



Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, связанные с применением НПВП



СТРУКТУРА УЧЕБНОГО СОДЕРЖАНИЯ

- Определение
- Эпидемиология
- Патогенез
- Особенности НПВС-гастропатии
- Факторы риска развития нежелательных явлений со стороны Ж...
- Профилактика НПВС-гастропатии
- Способ повышения эффективности лечения и медикаментозной ...
- Руководящие утверждения: НПВП-индуцированная гастропатия



Определение



Определение

- **НПВП-гастропатия** – патология верхних отделов пищеварительного тракта, возникающая в хронологической связи с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (развитием эрозий, язв и их осложнений – кровотечения, пенетрации, перфорации)

Эпидемиология



Эпидемиология

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ежегодно применяют более 30 миллионов человек во всем мире. НПВП получили широкое распространение благодаря своей доступности: препараты этого класса отпускаются как по рецепту, так и без него (БРФ). Несмотря на доказанную эффективность НПВП при лечении боли, повышенной температуры и воспаления, зачастую их применение связано с некоторыми неблагоприятными побочными эффектами. Преобладающими побочными эффектами при приеме НПВП являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые включают гастрит, гастропатию, язвы, перфорацию, а также энтеропатию.



Эпидемиология

- Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ отмечается у 20–40% пациентов, регулярно принимающих НПВП
- Однократный или длительный прием НПВП в 12–30% случаев приводит к развитию язвы желудка и в 2–19% случаев – язвы двенадцатиперстной кишки
- В пожилом возрасте увеличивается частота развития язв двенадцатиперстной кишки у 30% больных, принимающих НПВП.
- По данным M.Langman и соавт. (1994 г.), НПВП и аспирин увеличивают риск язвенного кровотечения в 3,5 и 3,1 раза соответственно. В Великобритании число кровотечений у больных ИБС, принимающих профилактические дозы аспирина, составляет около 3500 случаев в год.
- В целом осложнения НПВП-индуцированных гастропатий – кровотечения, перфорация язв и их сочетание, по данным американских исследователей, составляют около 70 000 случаев в год, смертность до 10%.

Патогенез



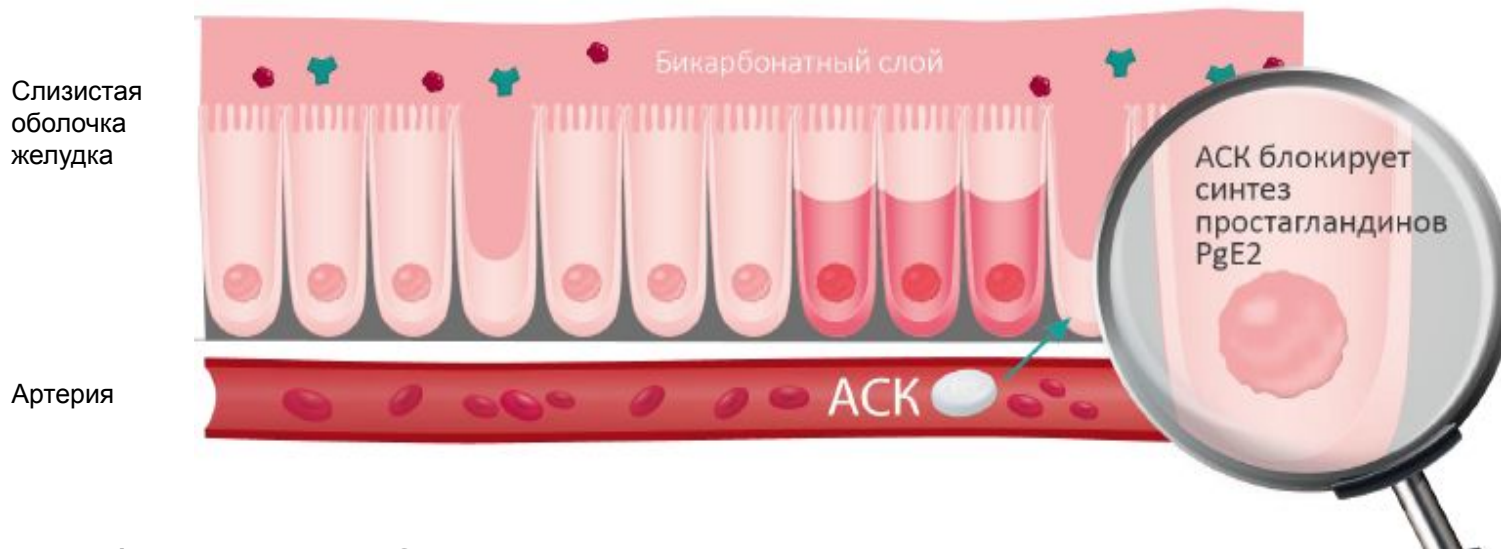
НПВП-индуцированная гастропатия (НИГ) развивается при приеме дозы препарата, которая ингибирует выработку простагландинов и усиливает перистальтику желудка, таким образом вызывая увеличение проницаемости слизистой оболочки, инфильтрацию нейтрофилами и образование свободных радикалов, что в конечном счете приводит к поражению желудка



