НПВС -

поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны

ЧЕРНИГОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ БОЛЬНИЦА

- Гастроэнтерогическое отделение
- Областной центр гепатологии и терапевтической панкреатлогии
  - Ревко О.П.

-Осторожность *без знания должного* превращается в трусость

- Храбрость *без знания должного* превращается в безрассудство

Конфуций

Системная Эффективность

1.Кардио-васкулярные осложнения

2.Церебро-васкулярные расстройства

3.Поражения ЖКТ

4.Заболевания почек

5.Другие… Токсические дерматиты

Противовоспалительная Анальгетическая

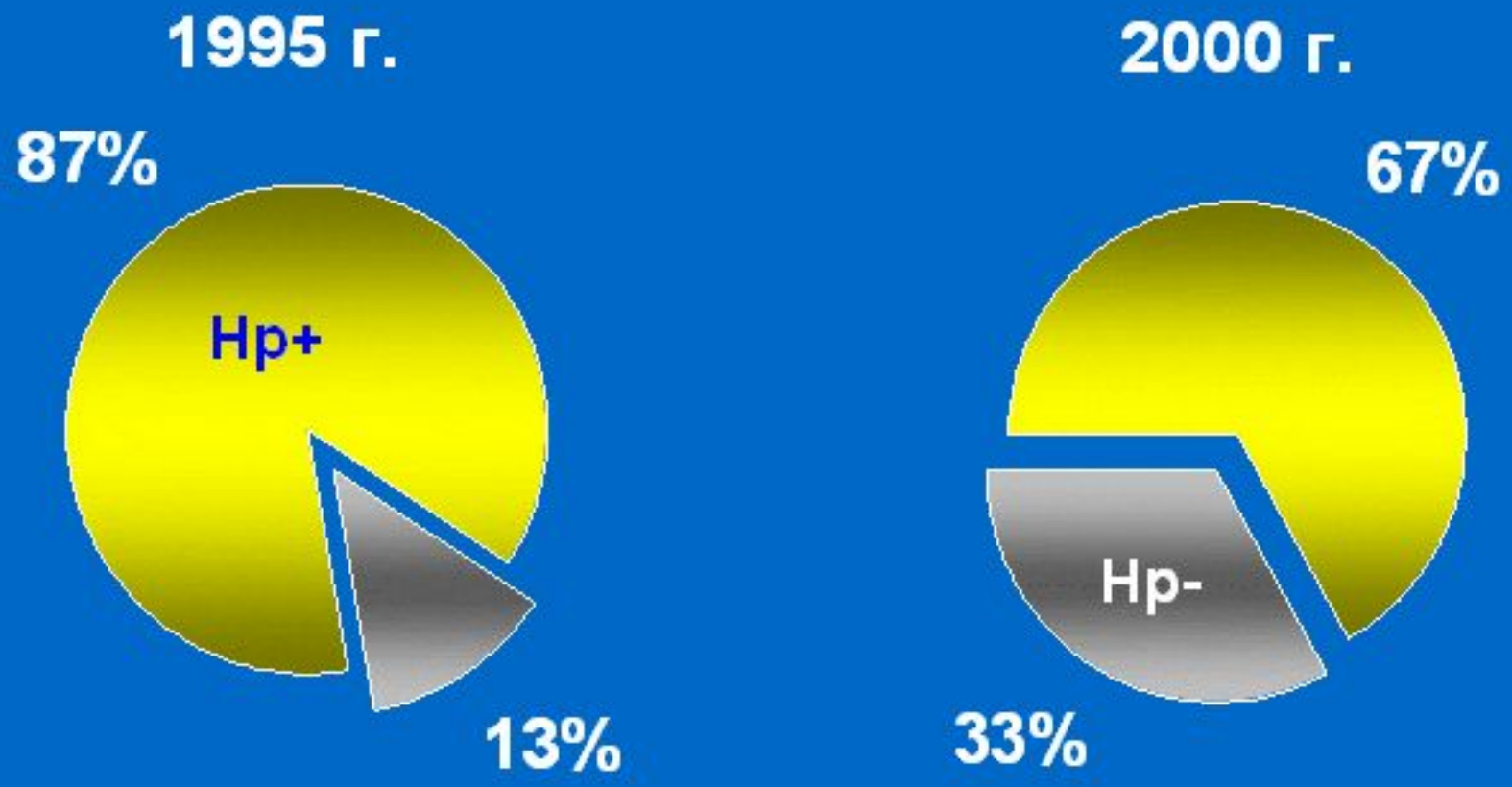
Хемопрофилактика

- Аденомы толстой кишки
- Колоректальный рак
- Рецидивы аденоматозных полипов, колоректального рака

