

# Использование инъекционных форм кислотоподавляющих препаратов в гастроэнтерологии

П. Л. Щербаков, доктор медицинских наук, профессор

О. М. Михеева, кандидат медицинских наук

О. С. Васнев, кандидат медицинских наук

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

**Ж**елудок выполняет в организме человека многообразные функции. Он обеспечивает не только физическую и химическую обработку пищи, но и принимает участие в межклеточном обмене, гемопоэзе (выделяет внутренний фактор Кастла, только при наличии которого возможно всасывание витамина  $B_{12}$ ), поддержании водно-электролитного и кислотно-основного баланса.

Слизистая оболочка желудка уникальна: ее железы вырабатывают 2–3 л желудочного сока в сутки. Важнейшими его компонентами являются пепсиноген, вырабатываемый главными клетками, и соляная кислота (НСI), секретируемая обкладочными (париетальными) клетками тела и дна желудка. Экзокринным секретом кардиального и пилорического отделов является слизь (муцин). Желудочный сок, выделение которого стимулировано пищей, изотоничен крови, обладает сильнокислой реакцией (рН 0,8–1,5), содержит, как уже было сказано, внутренний фактор, а также гастрин, ацетилхолин, гистамин, простагландины, липазу, катионы натрия, калия, магния и анионы —  $\text{HPO}_4^{2-}$  и  $\text{SO}_4^{2-}$ . В связи с этим резекция желудка и гастрэктомия являются калечащими операциями и их количество во всем мире резко уменьшается. Реакция внутренней среды обкладочных клеток такая же, как и в других клетках, — рН 7,2, тогда как реакция в их секреторных каналах резко кислая — рН 1,0. Содержание в желудочном соке ионов водорода и хлора составляет 150 ммоль/л, в плазме же уровень ионов водорода равен 0,00004 ммоль/л, а хлора — 105 ммоль/л. Таким образом, по обе стороны обкладочных клеток создается градиент концентрации  $\text{H}^+$ , составляющий примерно 1:1000000. В создании градиента концентрации  $\text{H}^+$  принимает активное участие  $\text{K}^+$ -зависимая АТФ-аза (протонная помпа). Из неактивного предшественника пепсиногена НСI «запускает» образование пепсина, обладающего высокой пищеварительной активностью. Можно представить, что было бы, если желудок не имел бы защитных механизмов от повреждающего действия НСI и пепсина [1]. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) являются наиболее грозным осложнением воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. По статистике, количество экстренных госпитализаций, причиной которых являются кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), постоянно увеличивается [2].

Так, например, в развитых странах Европы еще в конце XX века распространенность кровотечений из верхних отделов ЖКТ составляет 170 случаев на 10 тыс. взрослого населения в год [3], а в США ЖКК становятся причиной госпитализации более 300 тыс. пациентов ежегодно [4]. Многими исследователями в разные времена было отмечено, что хронические заболевания верхних отделов пищеварительного тракта в большинстве случаев тесно взаимосвязаны с продукцией соляной кислоты в желудке. При развитии хронических воспалительных заболеваний органов пищеварения в той или иной степени страдает механизм кислотообразования. В то же время изменение продукции соляной кислоты в желудке может служить пусковым моментом в развитии различных патологических изменений органов ЖКТ. Еще в 1910 г. Шварц выдвинул постулат «Нет кислоты — нет язвы». Причиной развития ЖКК являются кислотозависимые заболевания, к которым относятся язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и ее осложнения, а также более редкие заболевания, характеризующиеся избыточным образованием соляной кислоты в желудке (синдром Золлингера—Эллисона, гиперпаратиреоз и идиопатическая гиперкальциемия, системный мастоцитоз и другие). В последние годы отмечается увеличение осложненных форм заболевания, кровотечений и перфораций [3, 5, 6]. Язвенные кровотечения создают большую социальную, экономическую и клиническую проблему. Кровотечения наблюдаются примерно с одинаковой частотой у пациентов в различных социальных группах независимо от экономического и социального благополучия страны [7]. Экономические затраты на лечение язвенных кровотечений значительно превышают показатели лечения неосложненных форм заболевания. Это связано с использованием лечебных эндоскопических методов гемостаза, доступных только высококвалифицированным специалистам, включением в лечение препаратов крови, увеличением сроков госпитализации и повышением стоимости лечения [3]. Основной проблемой лечения кровотечений, протекающих на фоне кислотозависимых заболеваний, является проведение адекватной кислотоснижающей терапии современными антисекреторными препаратами. Гемостатический эффект антисекреторных препаратов при кислотозависимых заболеваниях обусловлен устранением факторов кислотно-пептической агрессии в желудке, которые ➤

