

Риск желудочно-кишечных кровотечений, вызванных НПВП-гастропатией, и их профилактика

А.А. Шептулин

Кафедра пропедевтики внутренних
болезней (зав.– акад.РАН
В.Т.Ивашкин) 1 МГМУ
им.И.М.Сеченова

Динамика частоты гастродуоденальных язв по данным эндоскопии

Италия	1992 - 15,7%	2002 - 12%
Австралия	1990 - 22%	1998 - 13%
Гонг Конг	1998 - 17,9%	2003 - 9,8%
США	1993-98 - 38,8%	2005-09 - 5,6%

Alakkari A. et al., 2011

Динамика частоты ЯБ в России (число впервые выявленных больных на 100000 населения)

	2006	2007	2008	2009
В среднем по России	128,7	124,0	118,8	117,7
По Москве	66,3	63,4	59,9	58,7

Данные статистики МЗ РФ за 2006-2009 г.

ЯЗВЕННЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ АКТУЛЬНОСТЬ

- В 1999 г. в России было госпитализировано 64.045 больных с желудочно-кишечными кровотечениями. По сравнению с 1990 г. (28913 больных) наблюдается рост в 2,2 раза.

«Здоровье населения России и
деятельность

учреждений здравоохранения в 1999 г.»

Статистические материалы МЗ РФ, 2000 г.

НПВП-ассоциированная гастропатия:

Актуальность проблемы (I)

- Частота НПВП-гастропатии не снижается, более того, частота осложнений, связанных с приемом НПВП возрастает.

За 10 лет (1997-2008) смертность от кровотечений и перфорации при язвенной болезни снизилась с 11,6% до 7,4%, а смертность от этих осложнений у больных, получавших НПВП, возросла с 14,7% до 20,9%. Straube S. et al., 2009

НПВП-ассоциированная гастропатия:

Актуальность проблемы (II)

- Этот рост частоты возникновения НПВП-ассоциированной гастропатии объясняется возрастающей распространенностью приема НПВП. 70% лиц старше 65 лет в США принимают НПВП хотя бы 1 раз в неделю, 34% - ежедневно.

Деерак L.V. et al., 2008

НПВП-ассоциированная гастропатия:

Актуальность проблемы (III)

- НПВП относятся к группе препаратов ОТС (безрецептурным). Многие больные убеждены в их безопасности и не читают внимательно инструкций по их применению. Conaghan P.G., 2011
- Анальгетический эффект НПВП приводит к тому, что у больных могут отсутствовать боли и диспепсические симптомы, которые могли бы насторожить пациентов.

НПВП-ассоциированная гастропатия:

Актуальность проблемы (IV)

- Многие больные вынуждены параллельно принимать другие препараты (малые дозы ацетилсалициловой кислоты, клопидогрель), которые в комбинации с НПВП значительно повышают риск развития НПВП-гастропатии

НПВП-ассоциированная гастропатия:

Актуальность проблемы (V)

- Риск развития гастродуоденальных язв и эрозий при приеме НПВП увеличивается в 5 раз.
- Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки развиваются у 50% больных, принимающих НПВП, гастродуоденальные язвы – у 25%.
- До 40-50% всех случаев желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов ЖКТ обусловлены приемом НПВП. Lanas A., 2010