НПВС

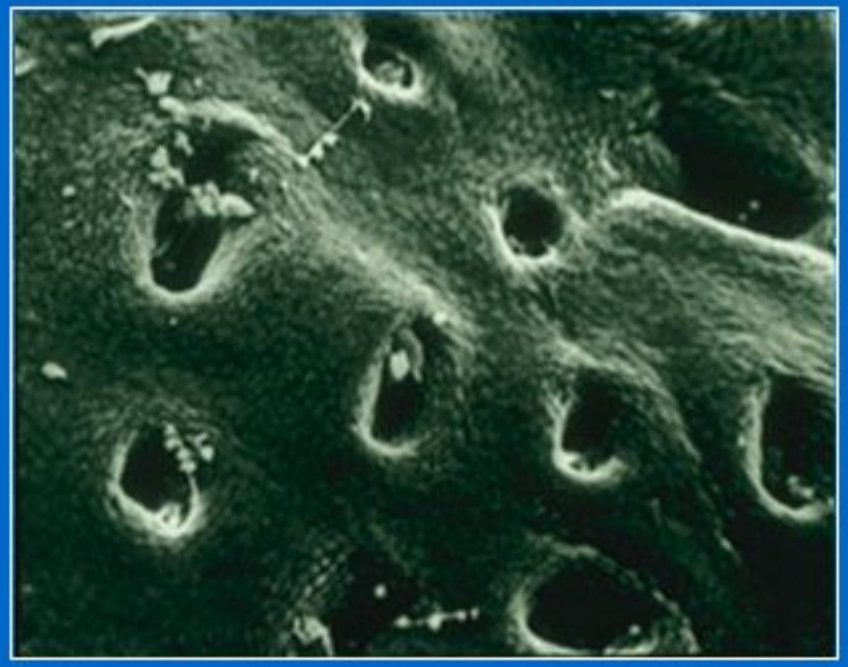
Всего более 50

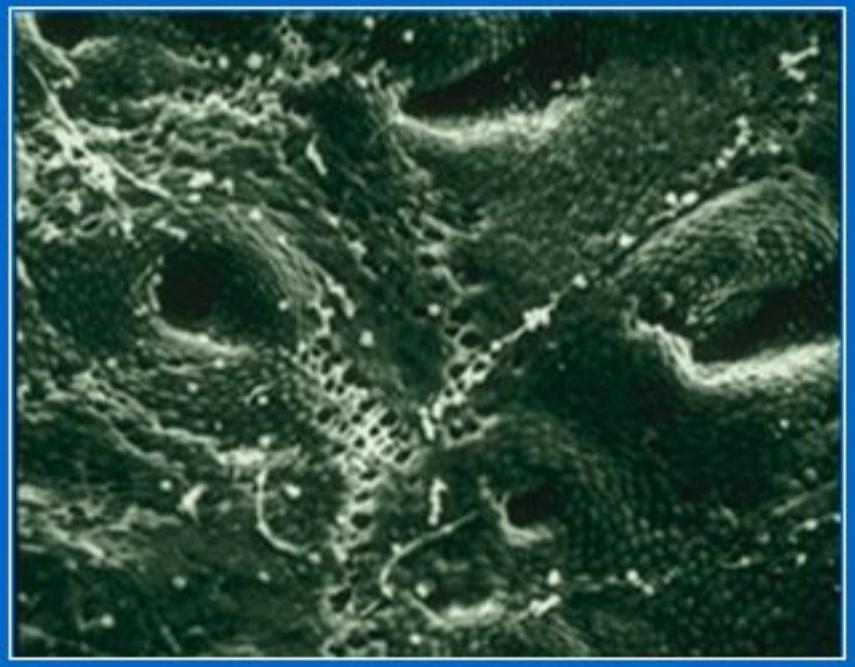
Динамика частоты факторов риска язвообразования



Juhasz C. et al., 2001

НПВП могут вызывать повреждения слизистой желудка





Повреждения слизистой оболочки желудка, вызванные НПВП. Электронная микрофотограмма нормальной слизистой желудка (слева) и слизистой желудка (справа) через 16 минут после приема НПВП

Baskin et al 1976

Системные эффекты НПВП могут приводить к повреждению слизистой оболочки желудка

НПВП

↓

Повреждение медиаторами воспаления
(например уменьшение простагландинов и увеличение фактора некроза опухоли)

↓

Повышение нейтрофильно-эпителиальной адгезии

↓

Окклюзия капилляров

↓

Ишемические/гипоксические повреждения клеток

Протеазы нейтрофилов, свободные радикалы кислорода

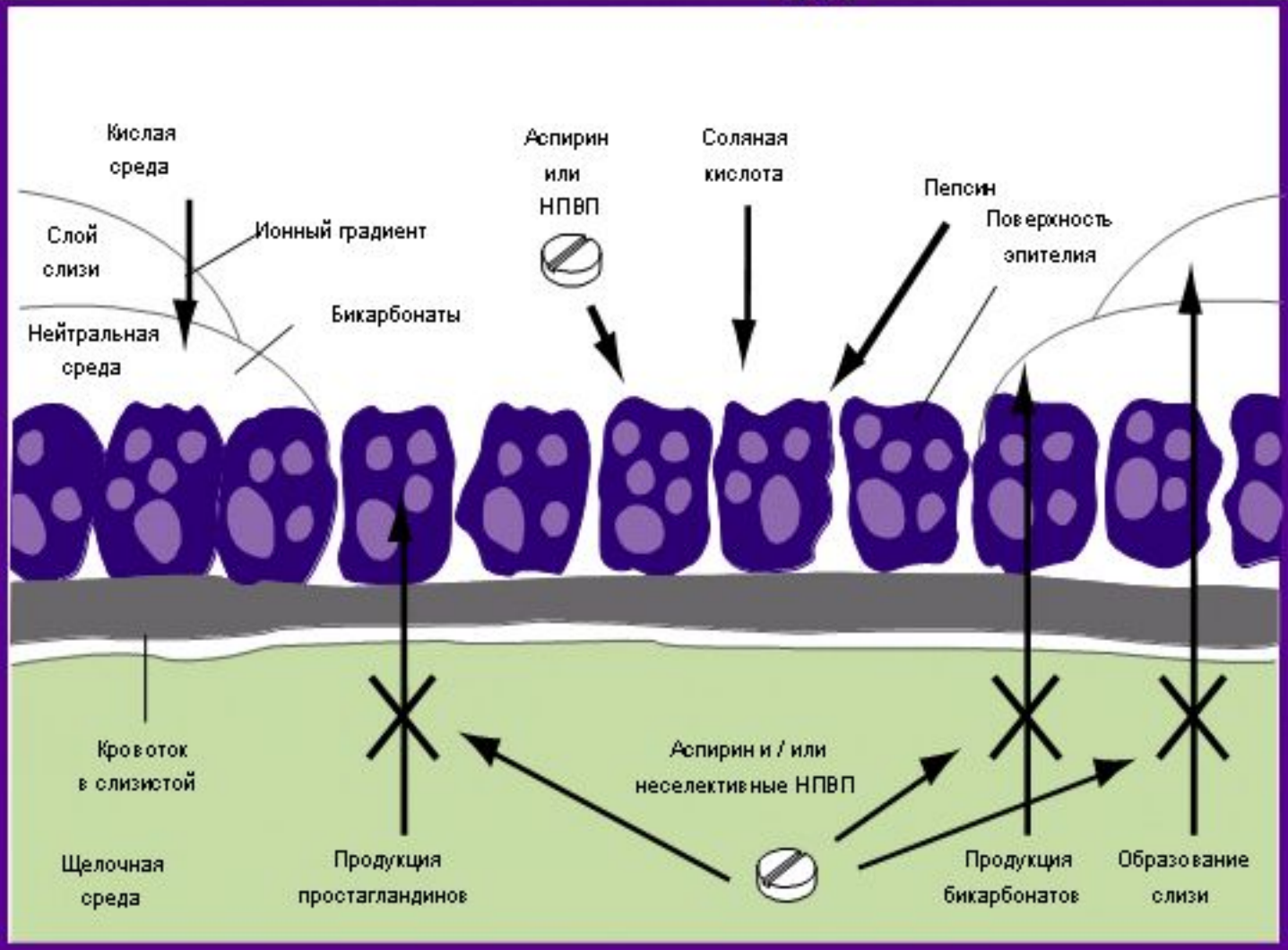
↓

Эндотелиальные и эпителиальные повреждения

Повреждение слизистой

Wallace 1997

Желудочная секреция играет ведущую роль в ассоциированном с НПВС повреждении слизистой оболочки желудка



