
Годовые продажи НПВС и парацетамола в 2013 году, руб.



26 МНН, 108 торговых наименований

Продажа за 2013 г.: **103.777.084** упаковок (10.8 млрд. рублей)

Механизм действия НПВС



Эффект НПВС на слизистую ЖКТ

Ингибирование синтеза простагландинов (ПГ) (ПГЕ₂, ПГI₂) и их метаболитов простаглицлина, тромбосана А₂ и оксида азота в

СОЖ

Нарушение кровотока в слизистой оболочке на фоне предшествующего повреждения эндотелия сосудов после приема НПВП

Нарушение кровотока в слизистой оболочке на фоне предшествующего повреждения эндотелия сосудов после приема НПВП

Образование эрозий и язв

Кровотечения из нижних отделов ЖКТ

| Drug use | LGIB (exposed/ unexposed) | Non-LGIB (exposed/ unexposed) | Crude OR (95% CI) | P value | Adjusted OR (95% CI) | P value |
|--|------------------------------|----------------------------------|----------------------|------------|-------------------------|------------|
| Single-drug regimens* | | | | | | |
| NSAIDs | 42 (13)/270 (87) | 218 (7)/3124 (93) | 2.2 (1.6–3.2) | <.01 | 2.3 (1.6–3.2) | <.01 |
| Nonselective NSAIDs | 39 (13)/273 (87) | 199 (6)/3142 (94) | 2.2 (1.6–3.2) | <.01 | 2.3 (1.6–3.3) | <.01 |
| COX-2 inhibitor | 5 (2)/314 (98) | 17 (0.5)/3341 (99.5) | 3.1 (1.1–8.5) | .03 | 2.8 (1.0–7.8) | <.05 |
| Low-dose aspirin | 26 (8)/293 (92) | 191(6)/3167 (94) | 1.5 (1.0–2.3) | .08 | 1.3 (0.9–2.0) | .21 |
| Thienopyridine | 6 (2)/313 (98) | 23 (0.7)/3335 (99.3) | 2.8 (1.1–6.9) | .03 | 2.4 (0.9–5.9) | .07 |
| Other antiplatelets | 9 (3)/310 (97) | 88 (3)/3270 (97) | 1.1 (0.5–2.2) | .83 | 0.9 (0.5–1.9) | .84 |
| Anticoagulants | 5 (2)/314 (98) | 74 (2)/3284 (98) | 0.7 (0.3–1.8) | .46 | 0.6 (0.2–1.6) | .31 |
| Combination regimens* | | | | | | |
| NSAIDs + low-dose aspirin | 7 (2)/312 (98) | 15 (0.5)/3343 (99.5) | 5.0 (2.0–12) | <.01 | 4.3 (1.7–11) | <.01 |
| NSAIDs + other antiplatelets | 4 (1)/315 (99) | 7 (0.2)/3351 (99.8) | 6.1 (1.8–21) | <.01 | 4.9 (1.4–17) | .01 |
| Low-dose aspirin + thienopyridine | 10 (3)/309 (97) | 42 (1)/3,316 (99) | 2.6 (1.3–5.1) | <.01 | 2.2 (1.1–4.5) | .03 |
| Low-dose aspirin + other antiplatelets | 4 (1)/315 (99) | 11 (0.3)/3,347 (99.7) | 3.9 (1.2–12) | .02 | 3.6 (1.1–12) | .03 |
| Low-dose aspirin + anticoagulants | 5 (2)/314 (98) | 45 (1)/3,313 (99) | 1.1 (0.5–3.0) | .74 | 1.1 (0.4–2.7) | .93 |
| Thienopyridine + other antiplatelets | 3 (0.9)/316 (99.1) | 6 (0.2)/3,352 (99.8) | 5.3 (1.3–21) | .02 | 3.8 (0.9–16) | .07 |

Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. *Gastrointest Endosc.* 2014 Aug 1

Helicobacter pylori в патогенезе НПВП-гастропатии

- при применении НПВП риск развития НПВП-гастропатий выше у пациентов с *H. pylori* (+), чем у больных с *H. pylori* (-);
- если планируется назначение НПВП, то пациенты предварительно должны быть тестированы на наличие *H. pylori*, и в случае позитивного результата им следует назначить эрадикационную терапию для предупреждения возникновения язвы и/или кровотечения;
- эрадикация *H. pylori* снижает риск развития НПВП-гастропатий;
- при повышенном риске образования язв и/или кровотечения недостаточно проводить только эрадикацию *H. pylori*. Таким больным рекомендуется

назначение ингибиторов протонной помпы

Из рекомендаций Маастрихтского консенсуса 3-го пересмотра (2005 г.)

Рекомендации American College of Gastroenterology по предотвращению осложнений гастропатии, индуцированной НПВП

Низкий риск

Отсутствие
факторов
риска.

