



# Поражения ЖКТ при приеме НПВП

*Д.м.н., профессор  
Селиванова Галина Борисовна*

# Потребность в НПВП



**НПВП – самые широко востребованные препараты во многих областях медицины всего мира, благодаря необходимым терапевтическим эффектам:**

- ✓ обезболивающий
- ✓ противовоспалительный
- ✓ жаропонижающий

# Назначение НПВП



82% терапевтов и 84% ревматологов регулярно назначают НПВП своим пациентам



К сожалению, даже кратковременный прием небольших доз НПВП в ряде случаев может приводить к развитию нежелательных явлений

# НПВП индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта

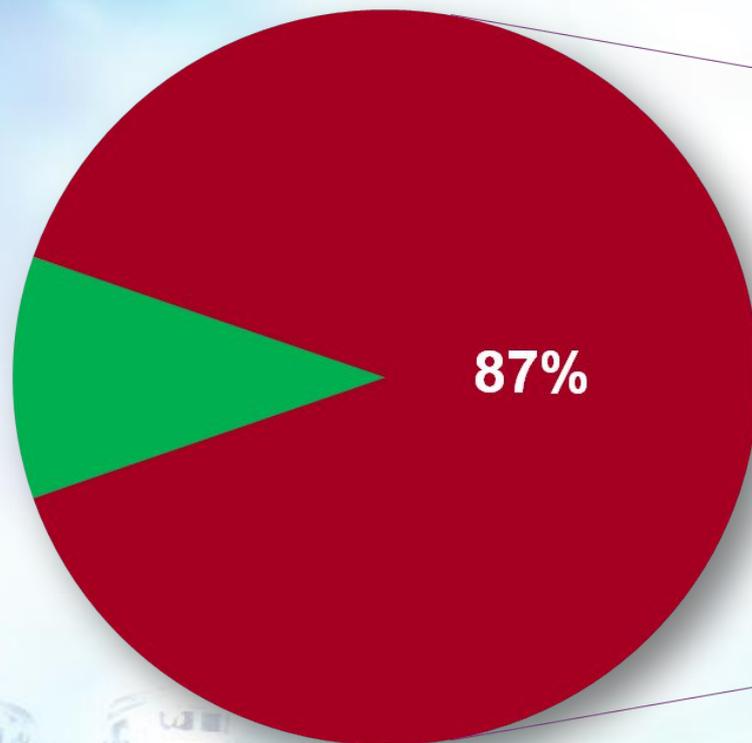
- НПВП индуцированные эзофагиты
- НПВП индуцированная диспепсия
- НПВП индуцированные гастропатии
- НПВП индуцированные энтеропатии

Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение //

Гастроэнтерология: приложение к журналу Consilium medicum. 2005. Т. 7, № 1 [электронный ресурс]:

URL: [http://old.consilium-medicum.com /media/gastro/ 05\\_01/3.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/gastro/05_01/3.shtml)

# Частота НПВП-гастропатий



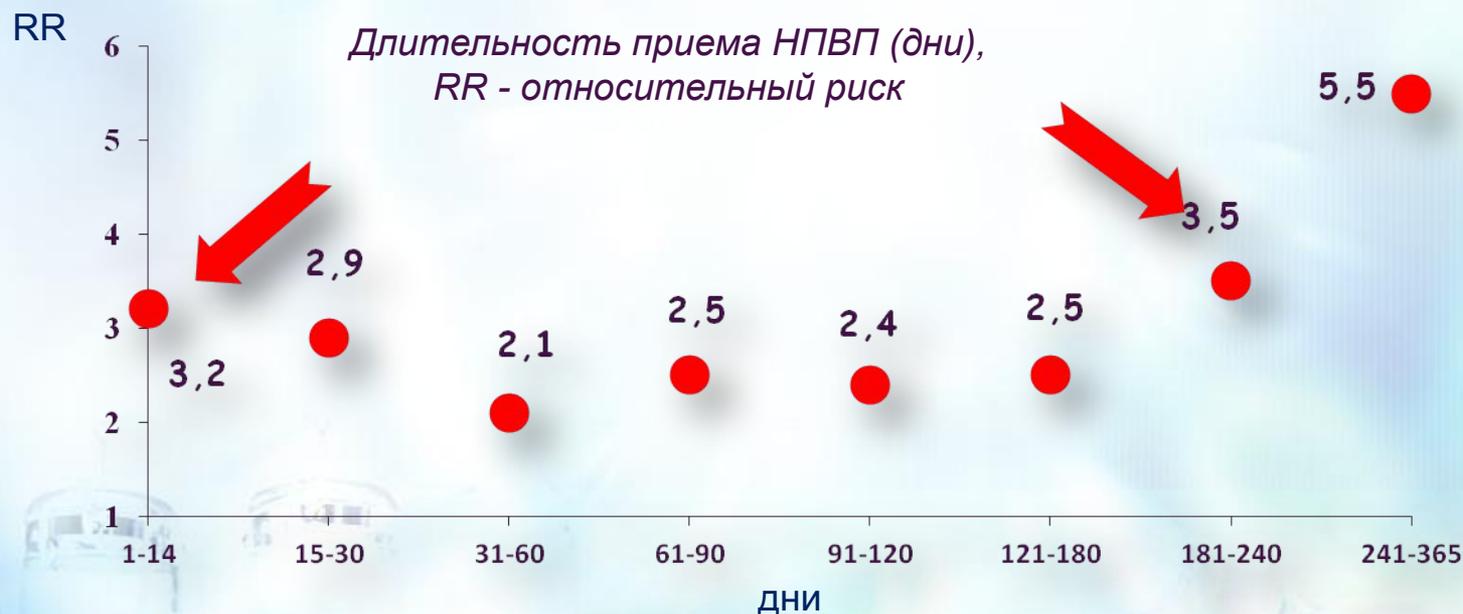
**У 87% потребителей НПВП  
возникают поражения  
слизистой оболочки ЖКТ  
различной степени**

**Из них 22% больных находятся  
в группе высокого риска  
желудочно-кишечных  
кровотечений**

# Частота НПВП-гастропатий



к 5-му дню приема НПВП у каждого пятого пациента развиваются эрозии и язвы...



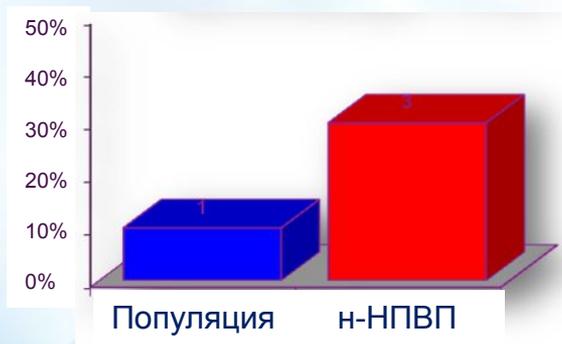
...частота возникновения которых возрастает при использовании НПВП более 5 месяцев

# Развитие эрозий и язв



По данным исследований, изучающих безопасность НПВП, язвы выявляются у 15–40% и более больных, регулярно принимающих неселективные НПВП свыше 5 мес.