НПВП и желудочно-кишечный тракт

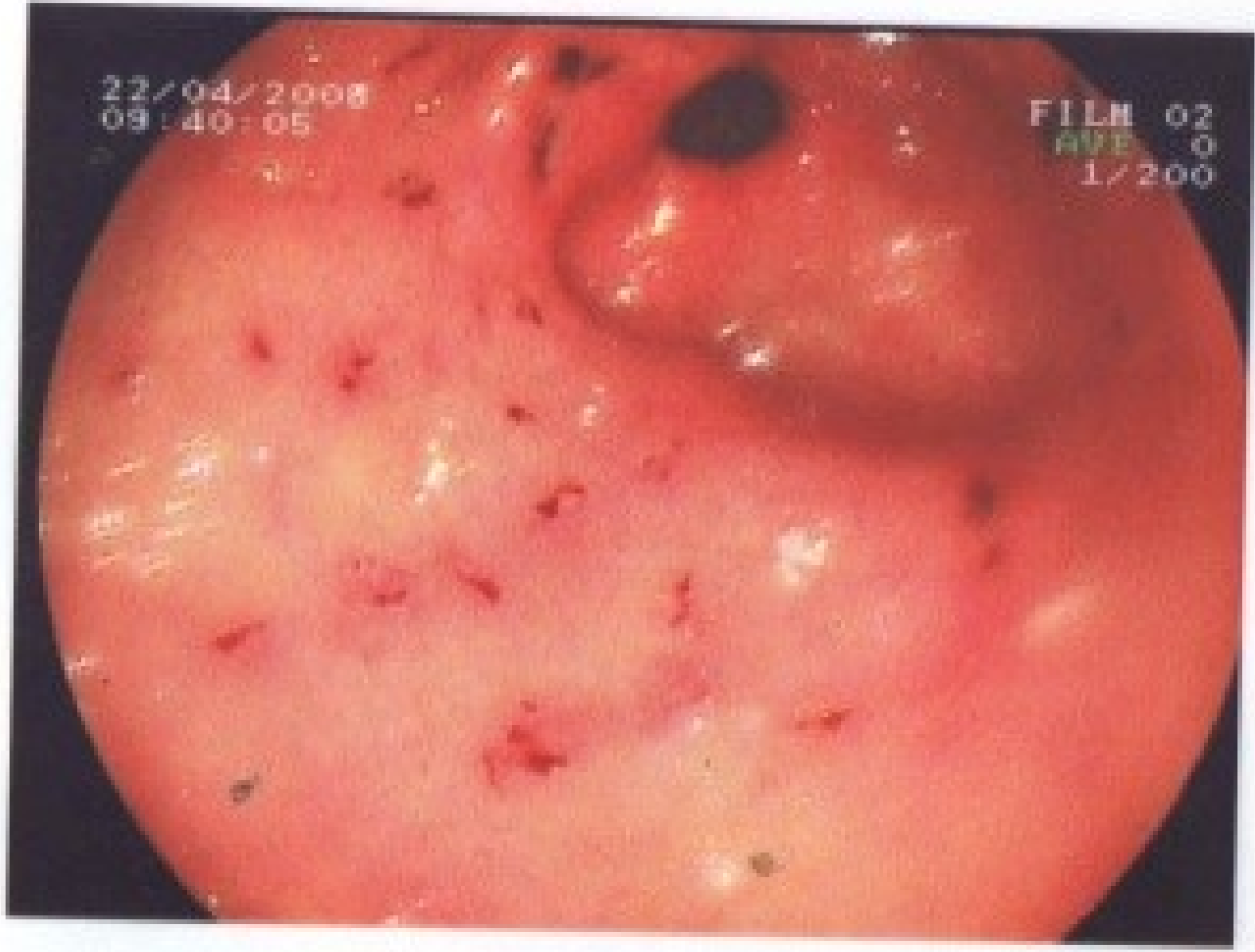
Актуальность проблемы

- Риск желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих НПВП, возрастает в 3 раза, риск смерти от осложнений, связанных с поражением ЖКТ, - в 8 раз

Hawkey C.I., Wight N.J., 2001

22/04/2008
09:40:05

FILM 02
AVE 0
1/200



15/02/2010
11:31:51

FILM 02
0
1/200



2012/10/11
10:08:41

FILM 05
+2
17200



2012/10/11
10:07:52

LN 04
+2
00



2012/10/11
10:04:23

FILM 01
AVE +2
1/200



НПВП-ассоциированная гастропатия

Механизмы развития

- Ингибирование активности ЦОГ-1
- Снижение кровотока в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки
- Уменьшение выработки слизи и бикарбонатов
- Стимуляция секреции соляной кислоты и пепсина
- Активация апоптоза
- Повышение выделения медиаторов воспаления