Механизмы развития НПВС-гастропатии (1)

Системное действие НПВС

Блокада синтеза PgE2 приводит к разрушению бикарбонатного слоя слизистой желудка и увеличивает риск повреждения его стенки

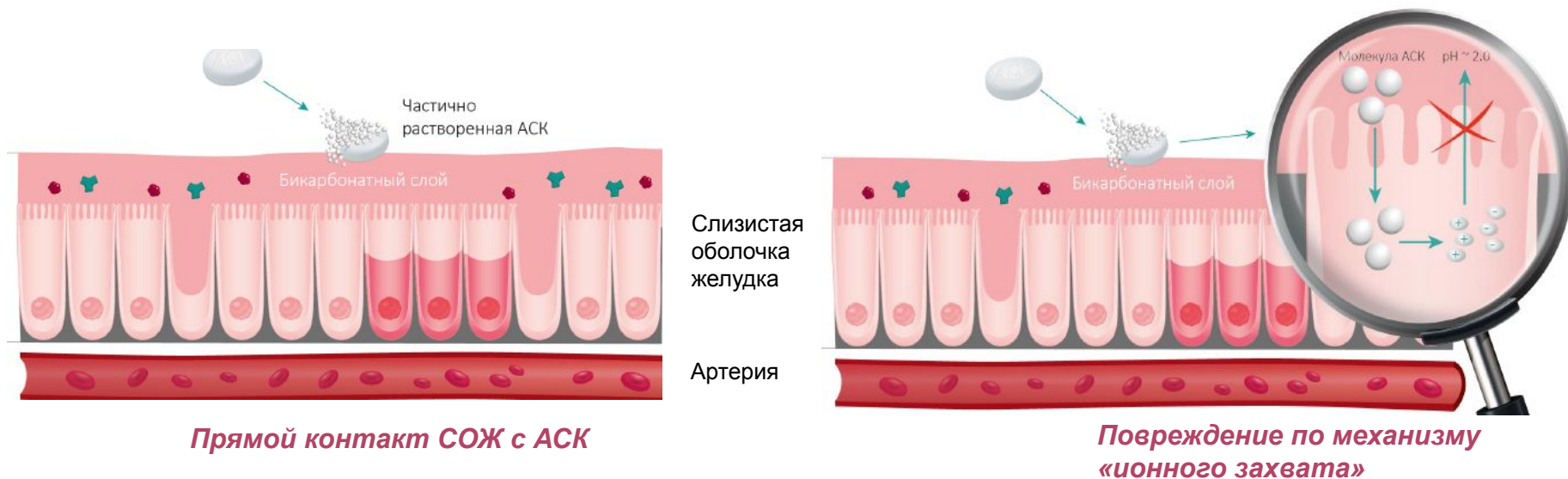


Ингибирование ЦОГ-1 в клетках слизистой желудка с последующей блокадой биосинтеза простагландина E2 и простациклина I2 — основных защитных ресурсов слизистой желудка