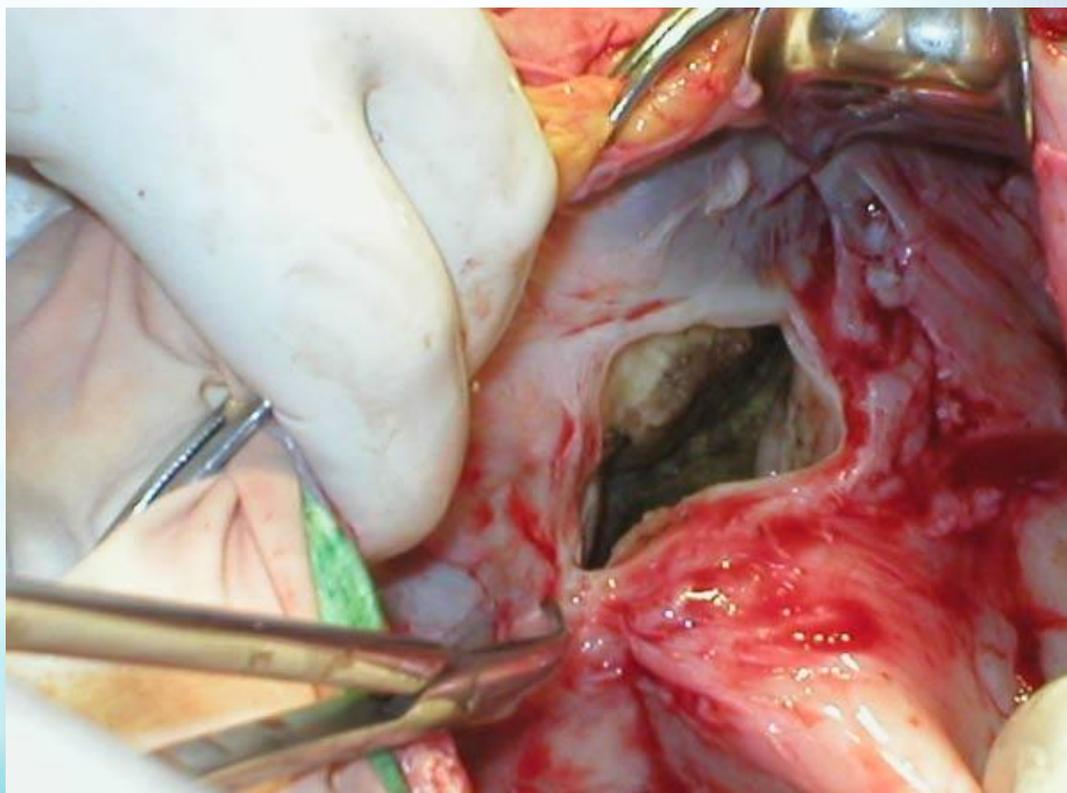
Развитие эрозий и язв



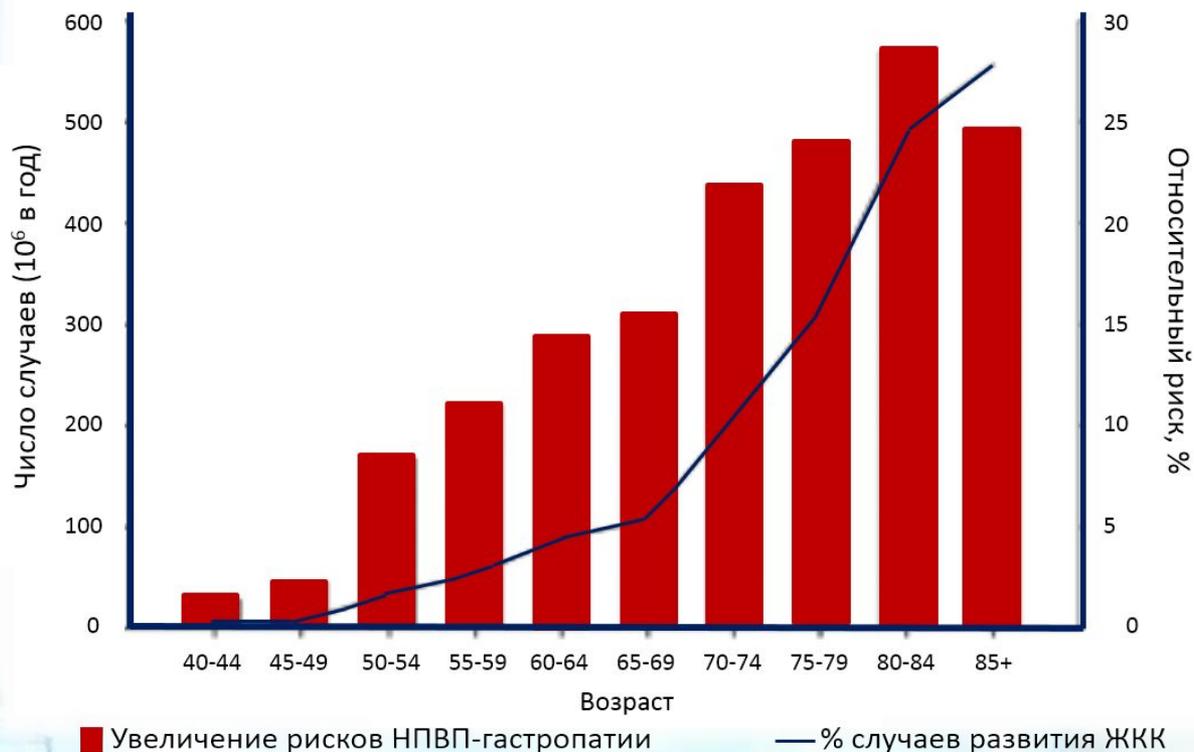
# Развитие кровотечений



Также увеличивается риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и перфораций более, чем в 4 раза, которые возникают примерно у 1 из 100 больных, использующих неселективные НПВП



# Геометрическая прогрессия ЖКК

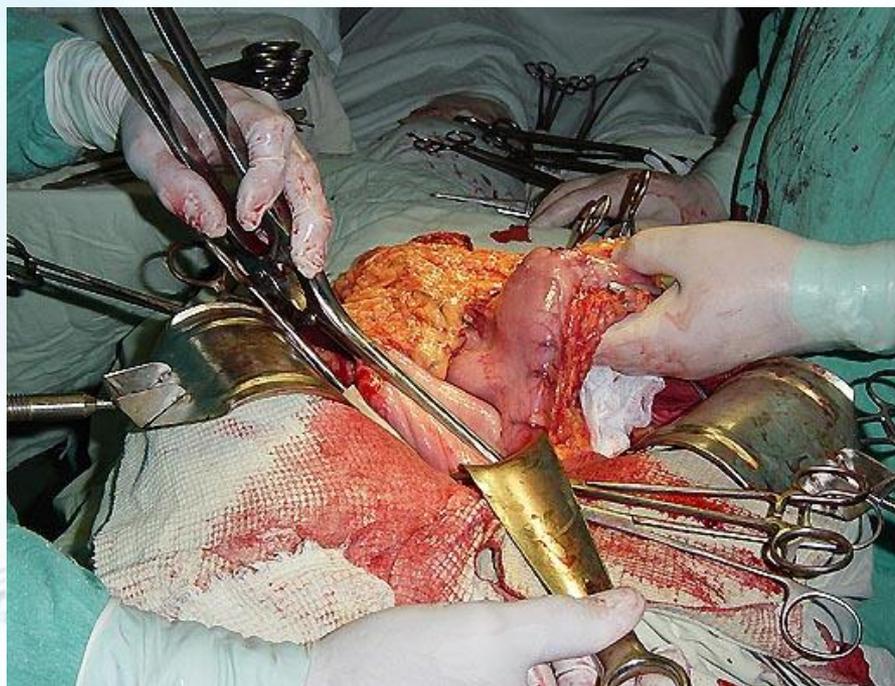


С возрастом на фоне увеличения рисков гастроинтестинальных поражений в геометрической прогрессии увеличиваются и случаи развития тяжелых ЖКК