Умеренный риск

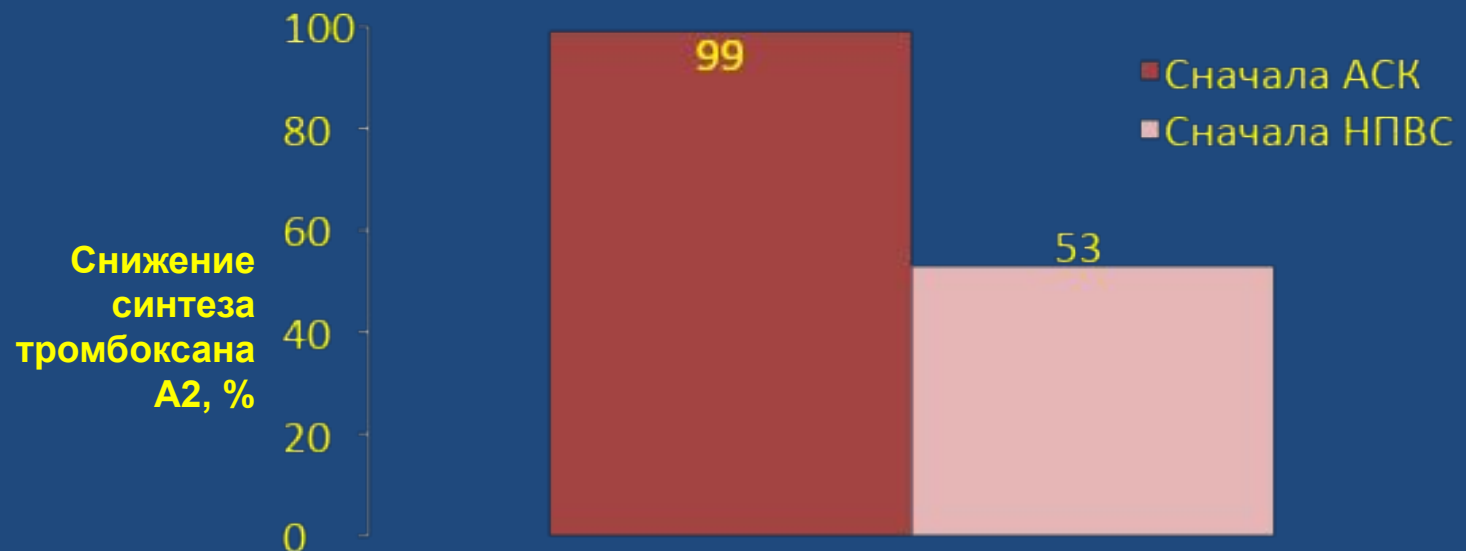
1. возраст старше 65 лет
2. высокая доза НПВП
3. в анамнезе имеется неосложненная язва
4. одновременный прием ацетилсалициловой кислоты (в том числе в низких дозах), кортикостероидов или антикоагулянтов.

Высокий риск

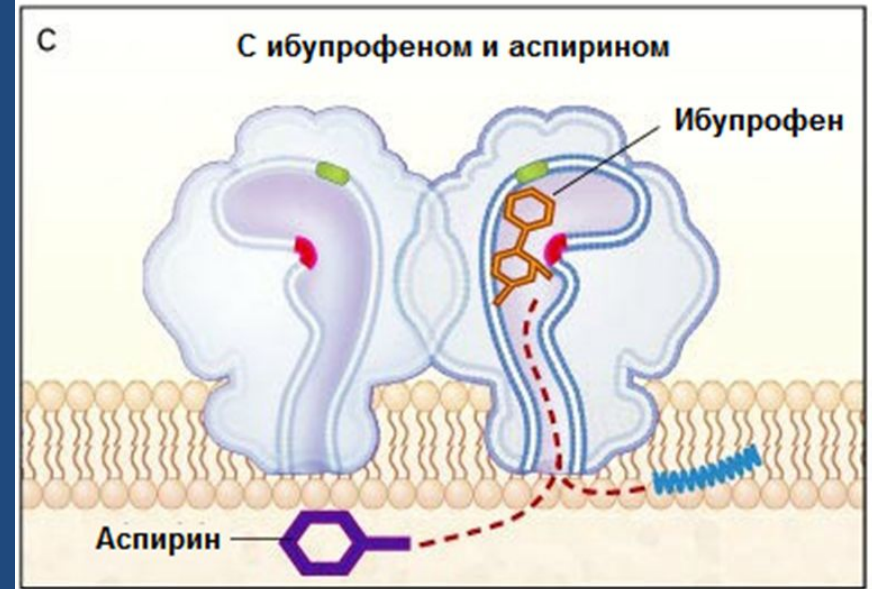
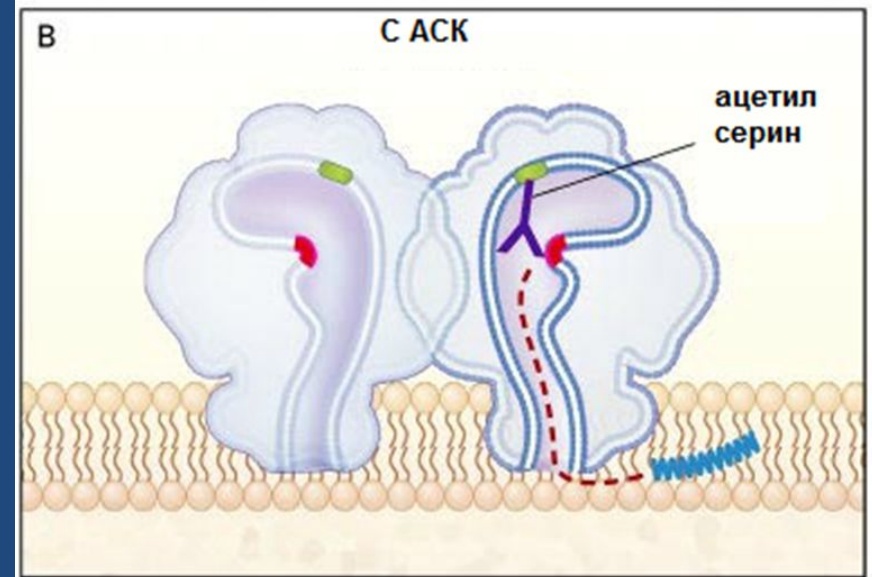
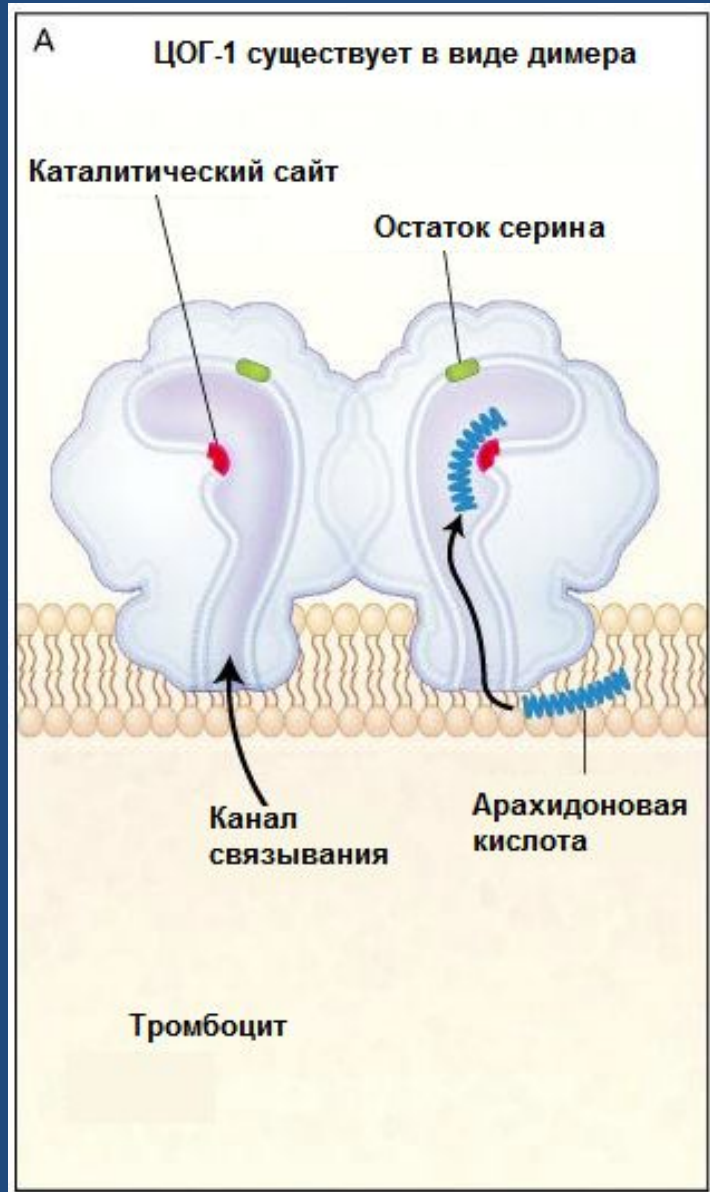
1. в анамнезе имеется осложненная язва, особенно недавняя
2. множественные (более 2) факторы риска