способствуют лизису тромба или прогрессированию некробиотических процессов в язве. При этом оптимальными значениями, предупреждающими рецидив кровотечения, являются показатели рН выше 4 ед. не менее 80% времени суток. Помимо этого, важное значение имеет время начала действия препарата, зависящее от формы его применения. Поэтому рациональным считается использование инъекционных форм препаратов, отвечающих всем требованиям по профилактике рецидивов ЖКК [5, 8]. Подавлению кислотопродуцирующей функции желудка, как одному из наиболее важных факторов в лечении и профилактике ЖКК, посвящено большое количество научных исследований. В исследованиях *in vitro* было показано, что воздействие соляной кислоты ухудшает формирование тромбов. Она ингибирует агрегацию тромбоцитов и вызывает их дезагрегацию, а также ускоряет лизис тромба путем преимущественно кислотостимулированного пепсинового механизма [9, 10]. Таким образом, кислотобразование в желудке является препятствием тромбообразования либо путем непосредственного взаимодействия кислоты с коагуляционным каскадом, либо дестабилизируя образующийся тромб путем активации пепсиногена. Подавление кислотобразования может улучшать антифибринолиз [11]. Поэтому в последние годы в качестве обязательного компонента лечения острых гастродуоденальных кровотечений (ГДК) рассматривается также быстрое и мощное угнетение выработки кислоты и пепсина, а конкретно — повышение интрагастрального рН до уровня 6,0. С этой целью уже достаточно долгое время (около 20 лет) «золотым стандартом» лечения этих состояний являлись  $H_2$ -блокаторы гистаминовых рецепторов. Г. Дэйл, впервые синтезировавший эти соединения в 1988 году, стал Лауреатом Нобелевской премии. Открытие и широкое использование  $H_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов позволило значительно сократить количество осложненных ЖКК. Однако в настоящее время они ушли на второй план. К основным факторам, ограничивающим клиническое применение  $H_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов, в настоящее время относят недостаточный и непродолжительный антисекреторный эффект, торможение в основном базальной и ночной секреции, резистентность к лечению у 15–20% популяции, быстрое развитие толерантности и утрату антисекреторного эффекта, достаточно высокий уровень побочных эффектов при длительном применении [12, 13]. Проведенный метаанализ применения  $H_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов продемонстрировал их недостаточную эффективность при острых ГДК. Большое проспективное Британское исследование, включившее более чем 1000 пациентов, с использованием внутривенного фамотидина (болюсно и в виде инфузий) не показало достоверных различий по сравнению с плацебо в отношении возникновения повторных ГДК, необходимости срочной операции и уровня смертности [14]. Еще один недавно проведенный метаанализ подтвердил частичный эффект  $H_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов только при кровоточащей язве желудка [15].  $H_2$ -блокаторы рецепторов гистамина не утратили полностью своей актуальности и продолжают использоваться при самых разных состояниях, связанных с избыточным кислотобразованием [16, 17].

Среди всех существующих в настоящее время лекарственных средств наиболее оптимальные условия для прекращения процессов деструкции в язвенном кратере создают ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эффективность

и преимущества омепразола и других ИПП перед блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов была доказана при анализе данных сотен тысяч пациентов в результате контролируемых, рандомизированных исследований. В отличие от  $H_2$ -блокаторов рецепторов гистамина продолжительность действия ИПП превышает 15 часов [18, 19].