# Летальный исход



**Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ служат нередкой причиной гибели больных**



**Каждый 10-й больной с НПВП-гастропатией, у которого развивается кровотечение, и каждый 3-й с перфорацией ЖКТ, погибают**

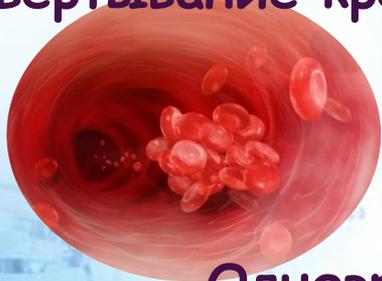
*Thomsen R., Riis A., Christensen S. et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2006;15;24(10):1431—8.*

# Факторы риска гастропатии

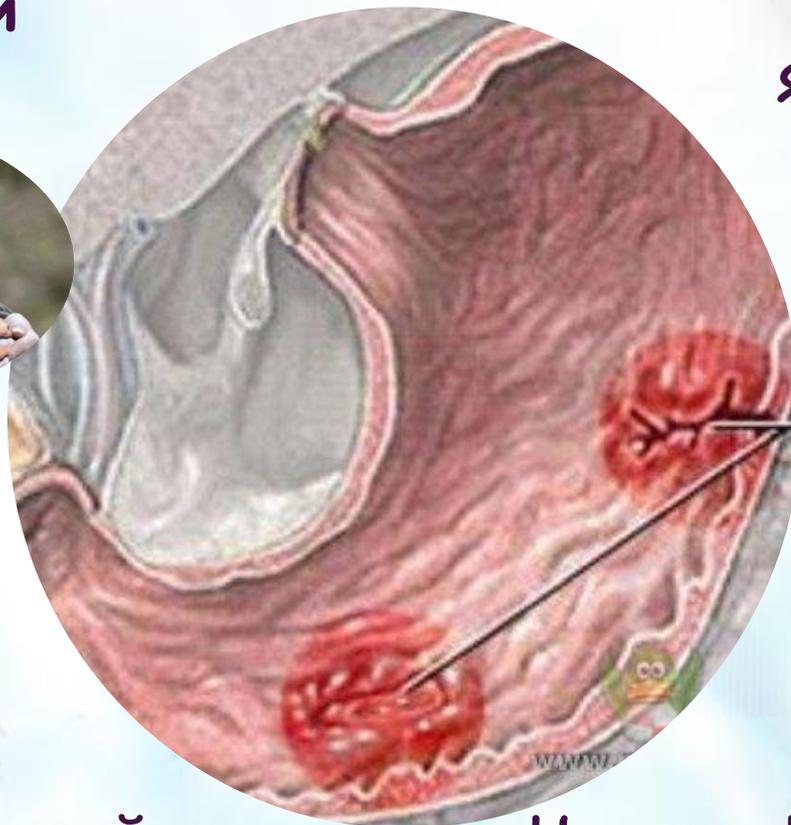
**Пожилым  
возраст**



**Прием ЛС,  
снижающих  
свертывание крови**



**Одновременный прием  
кортикостероидов**



**Язвенный анамнез**



**Одновременный прием  
2-х НПВП или  
высокие дозы НПВП**



**Наличие Helicobacter  
Pilory**

**С возрастом появляется острая необходимость в терапии НПВП,  
но при этом суммируются факторы риска гастропатии**

# Суммация факторов риска



## ФАКТОРЫ РИСКА

## ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРЬЕЗНЫХ ЖКТ-ОСЛОЖНЕНИЙ

Наличие язвенного анамнеза

13,3

Одновременный прием НПВП различных групп

9,0

Прием НПВП в высоких дозах

7,0

Прием антикоагулянтов

6,4

Пожилой возраст (> 70 лет)

5,6

Прием глюкокортикоидов в высоких дозах

2,2

**Чем больше факторов риска, тем чаще развиваются осложнения со стороны ЖКТ и выше риск кровотечений**

# Мишень для НПВП



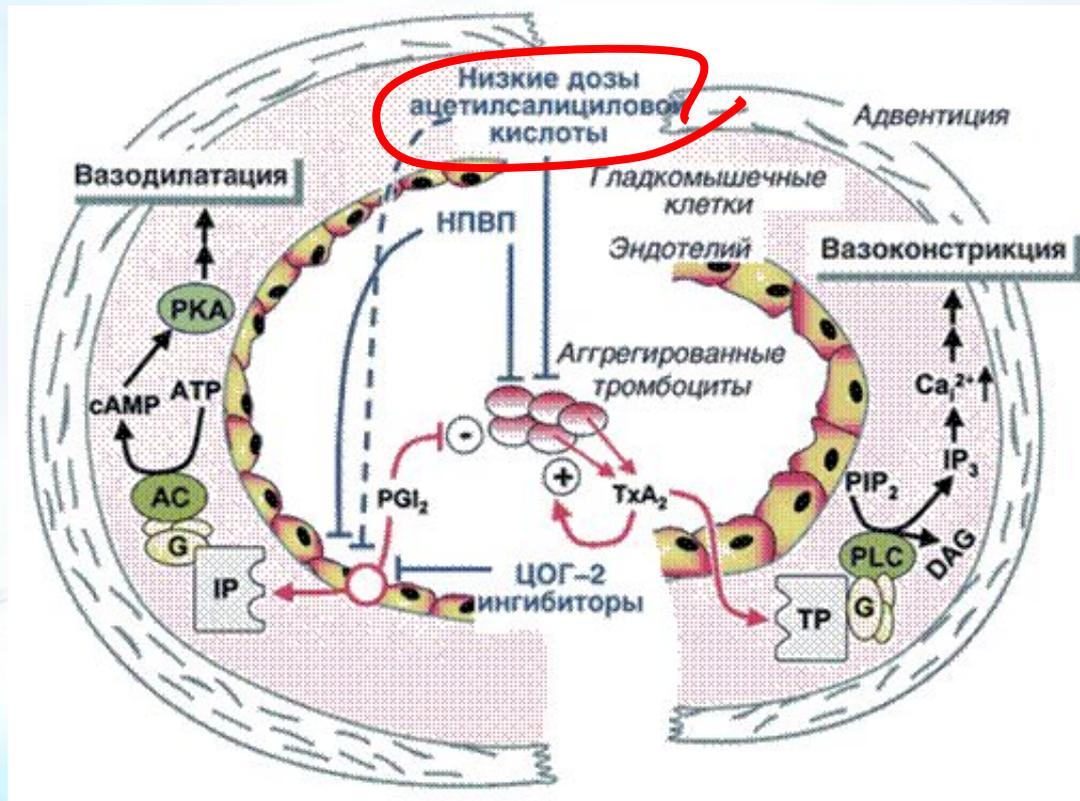
Стимуляция секреции бикарбоната и слизи, торможение желудочной секреции, поддержание оптимального кровотока

Спазм сосудов микроциркуляторного русла, экссудация в очаг воспаления  
боль, гипертермия