Wallace 1997

НПВП-ассоциированные гастропатии

воспалительно-деструктивные

поражения слизистой оболочки

гастродуоденальной зоны,

возникающие как следствие

побочных эффектов от приема

НПВП

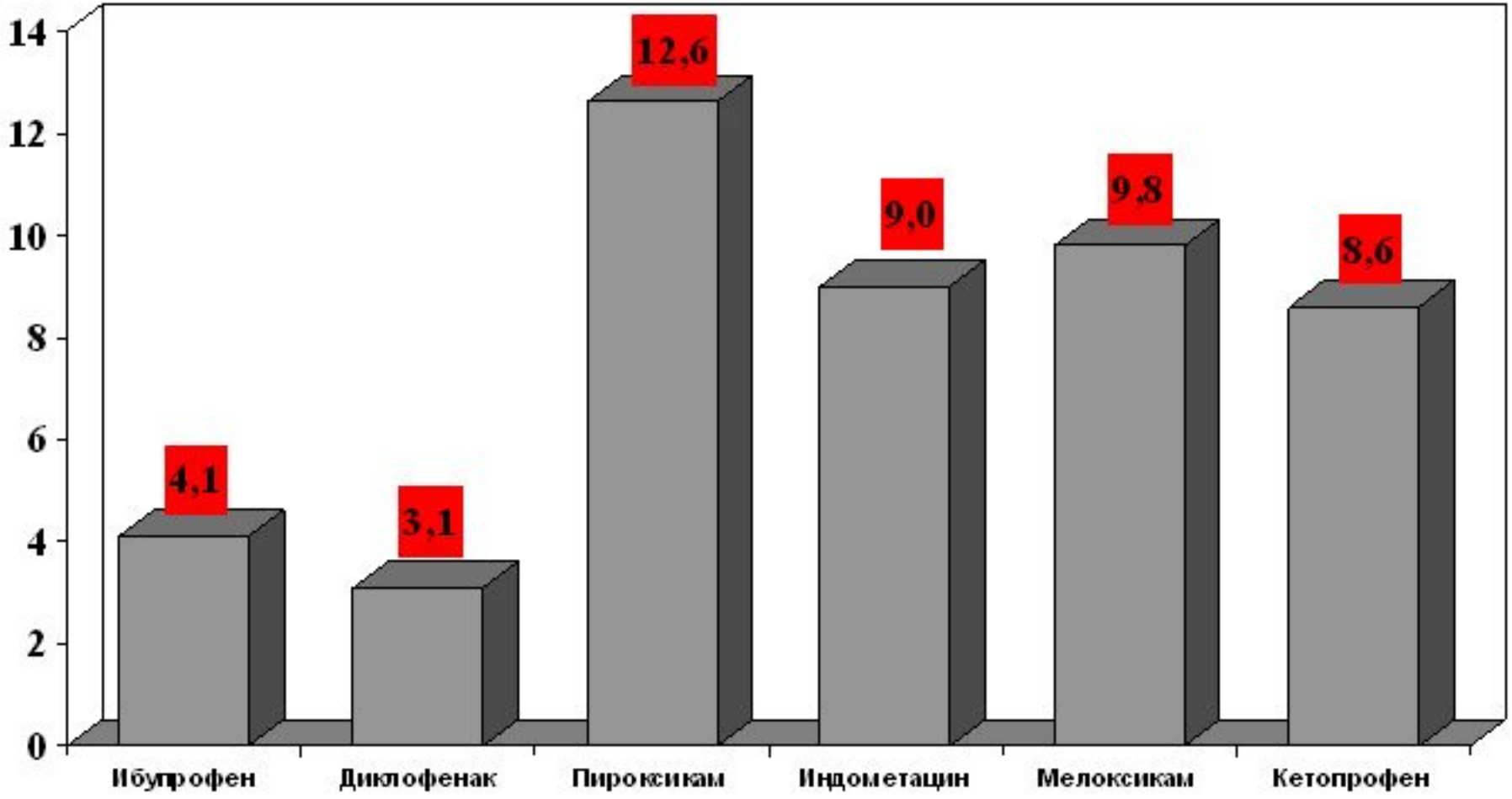
Гастропатии, индуцированные НПВС: что скрывает термин

- Диспепсия
- Особая форма гастрита – химический гастрит
- Эрозии и/или язва желудка и/или ДПК

Амбулаторная практика

- Кровотечение, перфорация

Индивидуальный риск ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП (Lanas A., 2006)



Частота язвообразования при лечении различными НПВП

Cheatum et al 1999

Факторы риска поражения верхнего отдела ЖКТ на фоне приема НПВП

Со стороны пациента

- **Возраст >60 лет**
- **Язвенная болезнь в анамнезе**

Обусловленные особенностями применения НПВП

- **Применение относительно более токсичных НПВП**
- **Высокие дозы НПВП (или сочетанное применение 2-х и более НПВП)**
- **Сочетанное применение антикоагулянтов и/или кортикостероидов**

Вероятные факторы риска

- **Длительность применения НПВП**
- **Женский пол**
- **ИБС**
- **Инфекция *H. pylori***
- **Курение**
- **Злоупотребление алкоголем**
- **Диспепсия на фоне приема НПВП в прошлом**

Hawkey & Lanas 2001;

Факторы риска НПВП-гастропатии

Lain L.(2004)		Singh G.(2005)		Lanas A.(2006)
Основные	*Дополнительные*	*Определенные*	*Вероятные*	
Язвенный анамнез	Прием антикоагулянтов	Пожилой возраст	H.pylori	Язвенное кровотечение в анамнезе
Пожилой возраст	Высокие дозы или нескольких НПВП	Язвенный анамнез	Курение	Язвенный анамнез
	Прием низких доз аспирина	Высокие дозы НПВП	Прием алкоголя	Возраст старше 60 лет
	Прием ГК	Прием нескольких НПВП		Высокие дозы НПВП
		Прием ГК		Прием 2 и более НПВП, включая низкие дозы аспирина
		Прием антикоагулян-тов		Прием антикоагулянтов, ГК, антитромбоцитарных агентов
		Коморбидные заболевания		H.pylori Диспепсия

«Изменяемые» факторы риска НПВП-гастропатии

- *Прием высоких доз или совместный прием нескольких НПВП*
- *Курение и прием алкоголя*
- *Инфекция H.pylori*
- *Использование неселективных НПВП с наиболее выраженным ульцерогенным потенциалом*

«Неизменяемые» факторы риска НПВП-гастропатии

- *Язвенный анамнез (наибольшее значение имеет наличие в анамнезе серьезных осложнений)*
- *Пожилой возраст (старше 65 лет)*
- *Прием препаратов, повышающих риск развития опасных ЖКТ-осложнений (аспирина, иных антитромбоцитарных препаратов, антикоагулянтов и ГК)*

Dubois R., Melmed G., Henning J., Lane L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 197-208.