Факторы риска развития НПВП-гастропатии

- Главные осложнения ОР - наличие в анамнезе
 - язвенной болезни (ЯБ) - 13,5 -
 - одновременный прием других НПВП - 9,0
 - высокие дозы НПВП - 7,0 -
 - одновременный прием антикоагулянтов - 6,4
 - наличие в анамнезе неосложненной ЯБ - 6,1 -
 - возраст старше 70 лет - 5,6
 - одновременный прием кортикостероидов - 2,2

Lanza F.J. et al., 2009

Факторы риска развития НПВП-гастропатии

- Дополнительные факторы
 - продолжительность лечения
 - курение и злоупотребление алкоголем
 - прием препаратов перед едой
 - наличие предшествующих и сопутствующих заболеваний (ГЭРБ, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, сердечная недостаточность)

Lanza F.J. et al., 2009

Факторы риска развития НПВП-гастропатии

- Пол

Соотношение женщин и мужчин 2-3:1

Связано с более частым применением женщинами НПВП по сравнению с мужчинами

- Изменение лекарственной формы НПВП и способа их введения (свечи, таблетки с энтеральным покрытием) принципиально не уменьшает риск развития НПВП-гастропатии

Silverstein F.E. 1998

Факторы риска развития НПВП-гастропатии

- Доза лекарственного препарата
 - если дозы превышают стандартные в 1,5 раза, риск НПВП-гастропатии возрастает в 2,8 раз, если доза превышает стандартную в 3 раза, риск НПВП-гастропатии возрастает в 8 раз .
- NB: Прием малых доз аспирина (75-100 мг в сутки) все равно сопровождается повышением частоты НПВП-гастропатии**
- W.Stack et al., 2002, V. Serebruany, 2004

Факторы риска развития НПВП-гастропатии

■ Препарат из группы НПВП	ОР
Ибупрофен	1,0 ± 0,0
Диклофенак	2,3 ± 0,5
Аспирин	4,8 ± 0,5
Сулиндак	6,0 ± 0,0
Напроксен	7,0 ± 0,0
Индометацин	8,0 ± 0,0
Пироксикам	9,0 ± 0,0
Кетопрофен	10,3 ± 0,5

Garcia-Rodrigues L.A., 1998

Снижение риска развития НПВП-гастропатии

- Синтезированы селективные блокаторы ЦОГ-2

Коксибы

- Целекоксиб
- Рофекоксиб

Мелоксикам

Нимесулид

Снижение риска развития НПВП-гастропатии

- Селективные ингибиторы ЦОГ-2 снижают частоту возникновения НПВП, однако, риск ее развития в таких случаях все равно сохраняется.

При применении неселективных НПВП риск развития НПВП-гастропатии составил 1,77, при приеме селективных (нимесулид, мелоксикам, коксибы) – 1,30-1,33.

Helin-Samivaara A. et al., 2007

Снижение риска развития НПВП-гастропатии

- Мета-анализ 26 исследований, сравнивавших уменьшение частоты диспепсических жалоб при приеме коксибов и комбинации неселективных ЦОГ-2 и ИПП, показал, что коксибы снижали риск их возникновения на 12%, а комбинация неселективных НПВП и ИПП – на 66%.

Spiegel B.M.R. et al., 2006

Факторы риска развития НПВП-гастропатии

- Инфекция *Helicobacter pylori*

Согласно решению последнего согласительного совещания «Маастрихт-V» (комментарий к положению 8), инфекция *Helicobacter pylori* рассматривается как независимый фактор риска развития НПВП-гастропатии (уровень доказательности – умеренный, степень рекомендации – сильная). Malfertheiner P. et al., 2016

НПВП- гастропатия и инфекция H.pylori

Консенсус «Маастрихт-V»

- Положение 8.

У лиц, получающих аспирин и НПВП (особенно с указаниями на наличие в анамнезе язвенной болезни, следует проводить тестирование на инфекцию H.pylori (Уровень доказательности – умеренный, степень рекомендации – сильная).

Комментарий: Эрадикация H.pylori снижает, но полностью не устраняет риск НПВП-гастропатии, поэтому больным с высоким риском ее развития показан прием ИПП.