Исследования взаимодействия АСК и НПВС

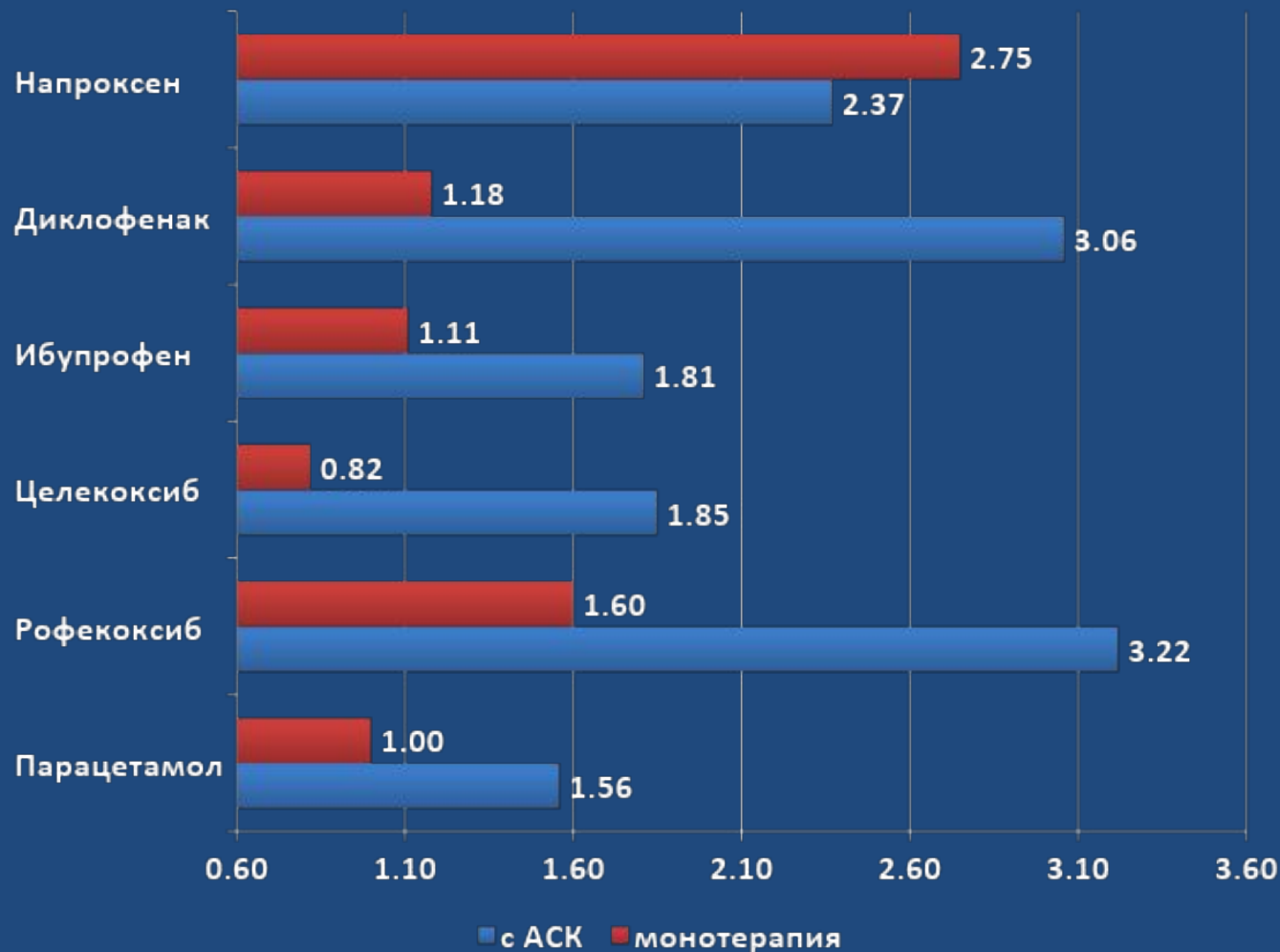
- Исследовались два режима назначения АСК и НПВС (ибупрофен) пациентам с ССЗ:
 - Сначала Ибупрофен, через 2 часа АСК
 - Сначала АСК, через 2 часа Ибупрофен.
- Эффект АСК на агрегацию тромбоцитов был ослаблен при предварительном приёме Ибупрофен