целекоксиб

ибупрофен

напроксен

диклофенак

аспирин

аспирин

пироксикам

целекоксиб

Ибупрофен

кетопрофен

аспирин

Диклофенак

Индометацин

Токсичность *НПВС* при длительном применении в отношении гастродуоденальных расстройств

- В целом риск токсичности **2,4**
- Частота *НПВС* – асс. гастродуоденальных язв **25%**
- **> 100 000** госпитализаций/год
- Частота осложнений *НПВС* – асс. гастродуоденальных язв (кровотечения, перфорации) **2 – 4 %**
- *НПВС* в сочетании с низкими дозами Аспирина повышают частоту кровотечений **в 4 – 6 раз**
- **7 000 – 10 000** смертельных исходов/год
- Смертность **10%**
- При повторных кровотечениях после первичного гемостаза риск смертельного исхода увеличивается **> в 3 раза**

Silverstain FE et al, CLASS-study, Jama, 2002, v 284
Bombarier C et al, New Engl J Med, 2000, v 345

Задачи врача

- Оценить риск осложнений ССЗ
- Оценить риск гастродуоденальных язв, их осложнений (кровотечения, перфорации)
- Осуществлять практические меры согласно руководствам и методическим указаниям

Frank L Lanza et al,
Practice Parameters Committee **AGC**

Guidelines for Prevention of *NSAID*-Related Ulcer Complications

Am J of Gastroenterology, v 104| March 2009

www.amjgastro.com

Степени риска развития НПВС-гастропатии и алгоритм профилактических мероприятий

Пролонгированная терапия НПВС

Низкий риск

Все из:
Возраст < 76
Отсутствует прием антикоагулянтов
Прием ГКС ≤ 10 мг/сут
Прием НПВС не вызывал ранее осложнений со стороны ЖКТ

Профилактика не требуется

Умеренный риск

Любой из:
Возраст ≥ 76
Прием антикоагулянтов
Прием ГКС > 10 мг/сут
Прием НПВС вызывал ранее осложнения со стороны ЖКТ

Профилактика необходима

Высокий риск

Прием НПВС вызывал ранее осложнения со стороны ЖКТ и плюс любой другой фактор риска или принимаются неселективные НПВС, наряду с указанным выше отягощенным анамнезом.

Необходимы комплексные профилактические меры

L. E. Targownik, P. A. Thomson. *Can Fam Physician. 2006* Sept. 10; 52(9): 1100–1105

Пути снижения токсичного действия НПВС на желудочно-кишечный тракт

Сегодня:

Селективная блокада ЦОГ-2 сохраняет цитопротекцию с помощью сокранения активности ЦОГ-1 - контролируется кровоток в СО, функция тромбоцитов, функции канальцев почки, а также снижается кислотность желудочного сока.

Кислотная супрессия с помощью современных ИПП

Перспективы:

Препараты, содержащие NO или средства индуцирующе его выделение.

Эти препараты снижают токсическое действие НПВС на ЖКТ при сохранении эффективности противовоспалительного действия.

S.Bloom, G.Webster, University College London Hospitals,

Профилактика НПВП-гастропатии

- Не использовать НПВП в дозах, превышающих терапевтические, два и более НПВП одновременно, рекомендовать отказ от курения и приема алкоголя, провести эрадикацию H.pylori при наличии язв и эрозий
- При наличии 1 фактора риска – пожилой возраст, или язвенный анамнез, или прием препаратов, увеличивающих риск ЖКК использовать с-НПВП или н-НПВП + ИПП*
- При наличии в анамнезе ЖКК или перфорации, а так же при сочетании 2-х и более иных факторов риска использовать с-НПВП в сочетании с ИПП*

* *Нет определенных данных по ограничению длительности приема ИПП*

НПВС – гастропатия, профилактика, ранний этап

антациды и Н2-блокаторы могут нивелировать угрожающие диспептические симптомы и угнетать становление механизмов адаптации желудка к местным повреждающим эффектам НПВС.

- Комбинированные препараты - артротек (диклофенак + мизопростол)

•Начало лечения с наименьшей рекомендуемой дозы

Уменьшает частоту гастропатии парентеральный или ректальный путь введения

•Подбирать препарат с наименьшим «индексом токсичности» (ибупрофен)

•Местная НПВС-терапия (аппликации мазей, кремов, и т.п.)

Вторичная профилактика

- Обучение больного
- Прием во время еды
- ИПП
- *ЭГДС* через 1 - 3 мес от начала
- ЭГДС перед лечением с язвой и осложнениями в анамнезе
- Диагностика и лечение инф. *H.pylori* перед лечением
- При выявлении язвы – диагностика и лечение инф. *H.pylori*
- После эрадикации постоянно ИПП

Медикаментозная профилактика НПВП-гастропатии

Препараты	Патология			
	Язвы и эрозии желудка	Язвы и эрозии ДПК	ЖКК и перфорация	Диспепсия
Антациды и сукралфат	**-**	**+**	**-**	**++**
Ранитидин	**+**	**++**	**-**	**++**
Фамотидин	**++ (80 мг, В)**	**++**	**-**	**++**
Мизопростол*	**+++**	**++**	**++(800 мкг, А)**	**+**
ИПП	**+++**	**+++**	**++(В)**	**+++**

* ***Значительно чаще вызывает побочные эффекты***

Рекомендации Sardinia Expert Statement по профилактическому применению ИПП при длительном лечении НПВП

“Профилактика НПВП-гастропатии является основным подходом для уменьшения степени риска”

Предложение 3.1, веские доказательства

“Всем пациентам, страдающим язвенной болезнью, при использовании НПВП должна назначаться профилактическая терапия ИПП”

Предложение 3.2, веские доказательства

“Всем пациентам с двумя факторами риска должна назначаться профилактическая терапия ИПП, если применяются неселективные НПВП”

Предложение 3.3, веские доказательства

Hawkey & Lanas 2001

Резюме рекомендаций Sardinia Expert Statement:

"… эффективность ИПП в лечении и профилактике НПВП-ассоциированных гастропатий определяется не класс-специфическим действием, а уровнем подавления кислотообразования."

Hawkey & Lanas 2001

Принципы терапии НПВП-гастропатий

- отмена НПВП
- применение ЦОГ-2 селективных НПВП
- назначение препаратов:
  - блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов (фамотидина)
  - блокаторов протонной помпы (омепразола, париета и др.)
  - синтетического аналога ПГ E_1 (мизопростола)

Hawkey & Lanas 2001

Антисекреторные или цитопротективные препараты?