# Ацетилсалициловая кислота (АСК)

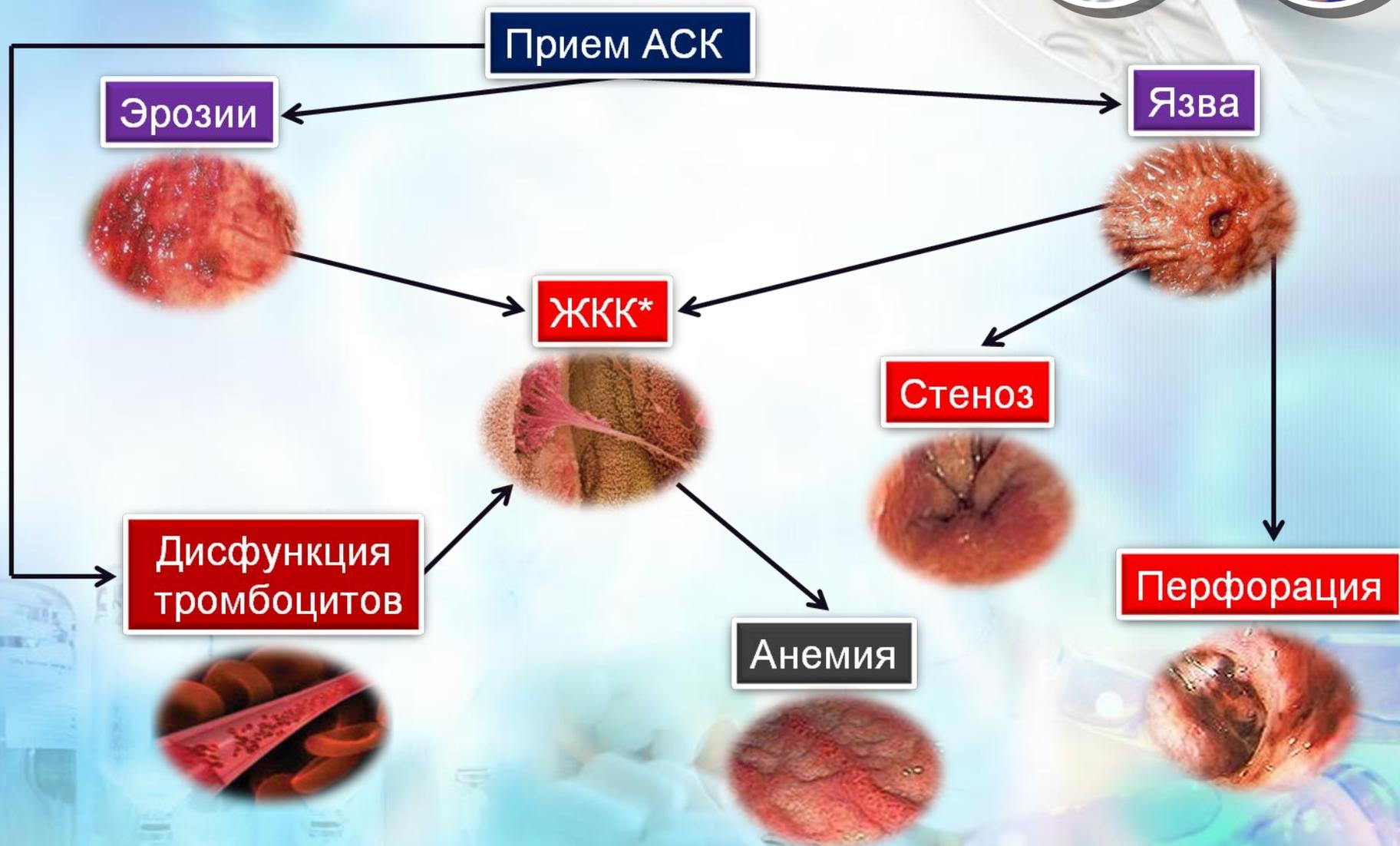


Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) назначаются пациентам с ИБС, имеющим риск развития инфаркта миокарда



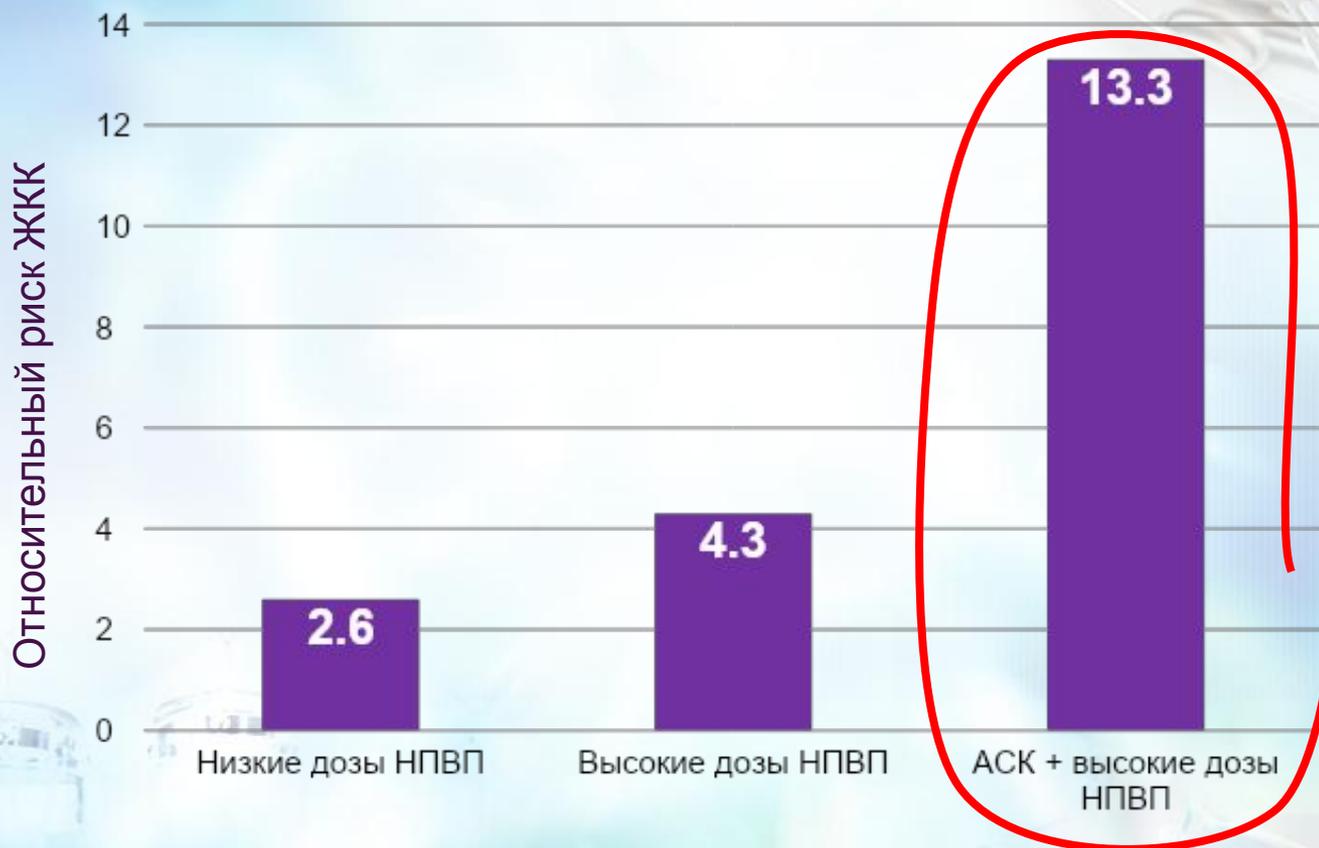
Помимо блокады ЦОГ-1, АСК обладает выраженным антиагрегантным свойством, усиливая развившееся кровотечение

# Побочные эффекты АСК



\*ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения

# АСК и высокие дозы НПВП



**Комбинация АСК с высокими дозами НПВП в несколько раз усиливает риск развития ЖКК**

# Нужна ли гастропротекция при использовании других форм н-НПВП?



Инъекции



Ректальные суппозитории



Таблетки в защищенной оболочке



# н-НПВП - инъекции



**Использование инъекционных форм н-НПВП не снижает риск развития ulcerогенных поражений ЖКТ**

**Блокируя ЦОГ-1, снижают выработку физиологических гастропротективных ПГ**

**Подавляя синтез тромбксана, нарушают процесс тромбообразования при ЖКК**

**Нарушая микроциркуляцию, приводят к ишемии слизистой оболочки ЖКТ**

# Инструкция по медицинскому применению - инъекции



## [diclofenac](#)

### Форма выпуска, состав и упаковка

Раствор для в/м введения прозрачный, от бесцветного до слабо-желтого цвета, со слабым характерным запахом бензилового спирта.

