

# Опыт применения парентеральных ингибиторов протонной помпы при эрозивно-геморрагических гастропатиях, обусловленных приемом ацелитсалициловой кислоты

Изатуллаев Е.А., Макеева Н.М., Раисова А.М., Шигаева А.М.  
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

Важнейшими нежелательными эффектами, связанными с применением ацетилсалициловой кислоты /АСК/, являются эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки /СО/ желудка и/или 12-перстной кишки, которые относят к НПВП-гастропатиям. Широкое применение нестероидных противовоспалительных препаратов /НПВП/ и АСК по различным показаниям привело к тому, что НПВП-гастропатии нередко встречаются в популяции и приобрели значение не только медицинской, но и социальной проблемы. Известно, что более чем у половины больных, принимающих НПВП и АСК, отмечаются желудочно-кишечные кровотечения /ЖКК/ (Singh G., Rosen Ramey D., 1997). Наиболее опасно возникновение активных желудочных кровотечений, угрожающих жизни, которые наблюдаются у 1–2% больных.

Целью недавно проведенного исследования (Taha A.S., Angerson W.J. et al., 2005) была оценка вероятности того, что частота развития ЖКК у пациентов, получающих АСК, снизилась по сравнению с НПВП. Однако на основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что частота развития желудочно-кишечных кровотечений /ЖКК/ при приеме АСК в настоящее время стабильно растет. Таким образом, применение АСК, также как и НПВП, остается наиболее частой причиной возникновения ЖКК.

Проведенный нами ретроспективный анализ показал, что желудочно-кишечные кровотечения при НПВП-гастропатиях могут возникать в различные сроки от начала приема НПВП/АСК, даже при приеме сравнительно небольших доз этих препаратов. По литературным данным наибольший риск вероятности возникновения желудочно-кишечных кровотечений отмечается в первые месяцы приема НПВП/АСК (Chan F.K.L. et al., 1997). Kaufman D.W. et al., (1993) отмечают, что длительный и систематический прием НПВП/АСК практически неизбежно приводит к возникновению эрозивно-геморрагического гастрита, не имеющего четкой клинической очерченности.

С целью устранения поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом НПВП/АСК, а также для профилактики их возникновения наиболее предпочтительны синтетические аналоги простагландина  $E_2$  и ингибиторы протонной помпы /ИПП/. По полученным нами данным ингибиторы протонной помпы имеют преимущество перед мизопростолом, выражающееся в более быстром купировании боли и/или изжоги, а также в лучшей их переносимости. Следует также отметить, что у части больных, принимающих мизопростол, на фоне лечения может отмечаться возникновение диареи или чувства жжения за грудиной и в эпигастральной области.

Chan F.K.L. et al. (1997) полагают, что у больных, принимающих НПВП, наличие *Hr*-инфекции значительно повышает риск возникновения осложнений НПВП-гастропатии, выражающийся прежде всего в появлении желудочно-кишечных кровотечений. Следовательно, больных, получающих НПВП/АСК, необходимо обследовать на наличие *Hr*-инфекции и в случаях ее обнаружения следует назначать стандартные схемы эрадикационной терапии.

Массивные язвенные желудочные кровотечения, связанные с приемом НПВП и АСК, останавливаются методами лечебной эндоскопии.

Однако при множественных эрозивно-геморрагических повреждениях, обусловленных приемом НПВП и АСК, и не сопровождающихся активным ЖКК, более предпочтительными выглядят меры, направленные на максимально быстрое повышение рН желудка, т.к. заживление эрозий и язв при устранении агрессивного влияния соляной кислоты, также как и организация тромбов, напрямую зависят от уровня рН.

Необходимо помнить, что при значениях рН желудка ниже 5,0 наблюдается лизирование тромбов вследствие комбинированного влияния трипсина и соляной кислоты, следовательно, для агрегации тромбоцитов оптимальные значения рН желудка должны быть выше 5,0-6,0.

Отсюда вытекает, что антисекреторные препараты, прежде всего ИПП, потенциально способны не только остановить кровотечения, обусловленные эрозивно-геморрагическими изменениями СО желудка, но и предупредить их повторное возникновение.