	Заживление эрозивно-язвенных поражений (%)		
	Язва желудка	Язва ДПК	Эрозии
Омепразол 20 мг	87%	93%	77%
Омепразол 40 мг	80%	89%	79%
Мисопростол 800 мкг*	73%	77%	87%

*11% - диарея; 8,9% - абдоминальная боль; 16,9% - преждевременно завершили прием мисопростола

Заживление эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК, вызванных НПВС, через 8 недель лечения (исследование OMNIUM).
C.J.Hawkey и соавт., 1998

Факторы риска снижения эффективности ИПП при НПВП - ассоциированных 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*
- *Высокие дозы ГК*
- *Цитотоксические препараты*

Hawkey C. et al. Relative contributions of mucosal injury and Helicobacter pylori in the development of gastroduodenal lesions in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut, 2002, 51, 336-343

Заживление эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВС (через 8 недель лечения)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ASTRONAUT; по N.D.Yeomans и соавт., 1998

	Заживление эрозивно-язвенных поражений (%)		
	Язва желудка	Язва ДПК	Эрозии
Омепразол 20 мг	84%	92%	89%
Омепразол 40 мг	87%	88%	86%
Ранитидин 300 мг	64%	81%	77%

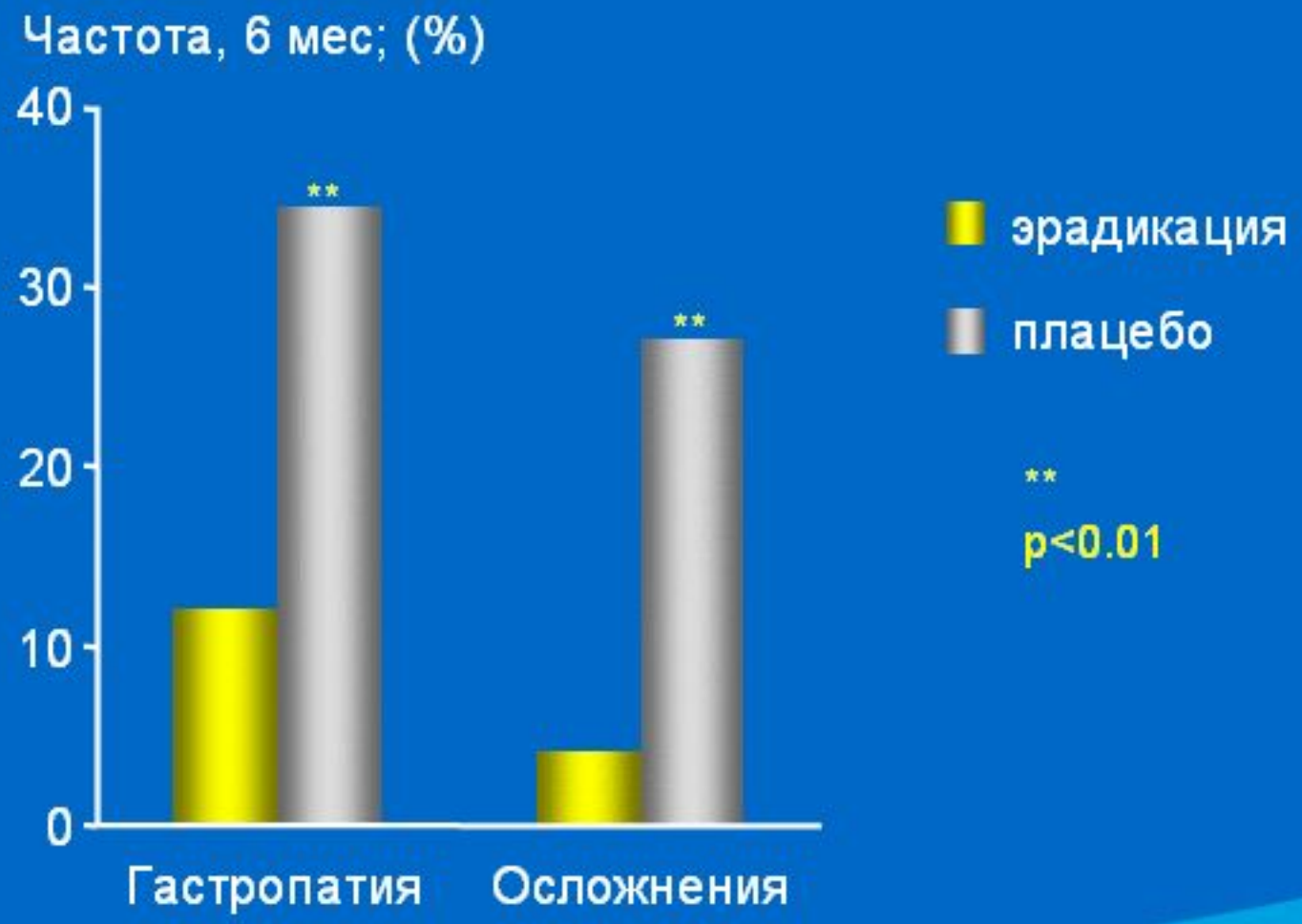
Способы повышения эффективности лечения и медикаментозной профилактики НПВП-гастропатии

- *Назначение наиболее мощных и эффективных ИПП*
- *Применение комбинированной терапии: ИПП + гастропротективные препараты*
- *Существенное снижение дозы или отмена препаратов, снижающих скорость репарации*

Инфекция *H. pylori* и применение НПВП синергично увеличивают риск развития пептической язвы и кровотечения

Huang et al 2002

Эрадикация *H. pylori* до начала приема НПВП уменьшает частоту НПВП-ассоциированной гастропатии



Chan et al 2002

Эрадикация инфекции *H.pylori*: НПВС-гастропатия- показание, отвечающее уровню «целесообразности» лечения

Эрадикация *H.pylori*:

- снижает частоту язв, если проводится до начала курса НПВП
- сама по себе не является достаточной для предотвращения повторных язвенных кровотечений при приеме НПВП
- не ускоряет заживление дуоденальных и желудочных язв у больных, получающих антисекреторную терапию на фоне приема НПВП
- H.pylori и НПВП/аспирин являются независимыми факторами риска ульцерации.

Маастрихтский консенсус – 2/3

Маастрихтское соглашение-3 (2005)

«Взаимосвязь между H.pylori и НПВП комплексная. Оба отвечают за все пептические язвы. Они являются независимыми факторами развития пептической язвы и кровотечения, связанного с пептической язвой. Эрадикация H.pylori недостаточна для того, что бы предотвратить рецидив язвенного кровотечения у принимающих НПВП с высоким риском. Она не улучшает заживление пептической язвы у пациентов, получающих антисекреторную терапию у продолжающих принимать НПВП.

Постановления и рекомендации

- ***Эрадикация H.pylori имеет значение у постоянно принимающих НПВП, но недостаточна, что бы полностью предотвратить связанную с НПВП язвенную болезнь***
- **Пациенты, которые впервые начинают принимать НПВП должны быть протестированы на H.pylori, и если тест положительный, получить эрадикационную терапию для предотвращения пептической язвы или кровотечения**
- **Пациенты, длительно принимающие аспирин, имевшие кровотечение, должны быть протестированы на H.pylori и если тест положительный, получить эрадикационную терапию**
- **У пациентов, которые длительно получают НПВП и которые имеют пептическую язвы и/или язвенное кровотечение, поддерживающая терапия ИПП превосходит эрадикацию H.pylori в отношении предотвращения рецидивов язвы и/или кровотечения».**

Маастрихт-3

(Флоренция, 17-18 марта 2005 г.)