диклофенак натрия

1 мл  
25 мг

1 амп.  
75 мг

### Фармакологическое действие

Диклофенак обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Неизбирательно угнетая циклооксигеназу 1 и 2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество простагландинов в очаге воспаления.

### Побочное действие

*Со стороны пищеварительной системы:* > 1% - абдоминальные боли, ощущение вздутия живота, диарея, нарушения пищеварения, тошнота, запор, метеоризм, повышение активности печеночных ферментов, пептическая язва с возможными осложнениями (кровотечение, перфорация), желудочно-кишечное кровотечение; < 1% - рвота, желтуха, мелена, появление крови в кале, поражение пищевода, афтозный стоматит, сухость рта и слизистых оболочек,

# Ректальные суппозитории н-НПВП



**Ректальные суппозитории также не устраняют системное действие НПВП**

**Выявление язв и множественных эрозий ЖКТ посредством ЭГДС**





# Инструкция по медицинскому применению - суппозитории

## Форма выпуска, состав и упаковка

Суппозитории ректальные белого или белого с кремоватым оттенком цвета, торпедообразной формы.

диклофенак натрия

1 супп.  
50 мг

## Фармакологическое действие

НПВС. Оказывает выраженное противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее и антиагрегантное действие, механизм которого обусловлен ингибированием активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что приводит к нарушению метаболизма арахидоновой кислоты и подавлению синтеза простагландинов в очаге воспаления. При ревматических заболеваниях

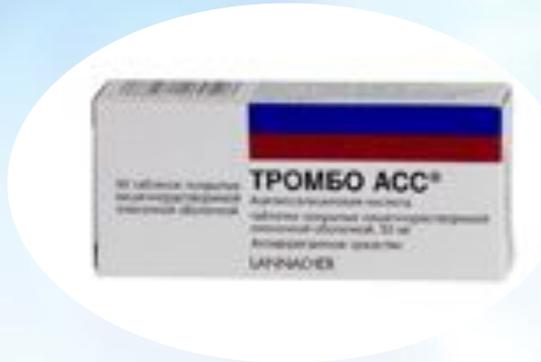
## Побочное действие

*Со стороны пищеварительной системы:* гастралгии, тошнота, рвота, диарея, боли в желудке, диспепсия, запор, метеоризм, анорексия, повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение из ЖКТ, гепатит (в т.ч. с желтухой), молниеносный гепатит, панкреатит, неспецифический колит с кровотечением, обострение язвенного колита или болезни Крона.

# Защищенная оболочка н-НПВП



Существует миф, что АСК в кишечнорастворимой оболочке



или в оболочке, содержащей антацид

не вызывают НПВП-гастропатии, из-за отсутствия местного раздражающего эффекта

Но несмотря на оболочку, они также обладают системным действием НПВП, подавляя защитные механизмы ЦОГ-1

# Инструкция Тромбо Асс



## Форма выпуска, состав и упаковка

◇ Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые; с блестящей, гладкой или слегка шероховатой поверхностью.

## Фармакокинетика

### *Всасывание*

При приеме внутрь ацетилсалициловая кислота всасывается быстро и полностью из ЖКТ. Таблетки Тромбо АСС покрыты кишечнорастворимой оболочкой, что уменьшает прямое раздражающее воздействие АСК на слизистую оболочку желудка. Ацетилсалициловая кислота частично метаболизируется во время абсорбции.

## Фармакологическое действие

НПВС. Ацетилсалициловая кислота представляет собой сложный эфир салициловой кислоты. Механизм действия основан на необратимой инактивации фермента ЦОГ-1, в результате этого блокируется синтез простагландинов, простациклинов и тромбоксана. Уменьшает агрегацию, адгезию тромбоцитов и тромбообразование за счет подавления синтеза тромбоксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах.

## Побочное действие

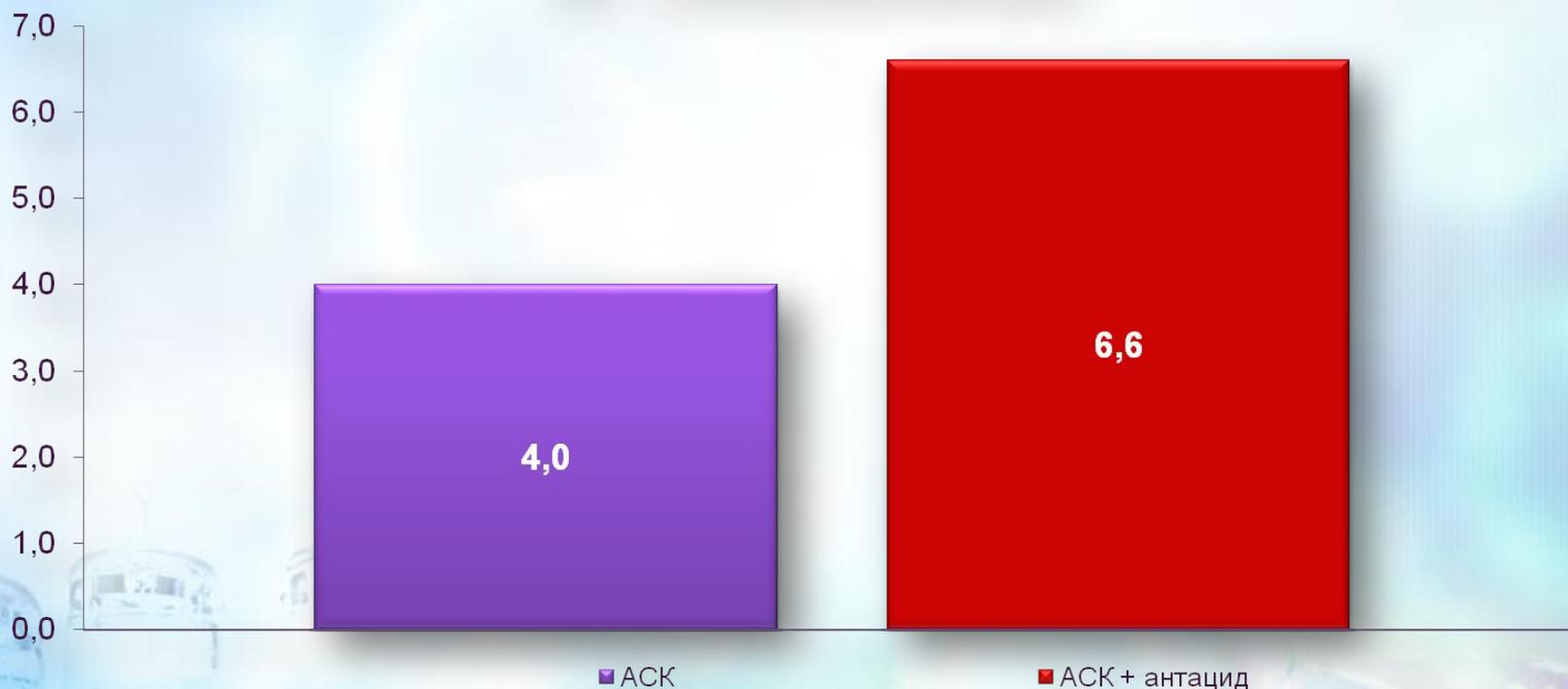
В целом Тромбо АСС® вследствие низкой дозировки хорошо переносится больными. Побочные реакции наблюдаются в редких случаях.