Malfertheiner P. et al., 2016

- Начиная с согласительного совещания «Маастрихт-III» (2001) основное место в эрадикации инфекции *H. pylori* заняли 2 схемы: стандартная тройная терапия и квадротерапия с препаратами висмута

Стандартная тройная терапия

- ИПП (эзомепразол [Эманера]) по 20 мг 2 раза в день + амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин [Фромилид] по 500 мг 2 раза в день в течение 10-14 дней.
- Анализ данных пан-европейского регистра, включавшего 5792 больных из 24 европейских стран показал, что тройная терапия остается самой популярной (63%).

McNicholl A.G. et al., 2014

Схема стандартной квадротерапии

- Ингибиторы протонной помпы (Эзомепразол) по 20 мг 2 раза в день + висмута трикалия дицитрат (Улькавис) по 240 мг 2 раза в день + тетрациклин по 500 мг 4 раза в день + метронидазол по 500 мг 3 раза в день в течение 10-14 дней

Необходимость оптимизации схем эрадикации *H.pylori*

- Обусловлена снижением частоты эрадикации *H.pylori* при применении стандартной тройной схемы эрадикации НР < 80%, что является «неприемлемо низким» (unacceptable low).

Graham D.Y., Fishbach L., 2010

Оптимизация схем эрадикации инфекции НР («Маастрихт-IV», 2006)

- Были предложены 3 новых схемы эрадикации:
 - последовательная (sequential);
 - квадротерапия без препаратов висмута (concomitant);
 - тройная терапия с левофлорксацином;

Последовательная (sequential) схема эрадикации

- Главная цель – преодолеть устойчивость к кларитромицину
 - первые 5 дней - ИПП (2 р/д)+ амоксициллин (1,0 г 2 д)
 - вторые 5 дней - ИПП (2 р/д) + кларитромицин (500 мг 2 р/д) + метронидазол 500 мг 2 р/д)
- Позволяет достичь эрадикации у 80-90% больных

Graham D.Y., Fishbach L., 2010

«Сопутствующая» (concomitant) схема эрадикации

- Квадротерапия без препаратов висмута
стандартная тройная терапия (ИПП 2 р/д +
амоксциллин по 1,0 г 2 р/д + кларитромицин
0,5 г 2 р/д) + еще один антибактериальный
препарат (чаще всего – метронидазол 500 мг
2 р/д).

Эффективность сопутствующей терапии
также достигает 90%.
L., 2010

Graham D.Y., Fishbach

Тройная терапия с левофлорксацином

- ИПП в стандартных дозах 2 р/д +
амоксициллин по 1,0 г 2р/д +
левофлорксацин по 500 мг 1-2 р/д

Graham D.Y., Fishbach L., 2010

Маастрихт-V: Лечение инфекции *H.pylori*

- В регионах с низкой (< 15%) устойчивостью к кларитромицину в качестве терапии первой линии рекомендуется стандартная тройная терапия, альтернативой служит применение квадротерапии с препаратами висмута (УД – высокий, (СР - сильная), в регионах с высокой устойчивостью (> 15%) терапией первой линии становится квадротерапия с препаратами висмута
- Malfertheiner P. et al., 2016

Стандартная тройная терапия с кларитромицином

- Показатели устойчивости штаммов *H.pylori* кларитромицину в России, по данным большинства региональных исследований, не превышает 15%

Ивашкин В.Т. и соавт. Резолюция экспертного совета по лечению инфекции *H.pylori* от 19.05.2017

Стандартная тройная терапия

- Должна быть индивидуализированной (tailored - «сшитой на заказ»), т.е. назначаться после предварительного определения чувствительности к кларитромицину с помощью ПЦР в режиме реального времени (в регионах с высокой резистентностью – обязательно).

Megraud F., 2016

Стандартная тройная терапия с кларитромицином

- Стандартную тройную терапию следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность

Ивашкин В.Т. и соавт. Резолюция экспертного совета по лечению инфекции *H.pylori* от 19.05.2017

Новая схема квадротерапии с препаратами висмута

- Стандартная тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) в комбинации с висмута трикалия дицитратом, проводимая в течение 14 дней позволяет достичь эрадикации у 93,7% больных.