Показания к эрадикационной терапии

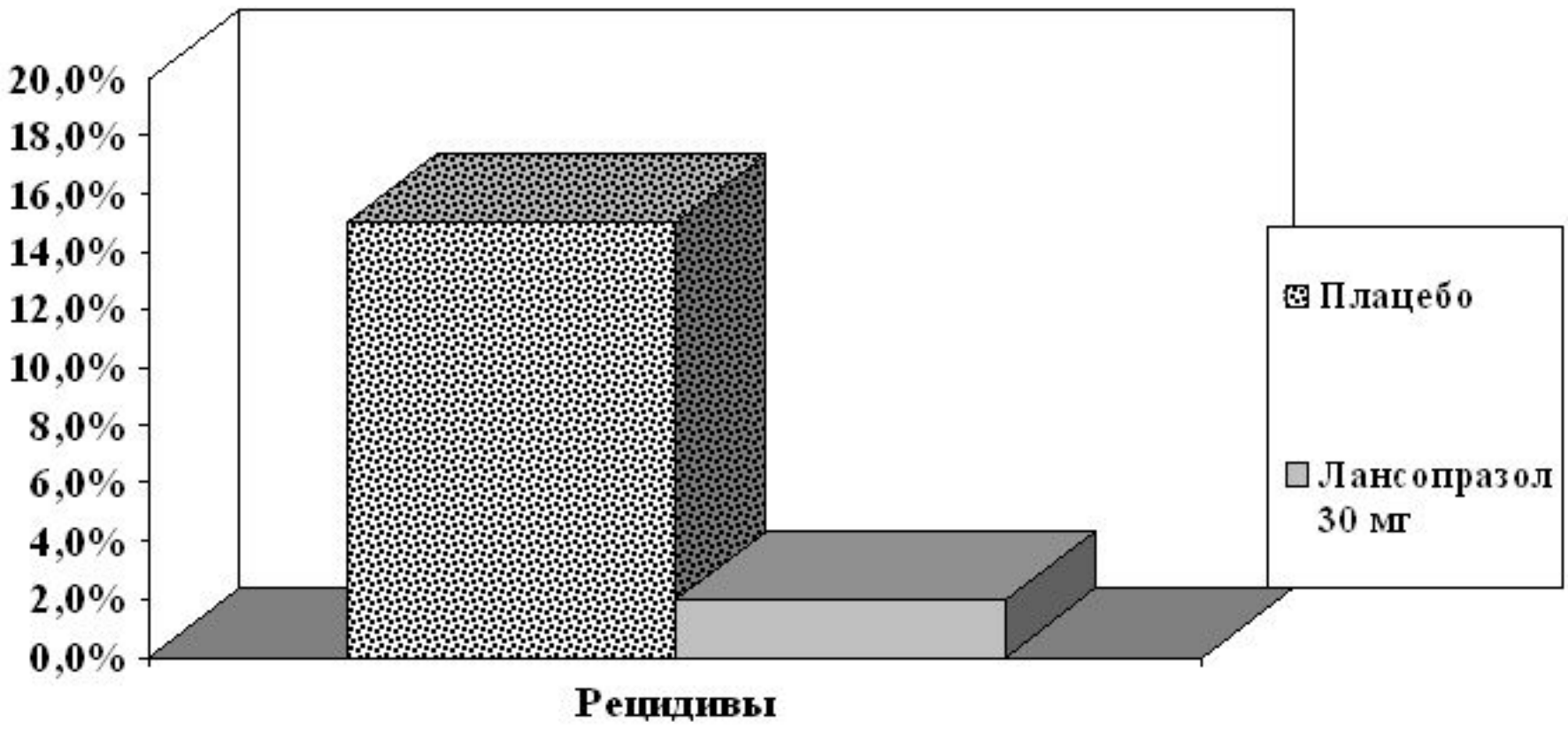
соответствуют прежнему соглашению, за исключением:

	Уровень доказательности
• **Длительный прием аспирина**	**A**
• **Длительный прием НПВП**	**A**
(но эрадикационная терапия недостаточна для предотвращения язв)	

Эффективность эрадикации *H.pylori* у лиц с язв. кровотечениями в анамнезе, длительно принимающих *АСПИРИН*

Исследования	Дизайн	Время наблюдения	Рецидивы кровотечений (95%CI)
Chan et al. *NEJM* 2001;344 967-973	1. Эрадикация + Аспирин n=125	6 мес	1. **1,9% (-0,7 - 4,5%)**
	2. PPI + Аспирин n=47		2. **0,9% (-0,8 – 2,6%)**
Lai et al. *Lancet* 2002;346: 2033-2036	1. PPI + Аспирин n=62	12 мес	1. 1,6 %(0 - 9%)
	2. Плацебо + Аспирин n=61		2. **14,8% (7 – 26%)**

Рецидивы ЖКК у принимающих низкие дозы аспирина после эрадикации H.pylori (n=123) Lai K., 2002



Меры снижения риска желудочно-кишечных кровотечений при применеии дезагрегантов и НПВС

ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use.Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al.

Амбулаторная практика диктует свои условия

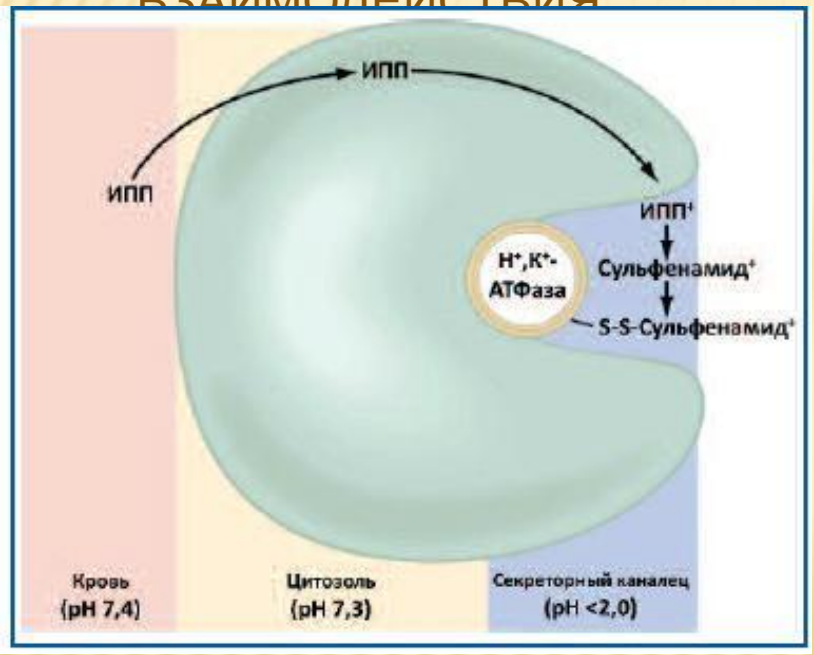
- Антисекреторная терапия ИПП:
- Возможность симптоматического подхода к пациенту
- Безопасность применения ИПП + минимальный риск лекарственного взаимодействия + легкость приема
- Высокая эффективность заживления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны