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, изжога, рвота, болевые ощущения в области живота; редко - язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в т.ч. перфоративные, желудочно-кишечные кровотечения, преходящие нарушения функции печени с повышением активности печеночных трансаминаз.

# АСК с антацидом



Риск ЖКК,  
RR – относительный риск



**Комбинация АСК с антацидом только усиливает риск поражения ЖКТ за счет эффекта кислотного рикошета**

# Типы поражения ЖКТ



## По результатам ЭГДС выделяют 2 типа поражения верхних отделов ЖКТ

### НПВП-индуцированная гастропатия

характеризующаяся поражением верхних отделов ЖКТ, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП и характеризующаяся наличием повреждения слизистой оболочки, подтвержденного ЭГДС

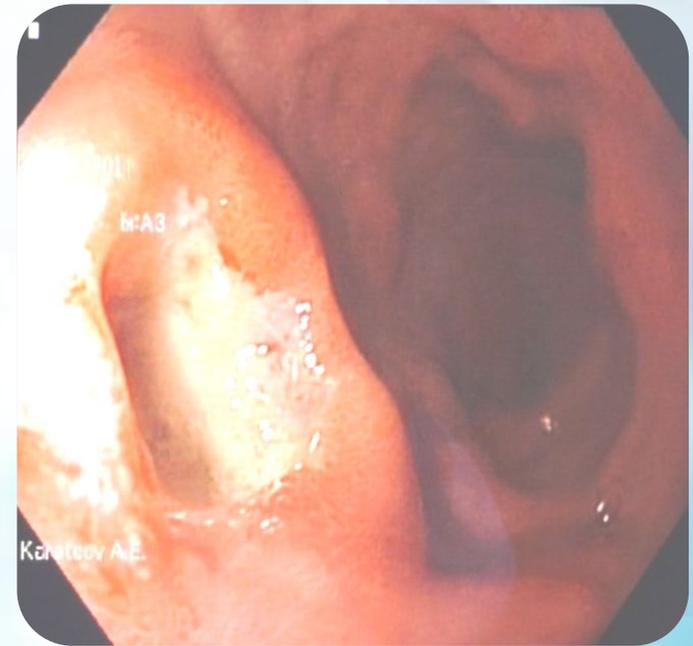
### НПВП-ассоциированная диспепсия

патология, характеризующаяся возникновением диспепсии (ГЭР) в хронологической связи с приемом НПВП при отсутствии повреждения слизистой оболочки ЖКТ, подтвержденного ЭГДС

# Особенности НПВП-гастропатии



- Язвы и эрозии локализуются преимущественно в антральном отделе желудка
- Наблюдается несоответствие клинической картины и выраженности эндоскопических изменений
- Клиническая (а зачастую только эндоскопическая) картина проявляется чаще в первые 1-3 мес. от начала приема НПВП



# Особенности течения НПВП-гастропатии



- Поражение ЖКТ часто развиваются внезапно и могут быть спрогнозированы только по совокупности факторов риска
- НПВП-гастропатия сопряжена с диагностическими трудностями субъективного генеза: на практике связь поражения желудка с приемом НПВП врачи часто упускают
- Поражения ЖКТ часто носят рецидивирующий характер

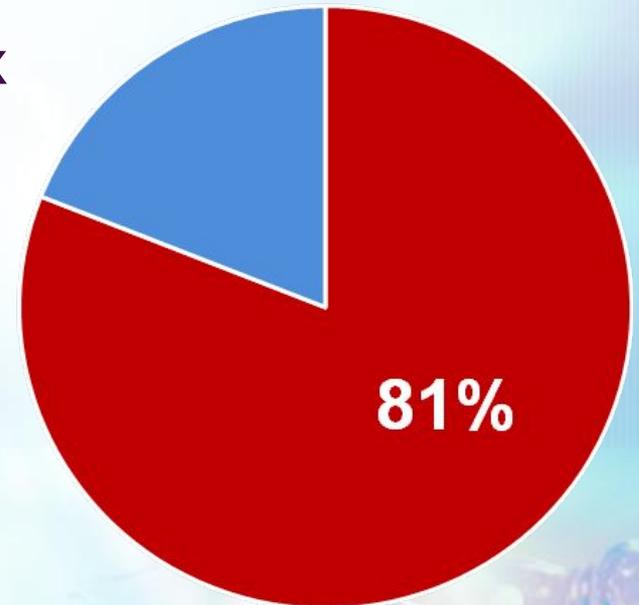


# Бессимптомное течение



У 81% пациентов, принимающих НПВП, гастропатии носят бессимптомный характер за счет

- Анальгетического эффекта самих НПВП
- Имеющегося болевого синдрома, связанного с основным заболеванием
- Наличия сопутствующей патологии - заболевания сердца, сосудов, почек и других органов



■ Бессимптомное течение

■ Симптомы

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Ассоциация ревматологов России  
Научное общество  
гастроэнтерологов России  
Российское межрегиональное  
общество по изучению боли**

Профилактическое назначение гастропротективных препаратов показано всем больным, принимающим НПВП или аспирин в низких дозах, которые имеют факторы риска НПВП-гастропатии, и больным, принимающим сНПВП при наличии серьезных факторов риска (в анамнезе желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, рецидивирующая НПВП-индуцированная язва, сочетание 2 факторов риска и более). (

# Рекомендации для гастропротекции



**Американская Коллегия Кардиологов совместно с Американской коллегией Гастроэнтерологов рекомендуют назначение ИПП в качестве гастропротектора пациентам с факторами риска, принимающим НПВП**

**Circulation**  
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



**ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use : A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents**

Writing Committee Members, Neena S. Abraham, Mark A. Hlatky, Elliott M. Antman, Deepak L. Bhatt, David J. Bjorkman, Craig B. Clark, Curt D. Furberg, David A. Johnson, Charles J. Kahi, Loren Laine, Kenneth W. Mahaffey, Eamonn M. Quigley, James Scheiman, Laurence S. Sperling and Gordon F. Tomaselli

*Circulation*. 2010;122:2619-2633; originally published online November 8, 2010;  
doi: 10.1161/CIR.0b013e318202f701

*Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231  
Copyright © 2010 American Heart Association, Inc. All rights reserved.  
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://circ.ahajournals.org/content/122/24/2619>

# Стандарты МЗ РФ 2012



ОМЕПРАЗОЛ входит в обновленные стандарты терапии пациентам, нуждающимся в приеме НПВП и глюкокортикоидов