Конкуренция молекул АСК и НПВС



Риск ЖКК и прием НПВС+Аспирин

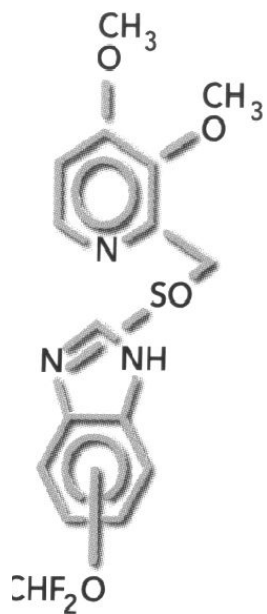


Профилактика и лечение НПВС-гастропатии

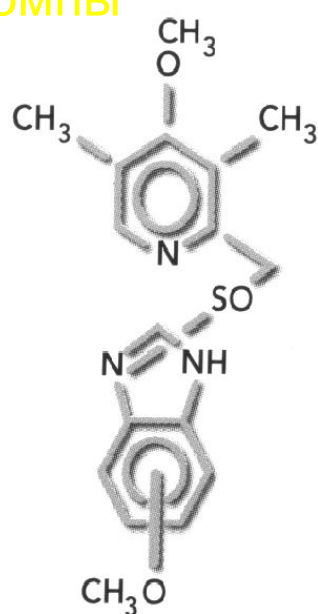
- Мизопростол
- H_2 -блокаторы
- ИПП

Не такой
как другие ...