НПВС-ассоциированные поражения слизистой желудка в зависимости от уровня pH в желудке

Elliott et al 1996

РАБИМАК – фармакокинетические преимущества

ДИАПАЗОН pH, В КОТОРОМ ПРОИСХОДИТ ПРОТОНИРОВАНИЕ ИПП, ОПРЕДЕЛЯЕТ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЭФФЕКТА, ТАК И ВРЕМЯ ЕГО НАЧАЛА. РАБЕПРАЗОЛ ИМЕЕТ НАИБОЛЕЕ КОРОТКОЕ ВРЕМЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



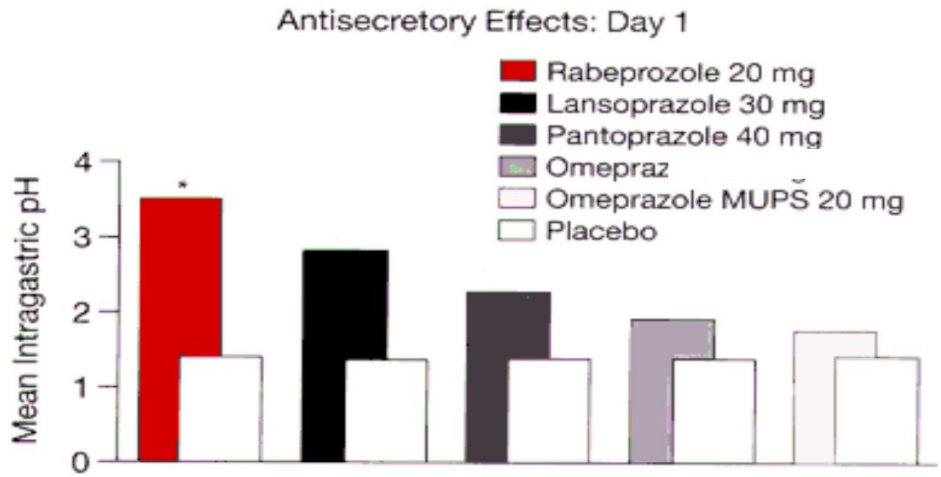
ИПП- это пролекарства, активная форма образуется в результате процесса протонирования.

- **Быстрое избавление от боли и изжоги;**
- **Выбор для «терапии по требованию»**

РАБИМАК – фармакокинетические преимущества

АНТИСЕКРЕТОРНЫЙ ЭФФЕКТ РАБЕПРАЗОЛА РАЗВИВАЕТСЯ ЧЕРЕЗ 1 ЧАС ПОСЛЕ ПРИЕМА И ДО КОНЦА ПЕРВОГО ДНЯ СОСТАВЛЯЕТ 3,4

Figure 1. Rabeprazole vs Lansoprazole, Pantoprazole, Omeprazole, or Omeprazole MUPS



*Statistically significant vs all other PPIs and placebo.
Pantoflickova D, et al. *Gastroenterology*. 2000;118:A1290.

СРАВНЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА

- График показывает, во сколько раз биодоступность ИПП у медленных метаболизаторов выше, чем у быстрых.
- У рабепразола практически не отличается, т.к. его метаболизм не зависит от генетических особенностей

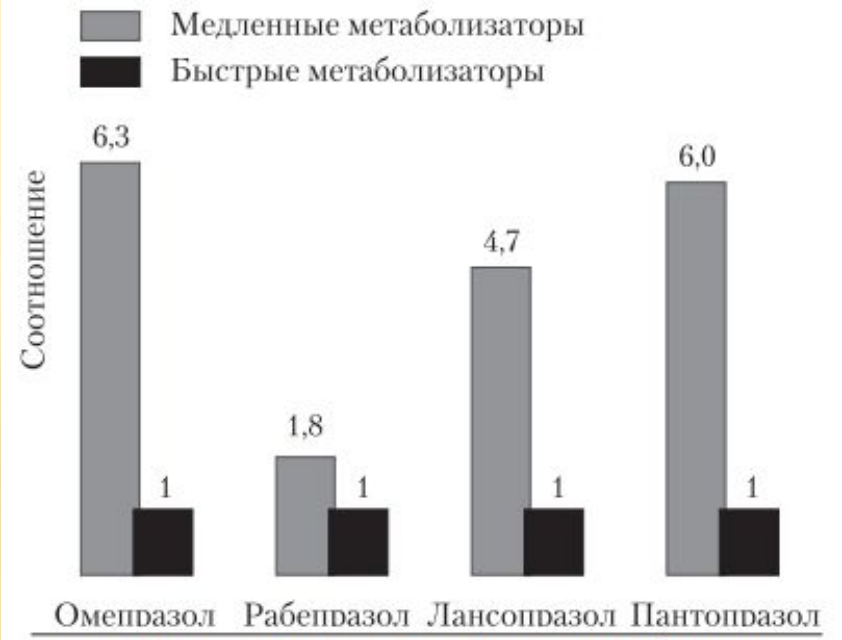
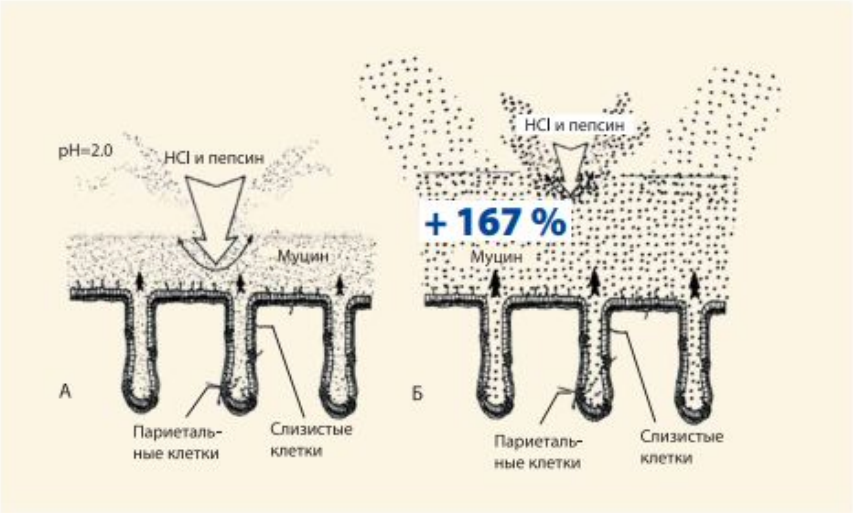


Рисунок. **Биодоступность разных ингибиторов протонной помпы у быстрых и медленных метаболизаторов (по S. Marelli, 2010)**