Болезни нервной системы						
№	Наименование стандарта	ИПП	Доза омепраз	Антитромбоцитарная терапия	НПВП	Глюкокортикоиды
№ 1085н	Стандарт специализированной медицинской помощи при первом клиническом проявлении рассеянного склероза	омепразол	20 мг	-	ибупрофен	преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон
№ 1409н	Стандарт специализированной медицинской помощи при остром рассеянном энцефаломиелите	омепразол	20 мг	-	-	метилпреднизолон, преднизолон
№ 1497н	Стандарт специализированной медицинской помощи при поражениях лицевого нерва	омепразол	40 мг		диклофенак, лорноксикам, ибупрофен	преднизолон, дексаметазон
№ 1537н	Стандарт специализированной медицинской помощи при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии	омепразол	40 мг		диклофенак, кеторолак, лорноксикам, кетопрофен	преднизолон, метилпреднизолон
№ 1541н	Стандарт специализированной медицинской помощи при эпилепсии	омепразол	40 мг	ацетилсалициловая кислота		дексаметазон
№ 1543н	Стандарт специализированной медицинской помощи при полиневропатии с системными поражениями соединительной ткани	омепразол	40 мг		нимесулид, кеторолак, диклофенак,	преднизолон, метилпреднизолон, бетаметазон
№ 1574н	Стандарт первичной медико-санитарной помощи при болезни Паркинсона	омепразол, эзомепразол	20 мг	ацетилсалициловая кислота	диклофенак, кеторолак	флудрокортизон
№ 1583н	Стандарт специализированной медицинской помощи при болезни Паркинсона, требующей стационарного лечения в связи с нестабильной реакцией на противопаркинсонические средства	омепразол, эзомепразол	20 мг	ацетилсалициловая кислота	диклофенак, кеторолак	флудрокортизон
№ 1744н	Стандарт специализированной медицинской помощи при мононевропатиях конечностей (консервативное лечение)	омепразол	40 мг		нимесулид, кеторолак, диклофенак, индометацин,	преднизолон, бетаметазон, дексаметазон, метилпреднизолон,

# Стандарты МЗ РФ 2012



ОМЕПРАЗОЛ входит в стандарты терапии пациентам, принимающим антиагрегантную терапию

## Болезни системы кровообращения

№	Наименование стандарта	ИПП	Доза омепраз	Антитромбоцитарная терапия	НПВП	Группа гепарина
№ 710н	Стандарт специализированной медицинской помощи при желудочковой тахикардии	омепразол	20 мг	ацетилсалициловая кислота, варфарин	диклофенак, кеторолак	гепарин, эноксапарин
№ 835н	Стандарт специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен	омепразол	20 мг	ацетилсалициловая кислота, варфарин	диклофенак, кеторолак	гепарин, далтепарин, надропарин, эноксапарин
№ 836н	Стандарт специализированной медицинской помощи при посттромбофлебитической болезни	омепразол	40 мг	ацетилсалициловая кислота	диклофенак, кеторолак	гепарин, далтепарин, надропарин, эноксапарин
№ 837н	Стандарт специализированной медицинской помощи при остром восходящем тромбофлебите большой и (или) малой подкожных вен	омепразол	40 мг	ацетилсалициловая кислота	диклофенак, кеторолак	гепарин, далтепарин, надропарин, эноксапарин
№ 873н	Стандарт специализированной медицинской помощи при тромбоемболии легочных артерий	омепразол	40 мг	ацетилсалициловая кислота, варфарин	диклофенак, кеторолак	гепарин, далтепарин, надропарин, эноксапарин
№ 1622н	Стандарт специализированной медицинской помощи при фибрилляции и трепетании предсердий	омепразол	20 мг	ацетилсалициловая кислота, варфарин	диклофенак, кетопрофен	гепарин, эноксапарин
№ 1740н	Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга	омепразол	40 мг	ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, клопидогрель, варфарин	-	гепарин, далтепарин, надропарин, эноксапарин
№ 1749н	Стандарт специализированной медицинской помощи при субарахноидальном кровоизлиянии (консервативное лечение)	омепразол	40 мг	-	диклофенак	далтепарин, надропарин, эноксапарин

# Частота НПВП индуцированных энтеропатий

Частота кишечных кровотечений, перфораций и язв тонкой кишки у лиц, принимающих НПВП, существенно выше, чем у тех, кто не получает эти препараты

✓ Через 4 недели приема НДА у **60%** ЗДОРОВЫХ добровольцев возникла энтеропатия

✓ Через 3 месяца энтеропатия была уже у **90%!!!**

# Энтеропатия, индуцированная НПВП



- НПВП индуцированная энтеропатия – патология тонкой кишки, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП (включая низкие дозы аспирина).
- характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диапедезом эритроцитов (приводящих к ЖДА и гипоальбуминемии), нарушением процессов переваривания и всасывания пищи, а также повреждением слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений – кровотечения, перфорации, появления циркулярных стриктур, нарушения кишечной проходимости.

# Основные клинические проявления НПВП-энтеропатии



- Железодефицитная анемия
- Гипопротеинемия и гипоальбуминемия (связана с экссудацией белка);
- Наличие измененной крови в кале при отсутствии поражения верхних и дистальных отделов ЖКТ.
- Иногда эта патология может дебютировать осложнениями:
  - перфорацией тонкой кишки;
  - профузным кишечным кровотечением;
  - тонкокишечной непроходимостью, связанной с формированием постязвенных стриктур.
- Клапаноподобные стриктуры тонкой и толстой кишок (так называемые диафрагмы) представляют собой тонкие (2-4 мм) множественные концентрические выступы СО, суживающие просвет кишки.
- Гистологическая картина характеризуется интенсивным фиброзом подслизистого слоя. По мнению J. Lang и соавт. (1988), «болезнь диафрагм» является весьма характерной, если не специфической патологией, связанной с негативным воздействием НПВП на СО тонкой кишки.

# Клапаноподобные стриктуры тонкой и толстой кишок (диафрагмы)



Диафрагмы в тонкой кишке индуцированные диклофенаком

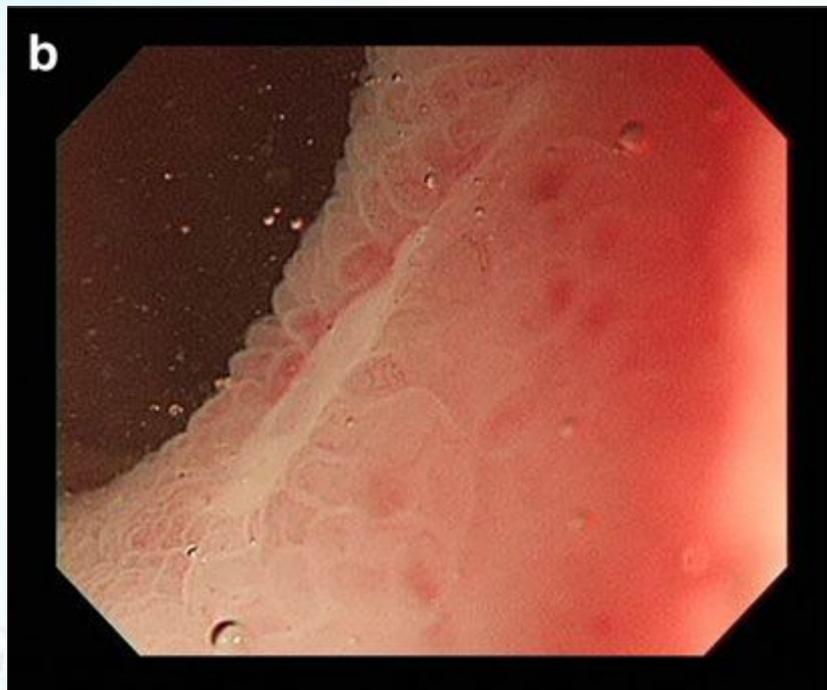
Капсульная эндоскопия

Fujimori S., Sakamoto Ch. Clin J Gastroenterol (2013) 6:345-351



Диафрагмы в тонкой кишке индуцированные локсопрофеном

# Аспирин индуцированная язва ТОНКОЙ КИШКИ



Капсульная эндоскопия, терминальный отдел подвздошной кишки

Fujimori S., Sakamoto Ch. Clin J Gastroenterol (2013)  
6:345–351

# Не существует безопасных для ЖКТ форм АСК

- Ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке или капсуле
  - меньше повреждений слизистой желудка (эндоскопические исследования)
  - больше повреждений слизистой кишечника, чем при приеме АСК не в кишечнорастворимых капсулах и буферного АСК