Кроме того, при ЖКК существенную роль играет не только степень снижения кислотности желудочного сока, но и скорость реализации применяемого антисекреторного препарата. В связи с этим при возникновении ЖКК, обусловленных приемом НПВП до последнего времени предпочтение отдавалось парентерально применяемым блокаторам  $H_2$ -рецепторов гистамина. Появление парентеральных форм ИПП позволило по новому взглянуть на решение данной проблемы.

## Цель исследования

Изучение эффективности внутривенного введения омепразола в целях заживления эрозивно-геморрагических повреждений СО желудка, обусловленных приемом НПВП (на примере приема АСК), а также предупреждения возникновения повторных желудочных кровотечений.

## Дизайн исследования

Данное исследование проведено сравнительным методом у больных с эрозивно-геморрагическими повреждениями СОЖ путем эндоскопической оценки состояния СО желудка через 72 часа после внутривенного введения омепразола из расчета 80 мг/сутки (1-я группа), или внутривенного введения фамотидина из расчета 40 мг/сутки (2-я группа), или только отказом от приема АСК.

## Пациенты

Исследования проведены на 45 пациентах с диагнозом ИБС, получавших в целях профилактики инфаркта миокарда по назначению кардиолога по 50 и 100 мг ацетилсалициловой кислоты в сутки, обратившимся с жалобами на болевые ощущения в эпигастральной области и/или диспептические жалобы. У всех этих пациентов эндоскопически установлены признаки незначительного желудочного

кровотечения, обусловленного эрозивно-геморрагическими повреждениями желудка. Больные с массивными желудочными кровотечениями, установленными при проведении фиброгастроскопии /ФГС/, из исследования исключены, т.к. они были направлены или переведены в хирургические отделения в целях эндоскопической остановки кровотечения и решения вопроса о хирургическом лечении.

В целях эндоскопической оценки тяжести повреждений СО желудка приемом НПВП и АСК использована модифицированная шкала - Lanza score (Lanza F.L., 1984).

0 – отсутствие эрозий;

1- единичные эрозии и геморрагии;

2 – от 2 до 10 эрозий или подслизистых геморрагий;

3 – более 10 эрозий или подслизистых геморрагий;

4 – язвы – глубокие повреждения СО желудка более 5 мм в диаметре.

Из взятых в исследование пациентов у 16 определено от 2 до 10 эрозий и подслизистых геморрагий (2-я степень по шкале Lanza), у 29 пациентов - 3 степень по шкале Lanza (более 10 эрозий и подслизистых геморрагий). Интересно отметить, что пациентов, принимавших АСК и имеющих единичные эрозии и геморрагии, соответствующих 1-й степени шкалы Lanza, не установлено.

Кроме того, при первом эндоскопическом обследовании определялось наличие или отсутствие *Helicobacter pylori* /Hr/ путем взятия биоптатов (из антрума и из тела желудка) и немедленного проведения быстрого уреазного теста (Orion diagnostics, Finland) в течение 20 минут + 3 часа, кроме того, 2 биоптата (тело и антрум) подвергались дальнейшему гистологическому исследованию с окраской гематоксилин-эозином для морфологического определения выраженности гастрита.

Установлено, что у 29 пациентов обнаруживался Hr в СО антрального отдела желудка, из них в 13-х случаях – в СО тела и антрального отдела. Причем у всех этих пациентов определена 3-я степень поражения желудка по шкале Ланза.

Для характеристики морфологической выраженности гастрита применялась балльная шкала оценки в соответствии с модифицированной Сиднейской системой (Хьюстонский пересмотр, 1996 - Dixon F.M., Genta R.M., Yardley J.H., et al., 1996) по следующим параметрам: наличие Hr, активность воспаления, лимфоплазмозитарная инфильтрация, атрофия и кишечная метаплазия. При этом баллы по каждому параметру суммировались по нижеприведенной шкале:

0 – отсутствие

1 – минимальная степень

2 – слабая степень

3 – умеренная степень

4 – тяжелая степень

Установлено, что при наличии Hr у пациентов в сумме набиралось не менее 12 баллов, а у Hr-негативных пациентов сумма баллов выраженности гастрита не превышала 10 баллов.