РАБИМАК - ДОКАЗАННЫЙ ЭФФЕКТ ЦИТОПРОТЕКЦИИ

РАБЕПРАЗОЛ НА 167% УВЕЛИЧИВАЕТ СЕКРЕЦИЮ МУЦИНА СЛИЗИСТЫМИ ЖЕЛЕЗАМИ ЖЕЛУДКА

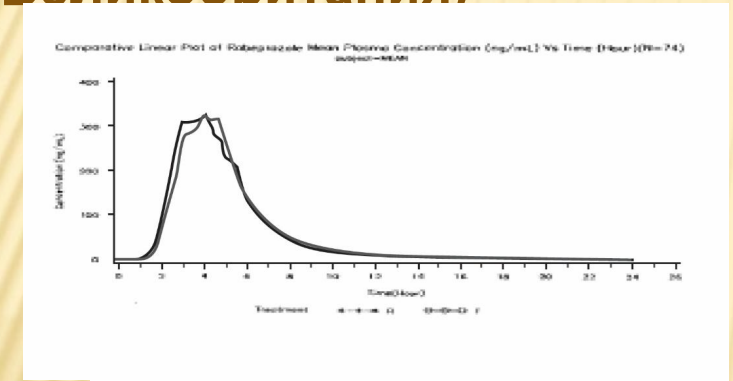


Впервые в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании на фоне 7-дн. приема рабепразола (20 мг/сут) было показано на **167 %** увеличение секреции муцина ($p<0,0001$).

(Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C, Durham 5., Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders //Dig. Dis. Sci. - 2003. - Vol. 48. - P. 322-328.)

РАБИМАК - доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату и сертификаты качества GMP, FDA (США) и MHRA (Великобритания)

.



MACLEODS

CLINICAL EXPERT REPORT

RABEPRAZOLE SODIUM DELAYED RELEASE 10&20 MG TABLET

MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.
ATLANTA ARCADE, MAROL CHURCH ROAD,
NEAR LEELA HOTEL, ANDHERI-KURLA ROAD,
ANDHERI (EAST), MUMBAI – 400 059, INDIA.
TEL- 91-22-66762800/28314611
FAX:- 91-22-29256599

DATE OF REPORT
31st December 2014

12/9/2015

Certificate No: UK GMP 31303 Insp GMP 31303/1706716-0004

MHRA

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER

Part 1

Issued following an inspection in accordance with Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC.

The competent authority of the United Kingdom confirms the following:

The manufacturer MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED
Site address VILLAGE THEDA
POST OFFICE LOONIMA IRA

Drug Establishments Current Registration Site

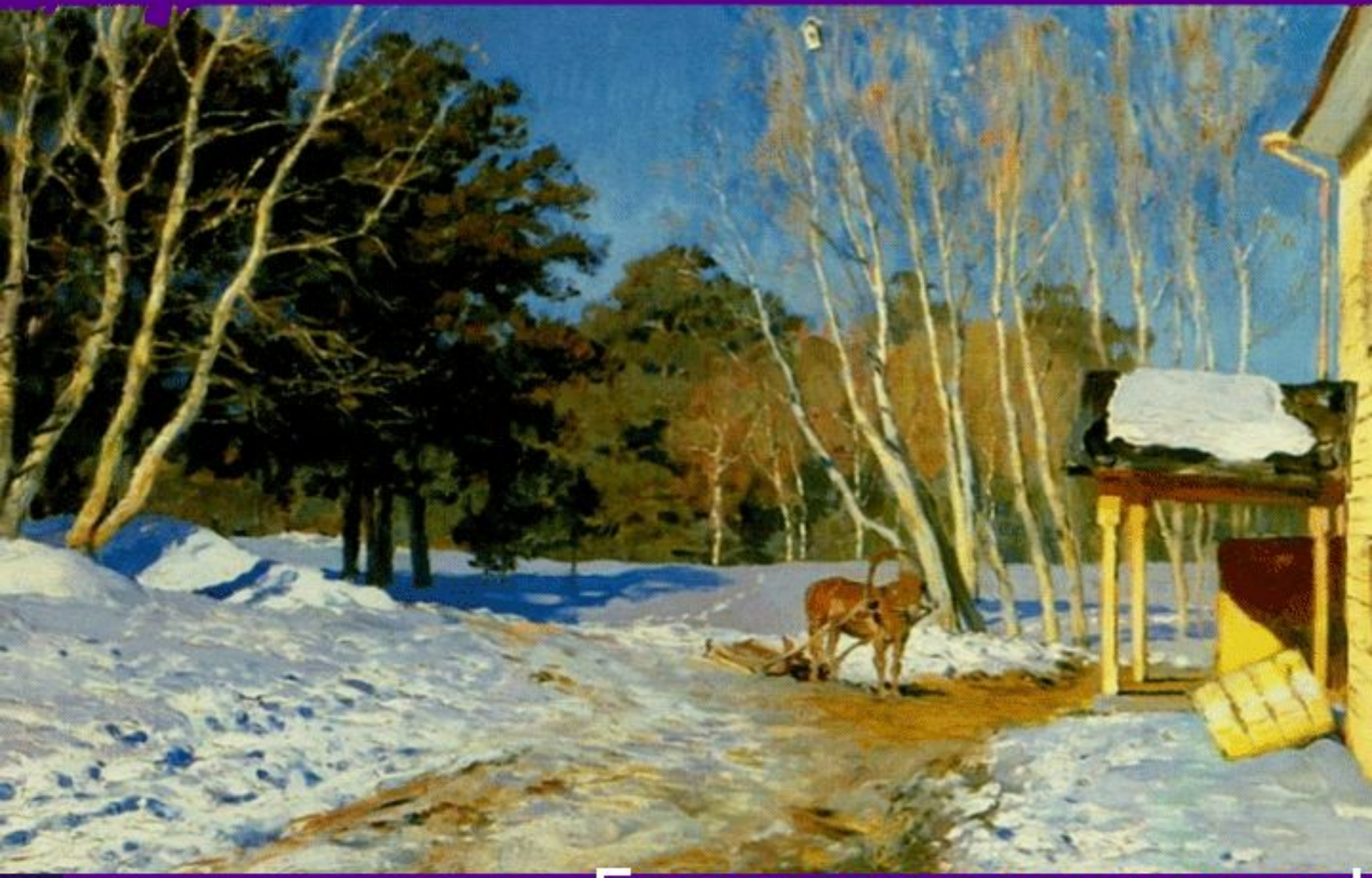
U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Drug Establishments Current Registration Site

Search Results for **macleods**

Download data (downloadExcel.cfm)

Firm Name	Facility Establishment Identifier	Data Universal Numbering System Number	Address	Expiration Date
Macleods Pharmaceuticals Limited	3006363714	918608365	Plot No, 25 - 27, Survey No. 366, Premier Industrial Estate, Kachigam, Daman, Daman 396210, India (IND)	12/31/2016



Благодарю за внимание !

Отношения шансов развития осложнений *НПВС* - асс.язв

Спасибо за внимание!