Механизмы развития НПВС – гастропатии (2)

Местное действие НПВС

Блокада синтеза PGE₂ приводит к разрушению бикарбонатного слоя слизистой желудка и увеличивает риск повреждения его стенки



Непосредственно или через провоспалительные цитокины АСК может вызывать апоптоз эпителиальных клеток и нарушение целостности СОЖ

Контактный механизм развития язвенно-эрозивного поражения слизистой оболочки ЖКТ, возникающего на фоне приема НПВП

НПВП обладают способностью в кислой желудочной среде непосредственно проникать в клетки слизистой оболочки, нарушая слизисто-бикарбонатный барьер и вызывая обратную диффузию ионов водорода, и оказывать таким образом прямое, “контактное” повреждающее действие на клетки покровного эпителия.

Одним из основных моментов в патогенезе контактного действия НПВП может являться блокирование ферментных систем митохондрий эпителиоцитов, вызывающее нарушение процессов окислительного фосфорилирования и приводящее к развитию каскада некробиотических процессов в клетках.

Это проявляется снижением устойчивости клеток слизистой оболочки к повреждающему действию кислоты и пепсина, и уменьшению их регенераторного потенциала.

Особенности НПВП-гастропатии



НШВП-гастропатия

1. Развитие в первые 1 - 3 месяца от начала терапии
2. Несоответствие клинической картины и выраженности эндоскопических изменений
3. Рецидивирующий характер



Факторы риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП



Факторы риска, повышающие риск возникновения НПВС-гастропатии

- пожилой возраст,
- наличие сопутствующих заболеваний (например, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктура пищевода, системный склероз с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы),
- длительное применение НПВП,
- инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*),
- курение и хронический алкоголизм,
- другие применяемые одновременно лекарственные препараты



К модифицируемым факторам риска развития НПВП-индуцированной гастропатии относится сопутствующий прием аспирина и/или других НПВП, системных кортикостероидов, антикоагулянтов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).



Согласно результатам метаанализа, долгосрочная терапия аспирином связана с существенным повышением частоты возникновения желудочно-кишечных кровотечений.

Нежелательные явления со стороны ЖКТ, например кровотечения, наблюдались у 2,47% пациентов, принимавших аспирин, по сравнению с 1,42% пациентов, принимавших плацебо.

Клинические данные указывают на то, что частота развития гастропатии, вызванной приемом аспирина в низких дозах (НДА), может быть непосредственно связана с уровнем секреции желудочного сока у конкретного пациента. Таким образом, благодаря измерению уровня антител к *H. pylori* и концентрации пепсиногена в сыворотке, можно выявить группу чрезвычайно высокого риска развития гастропатии, индуцированной НДА, и такие пациенты должны получать профилактическое лечение для предотвращения гастропатии.]

Согласно результатам многоцентрового клинического исследования, у пациентов, принимающих аспирин в низких дозах в течение длительного времени, наблюдается повышение частоты развития язв (10,7%) и эрозий (63,1%).

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований по сравнению кортикостероидов и плацебо показал наличие повышенного риска желудочно-кишечных кровотечений и перфорации при применении системных кортикостероидов. Аналогичным образом, согласно результатам популяционного ретроспективного когортного исследования, наблюдается повышение риска желудочно-кишечного кровотечения на 50% при применении дабигатрана, по сравнению с применением варфарина, а также повышение риска кровотечения более чем вдвое при применении ривароксабана по сравнению с применением варфарина.

Согласно результатам систематического обзора литературных данных, одновременное применение СИОЗС и НПВП повышает риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ, таких как кровотечения. Было установлено, что при совместном применении с НПВП СИОЗС способны подавлять их метаболизм, повышая уровень их содержания в крови, а также могут провоцировать более сильное кровотечение за счет нарушения гемостаза.

