

Современные подходы к лечению и профилактике желудочно-кишечных кровотечений на фоне НПВП-гастропатий и стрессовых язв



С. М. Ткач,
доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник
Украинского научно-практического
центра эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных
органов и тканей МЗ Украины

Верхнее желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) является одним из достаточно распространенных медицинских осложнений: только в европейских странах от 48 до 144 пациентов на 100 тыс. населения обращаются в стационары с признаками ЖКК (А. С. Ибадильдин и соавт., 2016). Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения (эндоскопический гемостаз, в/в применение ингибиторов протонной помпы), смертность вследствие острых ЖКК в странах Западной Европы колеблется в пределах 5–15%, а при тяжелом рецидивирующем кровотечении достигает 30–40% (А. В. Богдано-

вич и соавт., 2016). Риск неблагоприятных исходов резко возрастает при рецидиве кровотечения. Среди кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в среднем половину (по данным различных авторов, до 60–75%) составляют язвенные кровотечения (А. В. Богданович и соавт., 2016). Наряду с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, достаточно частой причиной ЖКК являются стрессовые язвы, нередко развивающиеся после оперативных вмешательств, а также эрозивно-язвенные поражения вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Средняя частота кровотечений при стрессовых язвах у больных, не получавших профилактики, по данным исследований, опубликованных в конце 1990-х годов, составляет 6%. У больных, принимающих НПВП, ЖКК наблюдаются в пять раз чаще, чем у лиц, не принимающих препараты этого класса.

Среди кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в среднем половину (по данным различных авторов, до 60–75%) составляют язвенные кровотечения.

К сожалению, несмотря на блестящие успехи в лечении пептических язв, количество кровотечений из верхних отделов ЖКТ не только не уменьшилось, но во многих странах существенно увеличилось. Многие исследователи связывают это с широким применением во всем мире аспирина и НПВП и высокой распространенностью НПВП-гастропатий, которые достаточно часто манифестируют именно ЖКК. Относительный риск развития кровотечения, перфорации и смерти вследствие НПВП-индуцированных язв, по обобщенным данным нескольких исследований, составляет соответственно 3, 6 и 7,6.

В ПОИСКЕ ОПТИМАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Основным методом лечения ЖКК вследствие НПВП-индуцированных или стрессовых язв является эндоскопический гемостаз, однако у 15–20% больных он неэффективен (О. А. Чуманевич и соавт., 2006). В многочисленных исследованиях и метаанализах, проведенных в последние годы, показано, что исходы лечения ЖКК значительно улучшаются при сочетании эндоскопических методов терапии с фармакологическими. Среди лекарственных средств оптимальные условия для прекращения процессов деструкции в язвенном кратере

Патогенез возникновения стрессовых язв гастродуоденальной зоны



создают ингибиторы протонной помпы (ИПП). Преимущества ИПП перед антисекреторными препаратами других групп обусловлены их фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами и подтверждены результатами клинических исследований и метаанализов. Патогенетической основой для применения ИПП у больных с язвенными кровотечениями является нарушение тромбообразования в условиях повышенной кислотности. Соляная кислота нарушает фор-

мирование тромбов путем ингибирования агрегации тромбоцитов и усиления их дезагрегации, а также ускоряет тромболизис за счет кислотостимулированного пепсинового механизма. Ингибирование секреции кислоты облегчает образование тромбов и угнетает фибринолиз. Таким образом, быстрое и сильное угнетение продукции соляной кислоты и пепсина является необходимым условием для остановки кровотечения. Более того, для профилактики раннего рецидива критиче-

ски важно длительное поддержание внутрижелудочного pH на уровне не ниже 6,0. Единственным практически возможным способом достижения этого является внутривенная инфузия ИПП (табл. 1). Антисекреторные средства других фармакологических групп, включая антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов, не позволяют достичь этой цели.

Быстрое и сильное угнетение продукции соляной кислоты и пепсина является необходимым условием для остановки кровотечения.

ПРЕИМУЩЕСТВА

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ИПП

Парентеральные ИПП не только намного более эффективны в плане угнетения кислотности, блокируя и стимулированную, и базальную секрецию, но и оказывают гораздо более продолжительный эффект. В процессе парентерального применения ИПП не развивается толерантности. Так, однократная инъекция 80 мг пантопразола почти полностью устраняет кислотную секрецию за 30 минут, а эффект продолжается в среднем 14 часов (С. А. Курилович и соавт., 2008). Для того чтобы поддерживать ахлоргидрию, что обязательно требуется для профилактики рецидива ЖКК после его первичной остановки, необходимы повторные инъекции. В качестве альтернативного метода для поддержания ахлоргидрии можно использовать постоянное в/в ведение ИПП в дозе 8 мг/час.