## Методика

Пациенты, у которых эндоскопически были установлены эрозивно-геморрагические повреждения СО желудка, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты, методом случайной выборки были разделены на 3 группы: пациенты 1-й группы (15 человек) получали внутривенно омега-3 из расчета 80 мг в сутки на протяжении 3-х суток (72 часов).

Пациенты 2-й группы (также 15 человек) получали фамотидин внутривенно из расчета 40 мг/сутки (20 мг каждые 12 часов) также на протяжении 72 часов. На протяжении первых 7 дней пациенты не получали АСК.

В 3-й группе, также включавшей 15 пациентов, анти-

секреторные препараты первые 3 суток не назначались.

Во всех группах на 7 дней был отменен прием АСК.

Пациенты всех исследуемых групп, начиная с 4-го дня – на протяжении 4-х недель получали омега-3 перорально из расчета 40 мг в сутки.

Повторная эндоскопия проводилась через 3, 7 и 30 дней. Взятые в исследование пациенты не нуждались в хирургическом пособии, находились на амбулаторном и, при необходимости, стационарном лечении в терапевтическом (гастроэнтерологическом) отделении на протяжении 7-ми дней. Дальнейшее наблюдение проводилось в амбулаторных условиях. При отсутствии эрозивно-геморрагических изменений СО желудка больные с 8-го дня вновь принимали ацетилсалициловую кислоту из расчета 50 мг/сутки.

Установлено, что внутривенное введение ИПП (омега-3) приводило к полному исчезновению эрозий и геморрагий в течение 3-х дней у всех 15 пациентов. Через 7 дней в 1-й группе, получавших парентерально в течение 3-х дней омега-3, появления эрозий и геморрагий не наблюдалось у всех 15 пациентов.

Во 2-й группе пациентов, получавших фамотидин, на 4-й день наблюдалось уменьшение выраженности эрозивно-геморрагического гастрита, но полное исчезновение эрозий и геморрагий имело место лишь на 8-й день и установлено у 5 человек из 6-ти, имевших 2-ю степень по шкале Ланза, а в остальных 10 случаях наблюдалось уменьшение степени эрозивно-геморрагических повреждений с 3-й до 1-й (2 человека) и с 3-й до 2-й и 1-й (7 человек).

В этой группе пациентов, получавших в течение 7-ми дней фамотидин, наличие эрозий и геморрагий на 8-й день установлено у 10 человек, при этом во всех случаях степень повреждения была незначительной (1-я степень).

Таблица 1. Базовые характеристики 30 пациентов, включенных в исследование

| Характеристики                             | 1-я гр. | 2-я гр. | 3-гр. |
|--|---------|---------|-------|
| Возраст (среднее значение)                 | 54      | 57      | 53    |
| Женщины                                    | 5       | 6       | 6     |
| Средний вес (кг)                           | 77      | 75      | 74    |
| Заболевания, потребовавшие назначения АСК: |         |         |       |
| ИБС  | 15      | 15      | 15    |
| Проявления желудочной дисфункции:          |         |         |       |
| Боль                                       | 3       | 2       | 3     |
| Диспепсия                                  | 12      | 13      | 12    |
| Боль+диспепсия                             | 12      | 13      | 13    |
| Мелена                                     | -       | -       | -     |
| Рвота кофейной гущей                       | -       | -       | -     |
| ЖДА  | -       | -       | -     |
| Шкала Lanza:                               |         |         |       |
| 2-я степень                                | 5       | 6       | 5     |
| 3-я степень                                | 10      | 9       | 10    |
| Обнаружение НР                             | 10      | 10      | 9     |

Отмена приема АСК без назначения антисекреторных препаратов (3-я группа) приводила на 4-й день к уменьшению степени эрозивно-геморрагических повреждений СО желудка у 5-ти пациентов: с 3-й до 2-й (3 человека) и с 3-й до 1-й – (2 человека), тогда как у всех других пациентов данной группы не отмечено существенных изменений СО желудка при отмене приема АСК. В этой группе установлено полное исчезновение эрозий и геморрагий только у 6-ти пациентов и только на 8-й день, т.е. после начала перорального приема омега-3. Во всех других случаях (9 человек) пероральное назначение омега-3 способство-

вало снижению выраженности эрозивно-геморрагического гастрита - отмечалось уменьшение повреждений СО желудка (1-я степень – 6 человек, 2-я степень – 3 человека). Следует отметить, что все пациенты данной группы с сохранившимися повреждениями СО желудка были Нр-позитивными.