Факторы риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП

Риск осложнений	Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта
Низкий	Отсутствие каких-либо факторов риска
Средний	Пожилой возраст (≥ 65 лет) Диспепсия Курение Прием глюкокортикоидов Инфицированность <i>H.pylori</i>
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией) ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе Прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сутки), или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов

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



Профилактика НПВС-гастропатии



Неэффективные методы профилактики

Использование
НПВП в виде свечей или инъекций

Использование в качестве «гастропротекторов»
антацидов и H₂-блокаторов

Нерегулярный прием ИПП

Применение в качестве «гастропротекторов»
пищевых продуктов

Алгоритм назначения НПВП, 2018г.^{1,2}

		ССС риск		
		Низкий	Умеренный и высокий	Очень высокий*
Ж К Т р и с к	Низкий	Любой НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: Напроксен целекоксиб низкие дозы ибупрофена (≤ 1200 мг)	По возможност и избегать назначения любых НПВП**
	Умеренный	н-НПВП +ИПП с-НПВП	целекоксиб или напроксен* +ИПП	
	Высокий	целекоксиб или эторикоксиб+ИПП	целекоксиб+ИПП***	

Примечание: *Рекомендуемая доза для длительного применения для целекоксиба 200 мг/сут, напроксена – 500 мг/сут.

**Дополнение 1. Возможность назначения НПВП у лиц с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений следует обсуждать лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза от применения НПВП превышает вероятный вред, связанный с риском развития осложнений со стороны ССС. Решение вопроса о таком назначении лечащий врач принимает при обязательном согласовании с пациентом. НПВП у больных с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений следует применять в минимальной эффективной дозе кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. На сегодняшний день препаратом выбора в этой ситуации следует считать напроксен.

***Дополнение 2. Для длительной профилактики НПВП-гастропатии у больных с коморбидными заболеваниями, получающих различные фармакологические средства, целесообразно использовать ИПП с минимальным риском лекарственных взаимодействий, такой как пантопразол

Профилактика НПВС-гастропатии

Положение 7.

Применение аспирина и НПВС повышает риск развития язвы у лиц, инфицированных *H. pylori*. Антикоагулянты повышают риск кровотечения у больных с пептической язвой

Уровень доказательности: высокий

Класс рекомендаций: сильная

Guidelines

Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report

P Malfertheiner,¹ F Megraud,² C A O'Morain,³ J P Gisbert,^{4,5} E J Kuipers,⁶ A T Axon,⁷ F Bazzoli,⁸ A Gasbarrini,⁹ J Atherton,¹⁰ D Y Graham,¹¹ R Hunt,^{12,13} P Moayyedi,¹⁴ T Rokkas,¹⁵ M Rugge,¹⁶ M Selgrad,¹⁷ S Suerbaum,¹⁸ K Sugano,¹⁹ E M El-Omar,²⁰ on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel

- НПВС, аспирин и *H. pylori* являются независимыми факторами риска развития ЯБ и ее осложнений
- НПВС повышают риск развития язвы у лиц, инфицированных *H. pylori*
- Эрадикация *H. pylori* снижает риск развития язвы у лиц, недавно



Профилактика НПВС-гастропатии



Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами

В. Т. Ивашкин¹, А. А. Шептулин¹, И. В. Маев², Е. К. Баранская¹,
А. С. Трухманов¹, Т. Л. Лапина¹

Во всех случаях перед назначением НПВП проводится обследование больных на наличие инфекции *H. pylori* и — при ее обнаружении — эрадикационная терапия.