(Эндо 2009, 2012)

- АСК с антацидом
  - доза антацида в 10 раз ниже лечебной
  - не защищает кишечник



Большая язва тонкой кишки  
после четырехнедельного  
приема  
низкодозового АСК

# Низкие дозы аспирина (НДА)



05:32:15

---



PillCam™ SB

e

- 06:24:01

---



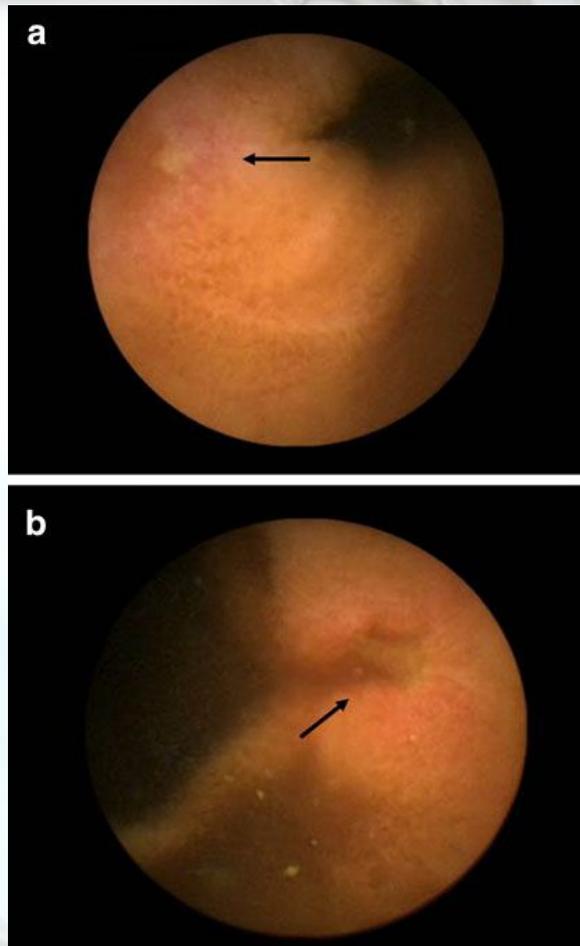
PillCam™ SB

f

Повреждения тонкого кишечника (стриктуры с поверхностным изъязвлением и диафрагмальные стриктуры) после постоянного введения НДА (Эндо 2009)

# ИПП и НПВП индуцированные энтеропатии

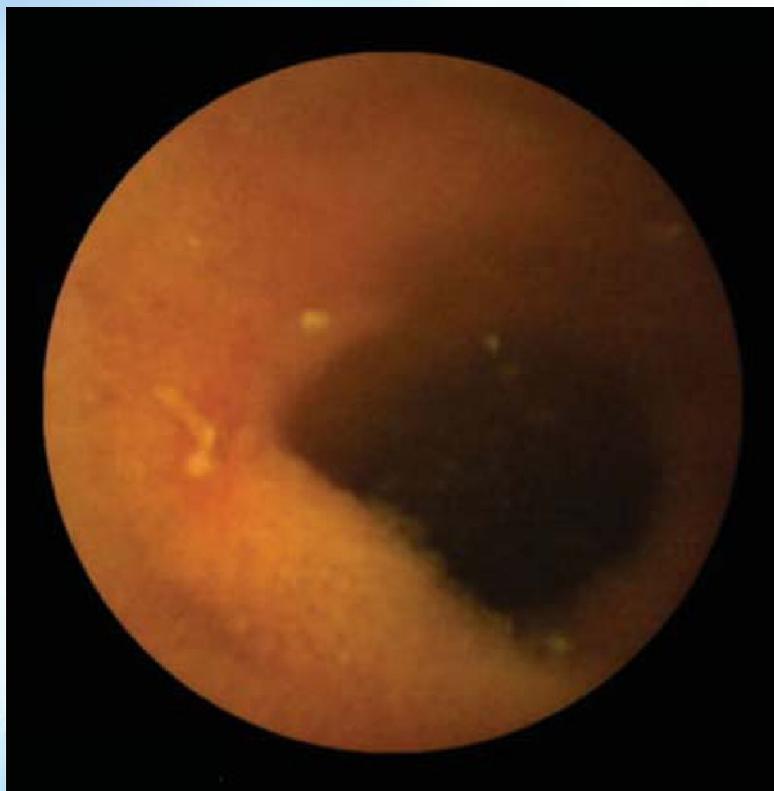
- Исследования с помощью капсульной эндоскопии свидетельствуют, что при использовании НПВП повреждения тонкой кишки выявляются у 50% больных
- Следовательно, использование ИПП для профилактики НПВП индуцированных гастропатий неэффективно по отношению к НПВП индуцированным энтеропатиям



Wallace JL, Syer S, Denou E. et al. Proton pump inhibitors exacerbate nsaid-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141:1314–22.

а. До лечения ИПП б. После терапии ИПП

# Совместное применение НДА и ИПП

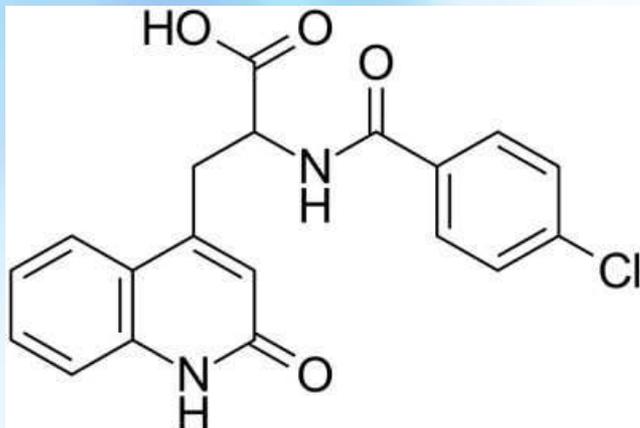


**Повреждения тонкого кишечника (большая эрозия и язва) после приема НДА в капсулах (100 мг) + рабепразол в течение 7 дней здоровыми добровольцами (Шиотани 2010)**

# Простагландины

- Антисекреторное действие простагландинов E, A, I<sub>2</sub> реализуется через специфические простагландиновые рецепторы (EP<sub>1</sub>-EP<sub>4</sub>) и проявляется только в больших дозах, в меньших они оказывают гастропротекторный эффект, регулируя микроциркуляцию в слизистой, секрецию слизи и бикарбонатов
- Кроме того, простагландины способны потенцировать антисекреторный эффект H<sub>2</sub>-блокаторов.

# РЕБАМИПИД



**МНН:** Ребамипид — производное хинолинов. Химическое наименование — N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)аланин. Брутто-формула ребамипида — C<sub>19</sub> H<sub>15</sub> Cl N<sub>2</sub> O<sub>4</sub>.

## Фармакотерапевтическая группа

Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса.

**ПРОСТАГЛАНДИНЫ**

**Код АТС А02ВВ**





Спасибо за внимание!