Положения практического руководства Американской коллегии гастроэнтерологов «Лечение пациентов с язвенным кровотечением», 2012

Перед проведением эндоскопии	Внутривенное введение ИПП (болюс 80 мг с последующей инфузией из расчета 8 мг/ч) может быть рекомендовано пациентам с высоким риском обнаружения эндоскопических стигм продолжающегося кровотечения, а также больным, нуждающимся в эндоскопическом лечении.
После эндоскопии	После успешного эндоскопического гемостаза в/в терапия ИПП (болюс 80 мг с последующей инфузией из расчета 8 мг/ч на протяжении 72 ч) рекомендована пациентам с язвенным дефектом и активным кровотечением, обнаруженным некровотоющим сосудом или адгезированным тромбом.

НОВЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ГРУППЫ ИПП С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

Внутривенные формы существуют у омепразола, пантопразола, эзомепразола. Пантопразол (в Украине недавно зарегистрирован новый парентеральный пантопразол под торговой маркой Улсепан компании World Medicine) является одним из наиболее эффективных и безопасных ИПП, применяемых как в инъекционной, так и в таблетированной форме. Пантопразол демонстрирует высокую эффективность в коррекции и поддержании рН внутри желудка на требуемом уровне как в эксперименте, так и в клинике.

В отличие от омепразола и эзомепразола, пантопразол обладает наиболее низким уровнем межлекарственных взаимодействий, что крайне важно для больных с ЖКК, получающих, как правило, большое число препаратов.

Так, внутривенное введение пантопразола (Улсепан) в дозе 80 мг с последующей его инфузией в течение 24 часов со скоростью 8 мг/ч позволяло поддерживать внутрижелудочный рН на уровне 4 в течение 99% 24-часового периода и выше 6 в течение 84% этого времени у 8 здоровых добровольцев. После эндоскопического гемостаза внутривенное введение пантопразола в дозе 80 мг с последующей постоянной инфузией со скоростью 8 мг/ч

в течение 3 суток у 14 пациентов с язвами желудка и/или 12-перстной кишки, осложненными кровотечением, повышало медиану внутрижелудочного рН до 6,3 (мониторинг — более 48 часов). В этом исследовании медиана относительного времени, в течение которого рН превышала 4, 5 и 6, составляла 97,5; 90,5 и 64,3% соответственно. В другом исследовании Hsu P.I. и соавт. продемонстрировали более высокую эффективность пантопразола (40 мг в/в, 2 раза в сутки) в профилактике рецидива ЖКК по сравнению с ранитидином (50 мг в/в 3 раза в сутки) у 102 больных. После эндоскопического гемостаза и применения пантопразола или ранитидина в качестве адъювантной терапии повторные эпизоды ЖКК возникли у 4 и 16% больных соответственно ($p = 0,04$). Авторы не выявили различий между группами по объему гемотрансфузий, количеству оперативных вмешательств, длительности госпитализации и летальности.

Кроме того, в отличие от омепразола и эзомепразола, пантопразол обладает наиболее низким уровнем межлекарственных взаимодействий, что крайне важно для больных с ЖКК, находящихся в отделениях интенсивной терапии и получающих, как правило, большое число препаратов. За исключением стандартных

для ИПП взаимодействий с другими препаратами, которые связаны с повышением рН желудочного сока (взаимодействие с кетоназолом, интраконазолом и дигоксином), в отношении пантопразола отмечены только единичные примеры лекарственного взаимодействия. В отличие от омепразола, пантопразол (Улсепан) не вызывает взаимодействия при одновременном введении с фенитоином, варфарином, диазепамом, R-варфарином, бета-блокаторами, теофиллином, диклофенаком, фенацетином, ацетаминофеном, кларитромицином и другими препаратами, метаболизирующимися с участием CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому при необходимости длительного сочетанного применения ИПП и этих медикаментов он рассматривается как препарат выбора. Пантопразол также не оказывает клинически значимых перекрестных реакций с НПВП, в первую очередь с диклофенаком, который является одним из наиболее часто применяющихся препаратов этой группы. Поэтому при высоком риске возникновения НПВП-гастропатий, когда требуется дополнительное превентивное назначение ИПП, или при необходимости продолжения приема диклофенака, даже в случае развития НПВП-гастропатии, дополнительным лечебным препара-

Преимущества пантопразола (Улсепана)

Высокая биодоступность и клиническая эффективность.