Первым высокоспецифичным препаратом, блокирующим  $H^+/K^+$ -АТФазу путем окисления сульфгидрильных групп некоторых аминокислот ее альфа-субъединицы, стал омепразол. Однократная доза омепразола в 20 мг ингибирует желудочную секрецию в течение 24 часов, незначительно уменьшая объем желудочного сока, секрецию пепсина и внутреннего фактора Кастла, существенно не влияя на моторную функцию желудка. По силе кислотоингибирующего эффекта омепразол превосходит  $H_2$ -блокатор циметидин в 2–10 раз (в зависимости от пути введения). В непосредственном сравнительном исследовании с циметидином (300 мг болюсно и 1200 мг в сутки в виде постоянной инфузии в течение трех дней, затем 400 мг в сутки перорально в течение двух месяцев) омепразол (40 мг болюсно и 160 мг в сутки в виде постоянной инфузии в течение трех дней, затем 20 мг в сутки перорально в течение двух месяцев) позволял длительное поддерживать внутрижелудочный рН на уровне выше 6,0 у больных, получивших эндоскопическое лечение ( $84,4\% \pm 22,9\%$  против  $53,5\% \pm 32,3\%$ ,  $p < 0,001$ ), и достоверно снижал по сравнению с  $H_2$ -блокатором количество эпизодов повторных язвенных кровотечений (4% против 24%,  $p = 0,004$ ) [20, 21].

На протяжении последующих 10 лет последовательно в клиническую практику были внедрены другие ИПП, обладающие улучшенными свойствами и еще большей безопасностью, — лансопризол (Такеда), пантопризол (Бик Гульден), рабепризол (Янссен-Силаг), эзомепризол (АстраЗенка). Двадцатилетний опыт клинического применения ИПП показал, что они являются наиболее эффективными и безопасными средствами для лечения пептических язв, рефлюкс-эзофагитов, синдрома Золлингера–Эллисона и других гиперсекреторных состояний [19]. ЖКК являются основным показанием для парентерального применения ИПП. Клинические последствия продолжающегося кровотечения заключаются в угрозе жизни и требуют немедленного проведения интенсивной терапии. Обязательная лечебная программа при остром ГДК традиционно включает: поддержание гемодинамической стабильности путем восполнения объема циркулирующей крови (ОЦК), проведение гемостатической терапии, непосредственное воздействие на источник кровотечения во время эндоскопии (диатермокоагуляция, лазер, обкалывание Адреналином и другие) [17].

Парентеральные ИПП намного эффективнее в плане угнетения кислотности, блокируют и стимулированную, и базальную секрецию, а также оказывают гораздо более продолжительный эффект [22]. При парентеральном применении ИПП не развивается толерантность [23]. Однократная инъекция 80 мг омепразола или пантопризола почти полностью устраняет кислотную секрецию за 30 минут, а эффект продолжается в среднем 16 часов. Для того чтобы поддерживать ахлоргидрию, что обязательно для профилактики в качестве альтернативного метода, можно использовать постоянное внутривенное введение ИПП в дозе 8 мг/ч.

Метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований показал, что эффективность ИПП в лечении язвенных ГДК достоверно превышает таковую у  $H_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов. Так, пер- ➔

систенция или повторное кровотечение наблюдались в 7% и 13% случаев соответственно. Разница в эффективности была еще более существенной у больных с высоким риском кровотечения (Форрест I и IIa): 13% и 35%; а также у больных, которым не проводилась эндоскопическая терапия: 4% и 12% соответственно [24]. В 2000–2002 гг. в Канаде было проведено расширенное исследование по лечению острых ГДК, включившее 1869 больных. Около 1300 из них получали внутривенно ИПП (83 + 70 мг в день), остальные —  $H_2$ -блокаторы гистаминовых рецепторов (52 + 98 мг в день). У 56% больных ГДК прекратилось спонтанно, у остальных — в 89% случаев — потребовало эндоскопического лечения, в 5,3% — операции [25].

В отечественном исследовании, включившем более 1700 больных с ЖКК, было наглядно показано преимущество использования инфузионных форм ИПП при кровотечениях различной интенсивности у больных, независимо от возраста, по сравнению с  $H_2$ -блокаторами гистаминовых рецепторов [26].