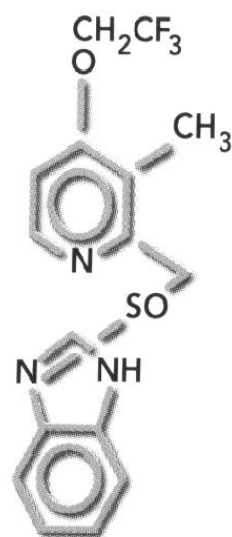
Ингибиторы протонной
ПОМПЫ



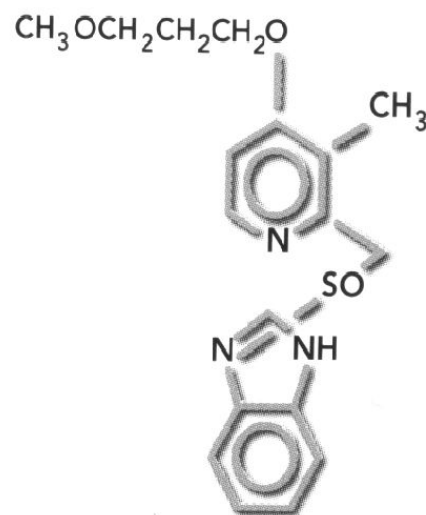
Омепразол



Лансопразол



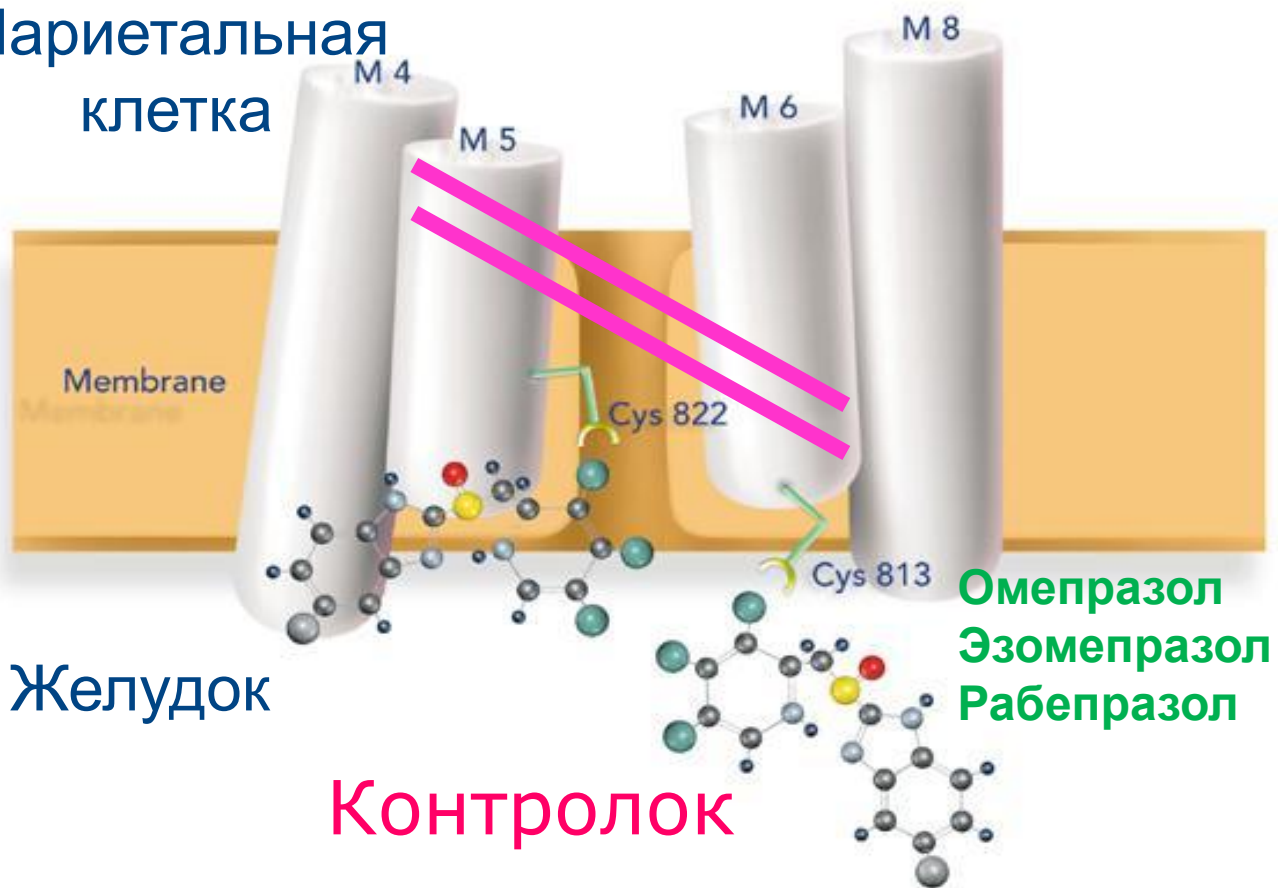
Пантопразол



Рабепразол

Контролок Механизм действия

Париетальная
клетка



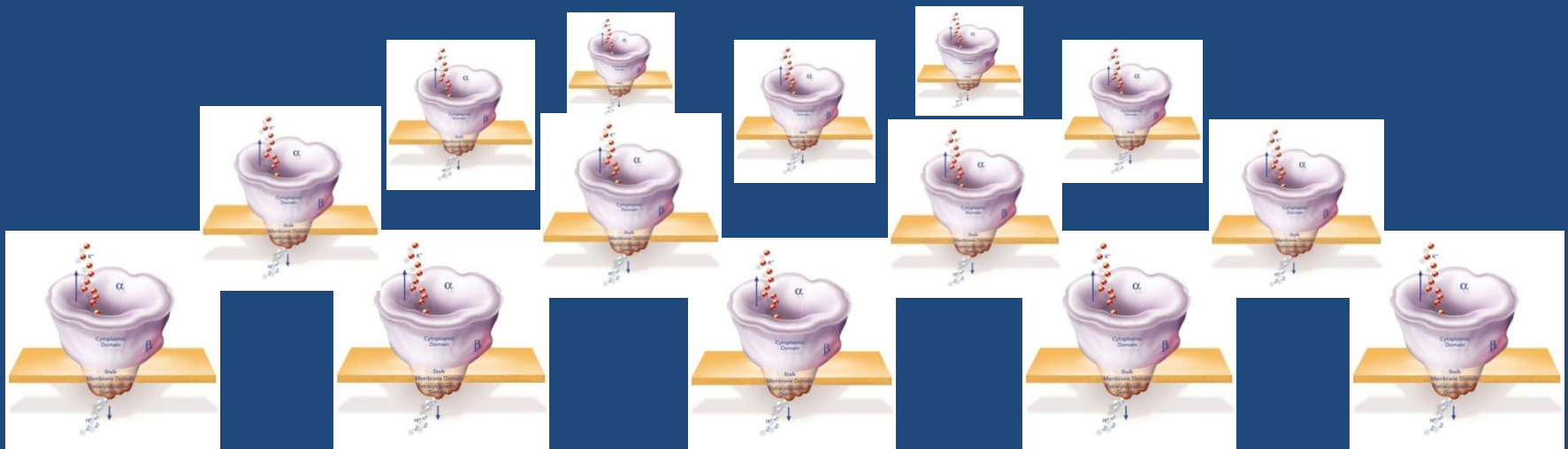
Синтез новых протонных помп

Ежеминутно

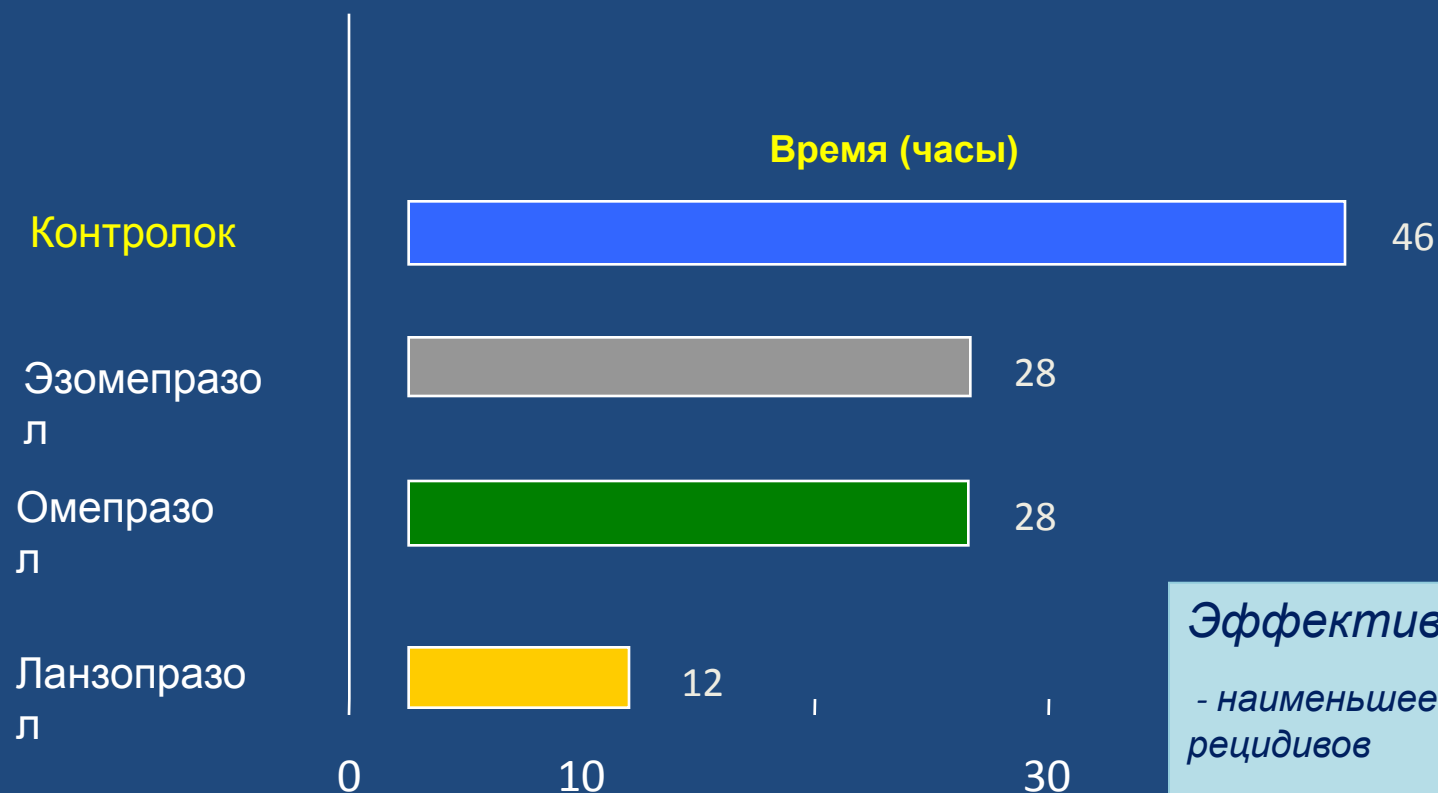
Продолжительность работы протонных помп

96 часов

Контролок блокирует работу протонных помп полностью и необратимо.



Контролок блокирует протонные помпы полностью и обладает наиболее длительным полупериодом угнетения секреции соляной кислоты по сравнению с другими ИПП



Эффективность

- наименьшее количество рецидивов
- эффективное купирование симптомов (в т.ч. ночных)

Исследование на культуре тканей

Shin JM and Sachs G. Biochem Pharmacol 2004; 68: 2117–27

Контролок обеспечивает более эффективный контроль рН желудка по сравнению с омепразолом