С 8-го дня всем пациентам (31 человек), не имевшим эрозивно-геморрагических изменений была вновь назначена терапия АСК (препарат «Кардиомагнил») с пероральным приемом омепразола (20 мг/сутки).

14-ти Нр-позитивным пациентам, имевшим эрозивно-геморрагические повреждения СО желудка была назначена эрадикационная терапия (омепразол 40 мг/сутки, амоксициллин 2000 мг/сутки и кларитромицин 1000 мг/сутки) на протяжении 7-дней. Всем этим пациентам после завершения эрадикационной терапии проведена повторная ФГС. Установлено, что по завершении курса эрадикационной терапии ни у одного из 14 пациентов не установлено эрозивно-геморрагических повреждений СО желудка. В связи с чем данным пациентам был назначен прием АСК («Кардиомагнил») и омепразола («Омез») из расчета 20 мг/сутки.

Через 20 дней приема АСК и омепразола всем пациентам вновь проведено эндоскопическое исследование желудка. Установлено, что прием АСК в сочетании с омепразолом предупреждал возникновение эрозивно-геморрагических повреждений СО желудка у пациентов, не инфицированных Нр, тогда как у 12 больных, имевших Нр-ассоциированный гастрит, независимо от назначения омепразола прием АСК в виде препарата «Кардиомагнил» приводил к возникновению эрозивно-геморрагических повреждений СО – в 7- случаях в виде единичных эрозий и геморрагий (1-я степень по шкале Lanza) и в 5-ти случаях 2-я степень по шкале Lanza.

## Выводы

1. Внутривенное введение ИПП (препарат «Омез») в суточной дозе 80 мг целесообразно использовать для быстрого и эффективного лечения эрозивно-язвенных повреждений СО желудка, вызванных приемом ацетилсалициловой кислоты и НПВП и, соответственно, предупреждения желудочных кровотечений.
2. Прием АСК или НПВП в сочетании с омепразолом (терапия прикрытия) предупреждает возникновение эрозивно-

геморрагических повреждений СО желудка у пациентов, ранее их имевших, но только не инфицированных Нр.

3. Пациентам, имеющим эндоскопические признаки НПВП-гастропатии, необходимо проводить обследование на наличие Нр-инфекции.

4. В целях обеспечения безопасности приема АСК или НПВП перед их назначением при установлении Нр-ассоциированного гастрита следует первоначально проводить эрадикационную терапию.

## Литература

- Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Chung S.C.S. et al. Randomised controlled trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350: p. 975–979.
- Cryer B., Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectively of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am.J.Med.*, 1998, v.104, p.413-421.
- Dixon F.M., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996;20:1161–1181.
- Douthwaite A.H., Lintott S.A.M. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet*, 1938, v.2, p. 1222-1225.
- Kaufman D.W., Kelly J.P., Sheehan J.E., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in relation to major upper gastrointestinal bleeding. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993;53: p.485–494.
- Kargman S., Charleson S., Cartwright M., et al. Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology*, 1996;111:445–454.
- Lanza F.L. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin and other NSAIDs. *Am. J. Med.* 1984;7:19–24.
- Roth S.H. Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy. *Arch. Intern. Med.*, 1986, v.146, №10, p.1075-1076.
- Rowe P.H., Starlinger M.U., Kasdon E. Et al. Parental aspirin and sodium salicylate area aually injurious to the rat gastric mucosa. *Gastroenterology*, 1987, v.93, p.863-867.
- Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: The ARAMIS Perspective - 1997. *J. Rheumatology* 1998, v.25,(suppl. 51), p. 8-16.
- Taha A.S., Angerson W.J. et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Volume 22, No 4, 2005, p. 23-31.
- Vane J.R., Mitchell J.A., Appleton I., et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 1994;91: p.2046–2050.
- Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 1999;340: p.1888–1899.