Statements and Recommendations

- *H. pylori* eradication is of value in chronic NSAIDs users but is insufficient to completely prevent NSAID-related ulcer disease.
- Patients who are naïve NSAIDs users should be tested for *H. pylori* and, if positive, receive eradication therapy to prevent peptic ulcer and/or bleeding.
- Patients who are long-term aspirin users who bleed should be tested for *H. pylori* and, if positive, receive eradication therapy.
- In patients on long-term NSAIDs and peptic ulcer and/or ulcer bleeding, PPI maintenance therapy is superior to *H. pylori* eradication in preventing ulcer recurrence and/or bleeding. ■

1. Эрадикация НР предотвращает развитие язв, ассоциированных с длительным приемом НПВП
2. Пациенты, длительно принимающие НПВП, должны быть тестированы в отношении НР для предотвращения язвообразования/кровоотечений.
3. Пациенты, длительно принимающие аспирин, должны быть обследованы на НР и при выявлении инфекции пролечены.
4. Пациенты с язвами/кровоотечениями, индуцированными приемом НПВП, прежде всего нуждаются в приеме ИПП, а затем – в эрадикации при выявлении НР.

Гастропатия, ассоциированная с приёмом НПВС

- Эрадикации *H. pylori* не достаточно для предупреждения НПВС-гастропатии

Способ повышения эффективности лечения и медикаментозной профилактики НПВП-гастропатии



Факторы, снижающие эффективность ИПП при НПВП - индуцированных язвах желудка

1. Большой размер язвы (более 10 мм)
2. Отсутствие *H.pylori*
3. Рецидивирующие язвы
4. Пожилой возраст
5. Прием препаратов, замедляющих процессы репарации:
 - *НПВП сами по себе*
 - *Высокие дозы ГК*
 - *Цитотоксические препараты*



Способ повышения эффективности лечения и медикаментозной профилактики НПВП-гастропатии

Применение комбинированной терапии: ИПП +
гастропротекторы

При НПВП-гастропатии препараты висмута

Цитопротективные свойства:

- Приводит к снижению продукции и активности пепсина;
- Селективно связывается с белками дна язвы и создает защитный слой - барьер для диффузии соляной кислоты, препятствующий повреждению этой области, лишенной защитного эпителиального покрова;
- Стимулирует локальный синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и кишечника
- Увеличивает секрецию слизи и ионов гидрокарбоната,
- Усиливает кровоток в слизистой оболочке,
- Обеспечивает репаративный эффект, опосредованный эпидермальным фактором роста

При НПВП-гастропатии ребамипид

УНИВЕРСАЛЬНОЕ СРЕДСТВО, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЕ ЗАЩИТУ И
ВОССТАНОВЛЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ НА ТРЁХ СТРУКТУРНЫХ УРОВНЯХ НА
ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ

- МНН: Ребамипид (Ребагит) — производное хинолинона, первый и единственный индуктор синтеза простагландинов E2 и GI2

Фармакотерапевтическая группа

A02BX - «Прочие противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса»

Простагландины, их роль в защите СО ЖКТ

- ❑ Простагландины стимулируют и содействуют функционированию почти всех механизмов защиты СО ЖКТ
- ❑ Непрерывная генерация простагландинов клетками СО ЖКТ является необходимым условием для обеспечения структурной целостности и защиты против ulcerогенных и некротизирующих факторов
- ❑ Простагландины ингибируют желудочную секрецию, увеличивают кровоток, усиливают слизи-бикарбонато-фосфолипидный барьер, ускоряют эпителиальную репарацию и заживление СОЖ



РЕБАМИПИД В НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

1

Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации
«Диагностика и лечение язвенной болезни», 2016

2

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению **Helicobacter pylori у взрослых**, РГГК, 2017

3

НОГР и XI Национальный конгресс терапевтов **«VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний»**. Москва, ноябрь 2016 г

4

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации **«Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации»**. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2017,16 (6)

5

Ассоциация ревматологов России, РГА, Российское общество по изучению боли **«Национальные клинические рекомендации «Рациональное использование НПВП»**. «Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии» №5, том 27, 2017

6

XII Национальный съезд терапевтов, XVIII Съезд Научного общества гастроэнтерологов России **«Рекомендации по профилактике и лечению гастропатии, индуцированной НПВП»**
Москва, ноябрь 2017

Руководящие утверждения: НПВП- индуцированная гастропатия



Утверждение 1.

**Длительное применение НПВП
связано с повышенным риском
развития гастропатии**

Утверждение 2.