Инъекционные формы ИПП, по сравнению с другими препаратами антисекреторного действия, показали не только значительное превосходство в клиническом плане, но и значительную экономическую выгоду при их применении. Так, Гонконгскими учеными было обследовано более 200 больных с ЖКК, получавших омепразол (80 мг в/в болюсно с последующей инфузией по 8 мг/час на протяжении 72 часов) или плацебо: для предупреждения эпизода повторного кровотечения после первичного эндоскопического гемостаза требовалось 3688 долларов в группе омепразола и 4743 доллара в группе плацебо [25]. Несмотря на это, все же стоимость инъекционных форм оригинальных препаратов достаточно высока. С недавнего времени, на фармацевтическом рынке стали появляться генерические формы инъекционных ИПП, не уступающие оригиналу по качеству, но существенно ниже по стоимости. Использование таких лекарственных форм позволяет значительно шире использовать внутривенные ИПП уже не только в острый период, на фоне состоявшегося ЖКК, но и в качестве профилактики скорейшей реабилитации пациентов. Так, в ЦНИИ гастроэнтерологии г. Москвы в 2007–2008 гг. под наблюдением находилось 168 больных, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, 76 из них внутривенно вводили ИПП, а 30 из 76 — Улкозол®. Остальные пациенты получали фамотидин. Показаниями для назначения им инъекционных форм препаратов явилось наличие язв больших размеров, с аррозированными сосудами, эпизоды ЖКК, варикозно-расширенные вены с угрозой кровотечения. Результаты данного исследования полностью совпали с проведенными ранее сравнительными исследованиями инъекционных форм эзомепразола и фамотидина [26], что полностью подтвердило высокую клиническую эффективность инъекционных ИПП при лечении и профилактике кислотозависимых заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта с угрозой ЖКК. При анализе фармакоэкономических характеристик использованных нами схем оказалось, что применение Улкозола®, как впрочем и других ИПП в инъекционной форме, несколько дешевле использования блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов в аналогичных схемах. Это объясняется не столько стоимостью самого препарата, хотя является основным составляющим проводимой терапии, сколько эффективностью наступления клинического эффекта, практически предотвращающего

## УЛКОЗОЛ® 40

ОМЕПРАЗОЛ

омепразол 40 мг во флаконе в комплекте с растворителем в ампуле по 10 мл

Регистрационное удостоверение: ЛСР-001960/07 от 07.08.2007

- Лечение острых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, не связанных с варикозным расширением вен пищевода
- Профилактика попадания кислого содержимого желудка в дыхательные пути во время общей анестезии



**РЕЗУЛЬТАТ**  
в надежных руках

**Bago**

Этика на службе здоровья  
www.bago.ru

Реклама

рецидивирование болезни при использовании схем с ИПП по сравнению с другими группами кислотоподавляющих препаратов, а тем самым снижением затрат на дополнительную госпитализацию (или продление настоящей), обследование и назначение терапии.

Приведем один клинический пример:

Больной С., 71 год. Поступил в отделение с диагнозом: язвенная болезнь желудка, хроническое рецидивирующее течение, в ст. обострения. Желудочное кровотечение. Стеатоз печени, хронический панкреатит, постгеморрагическая железодефицитная анемия, гипертоническая болезнь 2 ст. Жалобы на слабость, головокружение, одышку и сердцебиение при незначительной нагрузке.

Из анамнеза заболевания известно, что за 4 дня до госпитализации отмечались слабость, дегтеобразный стул. К врачу не обращался, не обследовался, не лечился.

При поступлении была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при которой в желудке определялось большое количество содержимого темно-коричневого цвета. Дно язвы заполнено грязно-бурым содержимым. В верхней трети тела желудка обнаружена округлая язва с ровными краями, диаметром до 2,5 см, глубиной 0,2 см, множественные эрозии в теле и антральном отделе желудка размером до 0,3 см.

В анализе крови Нв 6,4–7,2, СОЭ 35 мм в час.

Проводилась консервативная гемостатическая терапия, назначен омепразол (Улкозол®) 40 мг 2 раза в день в/в в течение 5 дней.

ЭГДС через 1 день после поступления — острая язва тела желудка — с признаками состоявшегося кровотечения, умеренная положительная динамика, эрозии в теле и антральном отделе желудка.

При контрольной ЭГДС через 14 дней — рубец красного цвета на месте бывшей язвы тела желудка, хронический гастрит.

Больной выписан под наблюдение по месту жительства.

Приведенный клинический случай является одним из многих и, может быть, даже не самым выдающимся примером эффективного использования инъекционных форм ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний, осложнившихся ЖКК, однако на его примере можно судить о том, что антисекреторная терапия в профилактике рецидивов язвенных кровотечений занимает одно из ключевых мест. Препаратами выбора являются инъекционные формы блокаторов протонного насоса в дозах, превышающих среднетерапевтические. ■