Устойчивое и длительное снижение желудочной секреции.

Минимальное воздействие на CYP2C19, низкая системная активность.

Нейтральность по отношению к антикоагулянтам (клопидогрелю).

Отсутствие лекарственных взаимодействий.

Оптимальная безопасность кратковременного и длительного приема.

ратом выбора также является именно пантопразол.

Пантопразол (Улсепан) также является наиболее безопасным и лучшим ИПП по переносимости. При его приеме незначительные побочные эффекты фиксируются только у 1,1% больных. Программы контроля за результатами клинического применения показали, что среди 100 000 пациентов с кислотозависимыми расстройствами, получающими пантопразол, каких-либо неблагоприятных эффектов наблюдались только у 0,77%. Очень важно и то, что фармакокинетика пантопразола существенно не отличается у молодых и пожилых людей, а именно последние являются основным контингентом пациентов, которым назначаются многочисленные препараты по поводу сопутствующей патологии. Кроме того, даже легкая и среднетяжелая дисфункция печени не влияет на фармакокинетику пантопразола, что обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта.

В отличие от других ИПП, которые обратимо связывают в протонной помпе или цистеин 813, или цистеин 321, пантопразол связывается сразу с двумя цистеинами ПП — 813 и 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связи и дли-

Пантопразол (Улсепан) также является наиболее безопасным и лучшим ИПП по переносимости. При его приеме незначительные побочные эффекты фиксируются только у 1,1% больных.

тельность ингибции протонной помпы и кислотной продукции. Поэтому если после прекращения приема других ИПП кислотность возвращается за счет прерывания химической связи с протонной помпой, то в случае с пантопразолом — за счет синтеза новых протонных помп, на который необходимо время. Поэтому и время для восстановления ингибированной секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 часов, для омепразола и рабепразола — около 30 часов, в то время как для пантопразола — примерно 46 часов. То есть пантопразол (Улсепан) обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект и является одним из наиболее эффективных и безопасных ИПП.

Таким образом, профилактика и лечение ЖКК на фоне НПВП-гастропатий или стрессо-

вых язв — одна из важных задач в лечебной практике как врача-анестезиолога-реаниматолога и хирурга, так и гастроэнтеролога и терапевта. Ведущее место при ее решении отводится антисекреторным препаратам, прежде всего — ИПП. Преимуществом представителей группы ИПП по сравнению с H₂-блокаторами является доказанная клиническая эффективность в профилактике и лечении язвенных поражений ЖКТ и ЖКК вследствие более сильного подавления секреции соляной кислоты. Группа ИПП представлена препаратами, которые различаются по фармакокинетическим показателям, лекарственным формам, пути метаболизма и спектру взаимодействий с другими лекарственными средствами. Пантопразол (Улсепан) — представитель группы ИПП с доказанной эффективностью, имеет лекарственную форму не только в виде кишечнорастворимых таблеток по 40 мг, но и форму для парентерального введения (внутривенные болюсные инъекции, капельные и длительные постоянные инфузии) и обладает самым низким потенциалом взаимодействия с другими лекарствами, что позволяет эффективно применять его у больных с ЖКК на фоне НПВП-гастропатий или стрессовых язв.

Список литературы

- А. С. Ибадильдин. <https://cyberleninka.ru/article/v/zheludочно-kishechnoe-krovotечение-sovremennye-aspekty-diagnostiki-obzor-literatury>
А. В. Богданович. <https://cyberleninka.ru/article/v/struktura-i-taktika-lecheniya-krovotечений-iz-verhnih-otdelov-zheludочно-kishechnogo-trakta>
В статье Ткача от 2015 г. источники 1, 2 и 5. <https://cyberleninka.ru/article/v/effektivnost-eradikatsii-infektsii-helicobacter-pylori-v-pervichnoy-profilaktike-npvp-gastropatii>
О. А. Чуманевич. <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=630>
С. А. Курилович. <https://cyberleninka.ru/article/v/antisekretorny-potentsial-pantoprazola-sanpraza>