**Все виды НПВП, независимо от
пути введения, могут повышать
риск развития НПВП-
индуцированной гастропатии**

Несмотря на то, что НПВП для местного применения более безопасны, чем НПВП для перорального применения (меньше серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ), исследование продемонстрировало, что системные нежелательные явления наблюдались у 17,5% пациентов, принимавших НПВП для местного применения. Данное исследование также показало, что НПВП для местного применения усиливали действие варфарина (пять случаев), что привело к желудочно-кишечному кровотечению в одном случае.



Утверждение 3.

К модифицируемым факторам риска развития НПВП-индуцированной гастропатии относится сопутствующий прием аспирина и/или других НПВП, системных кортикостероидов, антикоагулянтов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).



Утверждение 4.

Хорошо известно, что инфекция *H. Pylori* повышает риск развития НПВП-индуцированной гастропатии.

Таким образом следует учитывать возможность инфекции *H. Pylori* до назначения НПВП и при наличии сомнений проводить лабораторные исследования.

Утверждение 5.

Врачам следует назначать НПВП только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо.

Врачам, назначающим данные препараты, следует учитывать факторы риска развития гастропатии, характерные для конкретного пациента, до назначения НПВП.

Утверждение 6.

Врачам следует осуществлять регулярный персонифицированный мониторинг пациентов, принимающих НПВП в течение длительного времени (с надлежащим учетом сопутствующих заболеваний, совместно назначаемых лекарственных препаратов и наличия множественных факторов риска), на предмет наличия желудочно-кишечного кровотечения и/или побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Утверждение 7.

Врачу, назначающему данный препарат, следует предупреждать пациента о нежелательности самостоятельного приема НПВП и важности регулярного врачебного наблюдения, в особенности для пациентов, принимающих НПВП в течение долгого времени и/или в высоких дозах.



Утверждение 8.

Комбинированная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) является наиболее предпочтительной профилактикой развития НПВП-индуцированной гастропатии. В качестве альтернативы также можно использовать блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или ребамипид, являющийся средством выбора и при НПВП-индуцированной энтероколопатии.



Утверждение 9.

Различия в эффективности разных ИПП, имеющих в продаже (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол и рабепразол), отсутствуют. Все имеющиеся ИПП в рекомендованной дозировке обладают одинаковой эффективностью в отношении снижения риска развития НПВП-индуцированной гастропатии.

Утверждение 10.

Врачам следует рассматривать необходимость профилактики в виде применения ИПП в течение всего времени приема НПВП.

Утверждение 11.

Следующие клинические признаки могут быть проявлениями НПВП-индуцированной гастропатии: спазмы, боль, тошнота, диспепсия и рвота.

При изначальном наличии факторов риска развития гастропатии врачу следует поддерживать высокий уровень клинической настороженности в отношении развития НПВП-индуцированной гастропатии у пациентов, принимающих НПВП.

Утверждение 12.

Врачу следует использовать анамнестические данные пациентов и лабораторные исследования для ранней диагностики НПВП-индуцированной гастропатии у пациентов, принимающих НПВП. При наличии у пациента НПВП-индуцированной гастропатии в анамнезе, а также клинических признаков, указывающих на ее развитие, а также в случае положительных результатов лабораторных исследований, врачу следует направить такого пациента к специалисту для дальнейшего лечения.



Утверждение 13.

ИПП являются основой лечения; при этом всем пациентам, у которых диагностирована НПВП-индуцированная гастропатия, рекомендован прием гастропротекторов в лекарственной форме для отдельного приема (в терапевтических дозах).

Утверждение 14.

Комбинация НПВП и ГПС в фиксированных дозах (КФД) не рекомендована пациентам с НПВП-индуцированной гастропатией.

Обоснование: КФД кетопрофен/омепразол стала первой одобренной комбинацией НПВП и ГПС. К другим широко применяемым КФД относятся комбинации ибупрофена и фамотидина, напроксена и эзомепразола, локсопрофена и лансопразола.