Sun Q. et al., 2010

«Ключевым моментом данного исследования является то, что эта схема позволяет преодолеть резистентность к кларитромицину»

P.Malfertheiner, 2010

Стандартная тройная терапия с кларитромицином

- Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки служит мерой повышения ее эффективности.

Ивашкин В.Т. и соавт.

Резолюция
лечению

от 19.05.2017

экспертного совета по
инфекции *H.pylori*

Маастрихт-V: Лечение инфекции *H.pylori*

- При неэффективности тройной терапии в качестве терапии второй линии назначается квадротерапия с препаратами висмута или квадротерапия или тройная терапия с фторхинолонами. В регионах с высокой устойчивостью к фторхинолонам показано применение комбинации препаратов висмута с различными антибиотиками (УД – очень низкий, СР –слабая). Malfertheiner P. et al., 2016

Препараты висмута в схемах эрадикации

- В рекомендациях согласительного совещания «Маастрихт-V» врачу дана бóльшая свобода для комбинации с препаратами висмута других антибиотиков. Если раньше, им был только тетрациклин, то в настоящее время возможна комбинации препаратов висмута с кларитромицином, амоксициллином, левофлоксацином (особенно при неэффективности терапии первой линии)
Malfertheiner P. et al., 2016

Стандартная тройная терапия с кларитромицином

- Продолжительность эрадикационной терапии должна составлять 14 дней. 10-дневный курс может быть назначен в тех случаях, если исследования, проведенные в данном регионе, подтвердили ее высокую эффективность
Ивашкин В.Т. и соавт. Резолюция экспертного совета по лечению инфекции *H.pylori* от 19.05.2017

Стандартная тройная терапия с кларитромицином

- Включение пробиотиков в состав эрадикационной терапии приводит к повышению эффективности эрадикации и снижению числа нежелательных явлений, включая развитие *C.difficile*-ассоциированной болезни.

Ивашкин В.Т. и соавт. Резолюция экспертного совета по лечению инфекции *H.pylori* от 19.05.2017

Последовательная терапия

- В рекомендациях согласительного совещания «Маастрихт-V» последовательная схема исключена из перечня схем, применяющихся для эрадикации.

Malfertheiner P. et al., 2016

Квадротерапия без препаратов висмута - персона non grata?

- ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол.

Если предположить, что в регионе имеется 20% резистентности к кларитромицину и 40% резистентности к метронидазолу и больному назначается квадротерапия без препаратов висмута, то окажется, что в 92% случаев он будет получать один ненужный антибиотик.

Graham D.Y., 2016

Роль ингибиторов протонной помпы (ИПП) в схемах эрадикации

- Обладают самостоятельной антигеликобактерной активностью
- Повышают чувствительность НР к действию антибиотиков
- Повышают концентрацию антибиотиков в желудочном соке

Почему предпочтительнее назначение эзомепразола?

- Эзомепразол увеличивает стабильность и продолжительность действия кларитромицина (Фромилида)
- Эзомепразол создает благоприятные условия для деления *H.pylori*, когда бактерия становится наиболее восприимчивой к кларитромицину
- Эзомепразол снижает общий объем секрета, повышая концентрацию кларитромицина в желудочном соке.

Andersson T. et al., 2001; Malfertheiner P., 2012

Сравнительный анализ эффективности эрадикации между ИПП первого и второго поколения

Процент эрадикации *H.pylori* с помощью схем на основе эзомепразола и омепразола по итогам мета-анализа **35 исследований**, включавших **5998 больных**



Эзомепразол показал более высокую эффективность в схемах эрадикации *H.pylori* по сравнению с ИПП первого поколения

Эзомепразол (Эманера[®]): Российское исследование

- Время поддержания рН >4 в среднем составило около 18 ч (80% времени суток);
 - Время поддержания рН >6 в среднем составило около 13 ч (60% времени суток);
 - Медиана среднесуточного рН оказалась высокой (> 6).
- Курилович С.А. и соавт., «Антисекреторная активность Эманеры у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями
Врач, 2015, №8, с. 1-4.