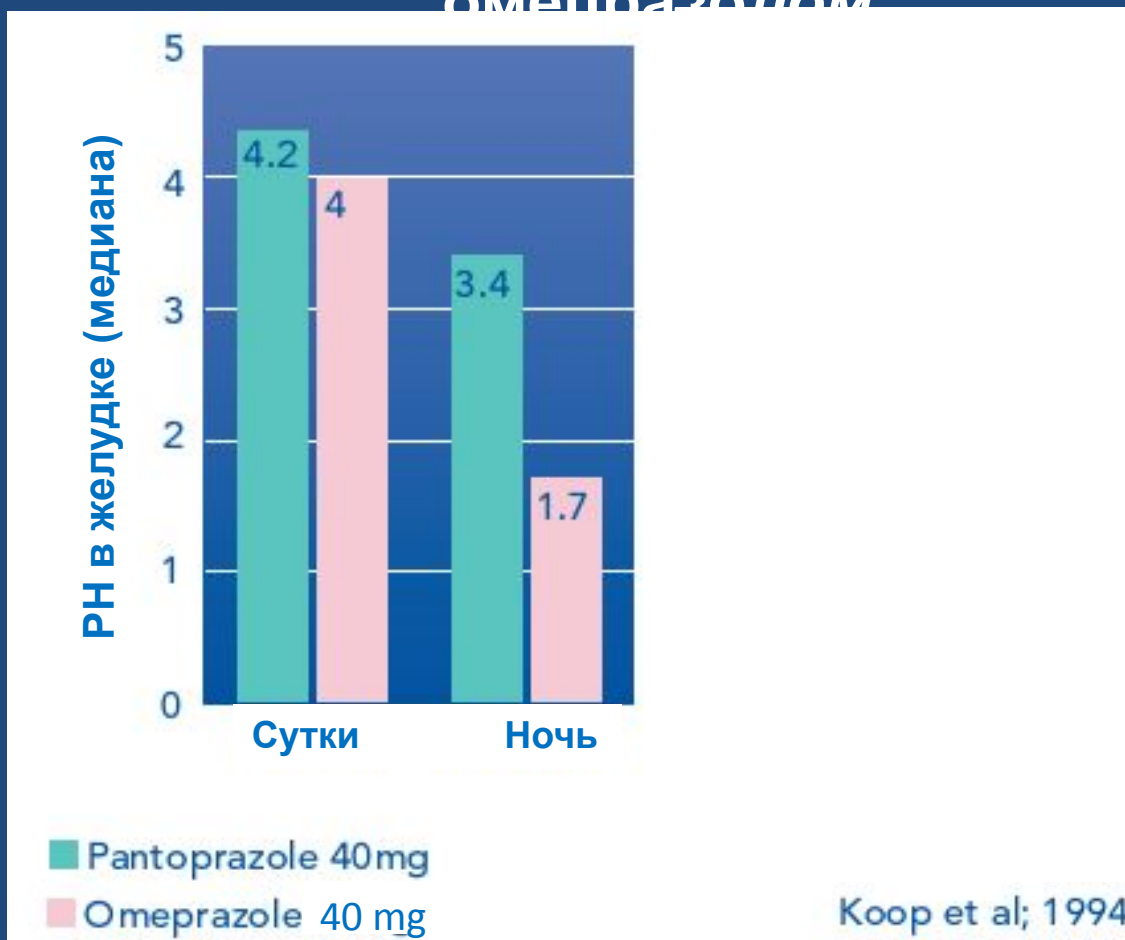


Рис. Уровень рН в дневное и ночное время при лечении пациентов с ГЭРБ 40 мг Контролока и 40 мг омепразола.

2. Начиная с первой
дозы

Контролок обладает
максимальной
биодоступностью

77 %



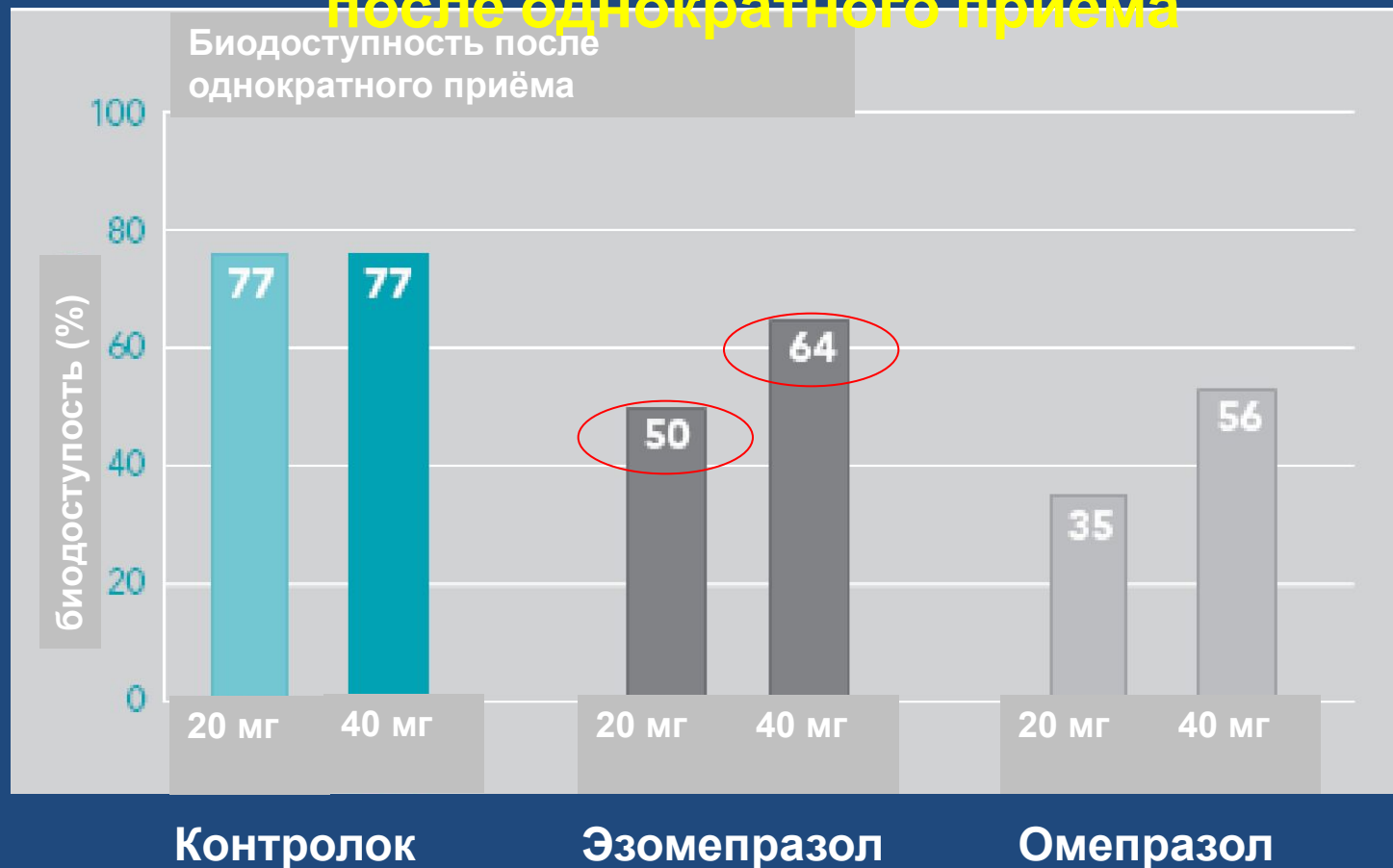
Максимальная
концентрация
активного вещества
в париетальных клетках