#### Литература

1. Гельфанд Б. Р., Мартынов А. Н., Гурьянов В. А., Шипилова О. С. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // *Consilium medicum*, 2003. Том 05/№ 8.
2. Сацукевич В. Н., Сацукевич Д. В. Острые желудочно-кишечные кровотечения из хронических гастродуоденальных язв // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2000. № 2.
3. Blatchford O., Davidson L. A., Murray W. R., Blatchford M., Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study // *BMJ*. 1997; 315: 510–4.
4. Hussain H., Lapin S., Cappell M. S. Clinical scoring systems for determining the prognosis of gastrointestinal bleeding // *Gastroenterol Clin N Am*. 2000; 29:445–464.
5. Шапошников А. В. Язвенная болезнь. Статистические наблюдения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (Материалы Тринадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели 22–24 октября 2007 г., г. Москва). № 5. 2007: 39.
6. Barkun Alan, MD, MSc; Marc Bardou, MD, PhD; and John K. Marshall, MD. Managing Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding // *Annals of Medicine*, 2003 Nov 18; Vol. 139, 10; 843–857.
7. Jiraneck G. C., Kozarek R. A. A cost-effective approach to the patient with peptic ulcer bleeding // *Surg Clin North Am*. 1996; 76: 83–103.
8. Лопатина И. В. Профилактика рецидивов и возможности консервативного лечения кровотечений из дуоденальной язвы. Дисс. к.м.н. 1999 г. Москва. 112 стр.
9. Ткач С. М. Перспективы парентерального применения ингибиторов протонной помпы в клинической практике, *Здоровье Украины*, № 80, октябрь 2003 года. С. 3–8.
10. Green F. W., Kaplan M. M., Curtis L. E. et al: Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: A possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage // *Gastroenterology*. 1978; 74: 38–43.
11. Fennerty M. B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for therapeutic benefits of acid suppression // *Crit Care Med*. 2002; 30: S351–S355.
12. Modlin I. M., Sachs G. Acid Related Disease: Biology and Treatment: Section 2. The Regulation of Gastric Acid Secretion. Konstanz, Germany, Schnetztor Verlag, 1998.
13. Wolfe M. M., Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome // *Gastroenterology* 2000; 118: S9–S31.
14. Walt R. P., Cottrell J., Mann S. G. et al: Continuous intravenous famotidine for hemorrhage from peptic ulcer // *Lancet* 1992; 340: 1058–1062.
15. Levine J. et al. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H<sub>2</sub>-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer // *Alim. Pharmacol. Ther.* 2002, 16: 137–142.
16. Collins R., Langman M. Treatment with histamine H<sub>2</sub> antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage: Implications of randomized trials / *N Engl J Med*. 1985; 313: 660–666.
17. Younes Z. Medical therapies for bleeding peptic ulcer // *Resident Reporter* 1999; 4: 52–56.
18. Khuroo M. S., Yattoo G. N., Javid G. et al: A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer // *N Engl J Med*. 1997; 336: 1054–1058.
19. York M. R. Proton pump inhibitors: An overview // *Resident Reporter* 1999; 4: 15–20.
20. Lin H. J., Lo W. C., Lee F. Y., Perng C. L., Tseng G. Y. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy // *Arch Intern Med*. 1998 Jan 12; 158 (1): 54–8.
21. Ушкалова Е. А. Внутривенные ингибиторы протонной помпы в лечении кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // *Трудный пациент*. 2005. № 10–11, с. 13–20.
22. Gisbert J. P., Gonzalez L., Calvet X. et al. Proton pump inhibitors versus Y2-antagonists: A meta-analysis of its efficacy on bleeding peptic ulcer [abstract] // *Gastroenterology*. 2001; 120: A247.
23. Hasselgren G., Lind T., Lundell L. et al: Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding: Results of a placebo-controlled multicenter study // *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32: 328–333.
24. Sharma V. K., Leontiadis G. I., Howden C. W. Intravenous proton pump inhibitors for peptic ulcer hemorrhage: meta-analysis of randomised controlled trials allowing endoscopic treatment // *Gastroenterology*. 2001; 120: A248.
25. Sharma V. K., Howden C. W. High dose IV PPI is less costly than standard medical management for preventing acute recurrence of peptic ulcer hemorrhage after endoscopic therapy — a cost-minimization analysis // *Gastroenterology*. 2001; 120: A251.
26. Калмыкова Е. А., Луцкин И. Г. и др. Инъекционные формы блокаторов желудочной секреции в профилактике рецидивов язвенных кровотечений // *РМЖ*. 2007, т. 15, № 29. № 211.