Маастрихт-V: ИПП в схемах эрадикации

- Увеличение дозы ингибиторов протонной помпы повышает эффективность тройной терапии. При этом в странах Европы и Северной Америки более предпочтительно назначение рабепразола и эзомепразола (УД- низкий, СР – слабая)
Malfertheiner P. et al., 2016

Эзомепразол в схемах эрадикации

- Выраженное антисекреторное действие эзомепразола в составе эрадикационной терапии определяет ее более высокую эффективность по сравнению с омепразолом и лансопразолом.

Ивашкин В.Т. и соавт. Резолюция экспертного совета по лечению инфекции *H.pylori* от 19.05.

Алгоритм лечения НПВП-ассоциированной гастропатии

- Возможность отмены неселективных НПВП и замены их селективными ингибиторами ЦОГ-2.
 - Если это возможно, то после перевода больных на их прием назначаются (на 4-8 недель) ИПП в стандартных дозах: пантопразол (Нольпаза) в дозе 40 мг, эзомепразол - 20мг.
 - При осложненном течении дозы удваиваются.
 - H₂-блокаторы и мизопростол менее эффективны

Hawkey C.I, Wight N.J., 2001; Spechler S., 2002

Алгоритм лечения НПВП-ассоциированной гастропатии

- При невозможности отмены аспирина и неселективных НПВП лечение НПВП-гастропатии продолжается на фоне их приема, но с применением удвоенных доз.
- После достижения заживления эрозий и язв назначается постоянная поддерживающая терапия стандартными дозами ИПП на весь период приема НПВП.

Hawkey C.I, Wight N.J., 2001; Spechler S., 2002

Лечение НПВП-ассоциированной гастропатии

- Выбор ингибитора протонной помпы
 - большой период полураспада пантопразола (Нольпаза) обеспечивает более продолжительный антисекреторный эффект по сравнению с омепразолом.
 - Меньшее сродство пантопразола с системой цитохрома P450 объясняет отсутствие лекарственного взаимодействия (важно при лечении больных пожилого возраста, часто принимающих несколько препаратов)

Sachs G. et al., 2003; Simon W.A., 2014

Алгоритм профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии

- При низком риске возникновения НПВП-гастропатии (отсутствие факторов риска) – назначают наименее ульцерогенные неселективные НПВП (ибупрофен) в возможно более низкой дозе

Hawkey C.I, Wight N.J., 2001;

Chan F.K., Graham D.Y., 2004;

Lanza F.J. et al., 2009

Алгоритм профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии

- При умеренном риске возникновения НПВП-гастропатии (1-2 фактора риска) – добавляют антисекреторные препараты (предпочтительнее ИПП) или мизопростол (в дозе 600-800 мг в сутки) или прибегают к назначению селективных НПВП

Hawkey C.I, Wight N.J., 2001;

Chan F.K., Graham D.Y., 2004;

Lanza F.J. et al., 2009

Алгоритм профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии

- При высоком риске возникновения НПВП-гастропатии (наличие большого числа факторов риска, одновременный прием аспирина, антикоагулянтов или кортикостероидов) – назначают селективные НПВП в комбинации с ИПП или мизопростолом.

Hawkey C.I, Wight N.J., 2001;

Chan F.K., Graham D.Y., 2004;

Lanza F.J. et al., 2009

Алгоритм профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии

- При очень высоком риске возникновения НПВП-гастропатии (наличие большого числа факторов риска и анамнестических осложнений язвенной болезни) следует, по возможности, избегать назначения НПВП, или применять селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП и/или мизопростолом.

Hawkey C.I, Wight N.J., 2001;

Chan F.K., Graham D.Y., 2004;

Lanza F.J. et al., 2009

Заключение

- Рост частоты НПВП-гастропатии обусловливается растущим приемом этих лекарственных средств часто вместе с другими препаратами, оказывающими неблагоприятное влияние на слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки
- Правильна оценка факторов риска возникновения НПВП-гастропатии и назначение в необходимых случаях современных ИПП позволяет снизить риск развития таких осложнений