Быстрый и выраженный контроль
секреции HCl - на протяжении
суток

Сравнение биодоступности Контролока и других ИПП

после однократного приёма



Высокая биодоступность способствует быстрому наступлению действия препарата

- 1.modified acc. Simon, 1995, unpublished
- 2.subanalysis of Chiba et al.: Gastroenterol 1997,112:1798-1810
3. Bate C.M. et al.: Aliment Pharmacol Ther 1993, 7 :501-507.

Сравнительная характеристика ИПП по взаимодействию с другими препаратами

| | Омепразол | Эзомепразол | Лансопразол | Рабепразол | Пантопразол |
|---------------------|-----------|-------------|-------------|------------|-------------|
| Антациды | ● | ● | ● | ● | л |
| Кофеин | ● | ● | ● | — | — |
| Карбамазепин | ● | ● | ● | — | — |
| Орал. контрацептивы | — | ● | — | ● | — |
| Циклоспорин | ● | — | ● | — | — |
| Диазепам | ● | ● | ● | — | — |
| Диклофенак | ● | ● | ● | — | — |
| Дигоксин | ● | ● | ● | — | — |
| Этинол | ● | ● | ● | — | — |
| Глибенкламид | — | ● | — | — | — |
| Левотироксин | — | ● | — | — | — |
| Метопролол | ● | ● | ● | — | — |
| Напроксен | ● | ● | ● | — | — |
| Нифедипин | ● | ● | ● | — | — |
| Фенитоин | ● | ● | ● | — | — |
| Пироксикам | ● | ● | — | — | — |
| Теофиллин | ● | ● | ● | — | — |
| Варфарин | ● | ● | ● | — | — |

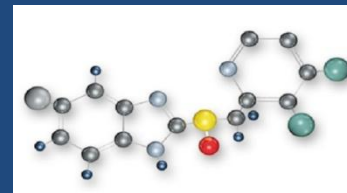
● Взаимодействие зарегистрировано;
● Противоречивые результаты ;

● Взаимодействие отсутствует;
— Исследования не проводились;

Blume H et al. Drug Safety 2006; 29 (9): 15–20

Нужный препарат в нужных случаях

...



- ✓ Таблетки 40 мг № 14, 20 мг № 14
- ✓ Инъекции 40 мг № 1



Контроль
Режимы
дозирования
в период
обострения:



Таблетки 20-40 мг 1-2 раза в день
4 – 8 недель / 2 недели

Режимы дозирования в период ремиссии:

- ✓ Противорецидивная терапия эрозивного гастрита
- ✓ Противорецидивная терапия рефлюкс-эзофагита
- ✓ Противорецидивная терапия ЯБ желудка
- ✓ Противорецидивная терапия ЯБ 12 п. кишки



Таблетки 20 мг 1-2 раза
в день на протяжении
3 – 4 недель (2 раза в год)

Таблетки 20 мг 2 раза
в день на протяжении
3 - 4 недель в составе
тройной
эрадикационной
схемы (2 раза в год)

Профилактика
гастродуоденопатий
на время приёма
НПВП

Когда показана Эрадикация?

- Язвенная болезнь,
- Функциональная диспепсия,
- Длительный прием НПВС

Контролок в
составе
эрадикационной
схемы

Эрадикация Helicobacter pylori:

Контролок 20-40 мг 2р/сутки

+

Амоксициллин 1000 мг 2р/сутки

+

Кларитромицин 500 мг 2р/сутки

Курс лечения – 7-10 дней

Руководство Practice Parameters комитета Американской коллегии гастроэнтерологов по предупреждению НПВС-зависимых язвенных осложнений

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ РИСК

| | НИЗКИЙ | УМЕРЕНН ЫЙ | ВЫСОКИЙ |
|--|---|--|---|
| ОБЫЧНЫЙ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫЙ РИСК | НПВС БЕЗ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ (НАИМЕНЕЕ УЛЬЦЕРОГЕННЫЙ В МИНИМАЛЬНОЙ ДОЗЕ) | НАИМЕНЕЕ УЛЬЦЕРОГЕНН ЫЙ НПВС + ИПП (КОНТРОЛОК) | ЕСЛИ ВОЗМОЖНО – АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИЛИ СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ЦОГ-2 + ИПП (КОНТРОЛОК) |
| ВЫСОКИЙ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫЙ РИСК | НАПРОКСЕН | НАПРОКСЕН + ИПП (КОНТРОЛОК) | ИЗБЕГАТЬ НПВС, ВКЛЮЧАЯ СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ЦОГ-2. |

Благодарю
за
внимание