

УДК 616.33/342-002.44-005.1-085.243.4

Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях

М.А. Евсеев, И.М. Клишин

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Antisecretory treatment efficacy by proton pump inhibitors at gastroduodenal ulcer bleedings

M.A. Evseyev, I.M. Klishin

Цель обзора. Дать оценку клинической эффективности антисекреторных препаратов при гастродуоденальных язвенных кровотечениях.

Основные положения. В качестве компонентов консервативного гемостаза парентеральные формы H_2 -блокаторов продемонстрировали эффективность, статистически не отличающуюся от результатов плацебо. Мета-анализ 18 исследований установил, что непрерывная внутривенная инфузия омепразола достоверно снижает частоту повторной геморрагии. Парентеральное введение эзомепразола после проведенного эндоскопического гемостаза обеспечивает высокую эффективность в снижении частоты рецидивов язвенного кровотечения в первые 72 ч нахождения в стационаре, а также в течение последующих 7 и 30 сут.

Заключение. Обосновано использование в клинической практике у пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки после верифицированного эндоскопией состояния гемостаза продленного внутривенного введения эзомепразола с последующим переходом на пероральный прием препарата.

Ключевые слова: гастродуоденальные язвенные кровотечения, антисекреторные препараты, H_2 -блокаторы, ингибиторы протонной помпы, фамотидин, омепразол, эзомепразол.

The aim of review. To assess clinical efficacy of antisecretory drugs at gastroduodenal ulcer bleedings.

Original positions. Parenteral forms of H_2 -blockers as conservative hemostasis components showed efficacy which statistically does not differ from that of placebo. Metaanalysis of 18 studies revealed, that continuous intravenous infusion of omeprazole significantly reduces frequency of recurrent hemorrhage. Parenteral injection of esomeprazole after endoscopic hemostasis provides highly effective decrease in frequency of recurrent ulcer bleeding in the first 72 hs of hospital stay, as well as for the next 7 and 30 days.

Conclusion. Prolonged intravenous injection of esomeprazole with subsequent intake of the drug per os is proved for application in clinical practice for patients with bleeding stomach and duodenum ulcers after endoscopical verification of hemostasis.

Key words: gastroduodenal ulcerative bleedings, antisecretory drugs, H_2 -blockers, proton pump inhibitors, famotidine, omeprazole, esomeprazole.

Евсеев Максим Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии ММА им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: dostax2002@mail.ru; 119240, Москва, Яузская, 11, ГКБ 23

К началу 1990-х годов фактом, доказанным теоретически и экспериментально, явилась необходимость создания при гастродуоденальных язвенных кровотечениях гипоацидной или анацидной интрагастральной среды для реализации агрегационного потенциала тромбоцитов, коагуляционного потенциала плазмы и предотвращения лизиса формирующегося тромба пепсином [5]. В 1980-е годы для снижения интрагастрального pH в клинике в подавляющем большинстве случаев назначались блокаторы H_2 -рецепторов. Однако если для лечения неосложненной язвенной болезни такие препараты применялись более или менее успешно, то использование пероральных форм при гастродуоденальных язвах, осложненных кровотечением, многим исследователям представлялось малоперспективным. Лишь с появлением парентеральной формы данных препаратов начали предприниматься попытки включения H_2 -блокаторов в программу лечения пациентов с кровоточащими язвами. Первые отчеты, посвященные этим вопросам, были весьма оптимистичными. Тем не менее, с точки зрения принятых сейчас стандартов доказательной медицины, исследования 1980-х годов адекватными признать весьма затруднительно.

В 1992 г. в журнале «Lancet» был опубликован отчет группы авторов во главе с R.P. Walt о первом многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании по изучению эффективности парентеральной формы фамотидина при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях [19]. Исследование проводилось на клинической базе 67 хирургических стационаров Великобритании и Ирландии. Критерием включения в исследование служило наличие у пациентов язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением Forrest Ia-b и Forrest IIa-b.

После осуществления эндоскопического гемостаза больным, включенным при рандомизации в группу фамотидина ($n=497$), препарат вводили вначале внутривенно болюсно в дозе 10 мг, а впоследствии в виде непрерывной инфузии со скоростью 3,2 мг/ч в течение 72 ч. Избранный режим был основан на ранее экспериментально доказанном повышении интрагастрального pH до 6 у большинства пациентов именно при указанном способе применения фамотидина. Лицам, включенным при рандомизации в группу плацебо

($n=508$), после эндоскопического гемостаза внутривенно вводился физиологический раствор в аналогичном режиме.

Критериями оценки эффективности лечения являлись: общая летальность, число рецидивов кровотечения, необходимость оперативного вмешательства, связанная с повторной геморрагией. На фоне терапии фамотидином рецидив язвенного кровотечения развился в 23,9%, при введении плацебо — в 25,5% случаев. Экстренные оперативные вмешательства по поводу рецидива кровотечения были выполнены у 15,5% пациентов, получавших фамотидин, и у 17,1% получавших плацебо. Общая летальность в группе пациентов, получавших фамотидин, составила соответственно 6,2 и 5,0%. Очевидно, что достоверных различий в обследованных группах выявлено не было (табл. 1). Авторы отчета в заключение весьма дипломатично отметили, что «потенциально возможное угнетение желудочной секреции не находится в прямой зависимости с клиническим течением и результатами лечения пациентов с кровоточащими пептическими язвами». Однако если называть вещи своими именами, рассмотренное исследование показало, что при гастродуоденальной язвенной геморрагии эффективность терапии H_2 -блокатором фамотидином не отличается от таковой при приеме плацебо. По сути, неэффективность введения при кровоточащих язвах фамотидина уже давно доказана. Так почему вплоть до настоящего времени фамотидин с упорством, достойным лучшего применения, продолжает широко использоваться у пациентов с язвенной геморрагией (т. е. с жизнеугрожающим состоянием!) в хирургических отделениях и отделениях интенсивной терапии практически по всей стране? По всей видимости, разрешение этого парадокса следует искать отнюдь не в медицинских сферах...

1990-е годы ознаменовались стремительным восхождением к вершине популярности нового класса антисекреторных препаратов — *ингибиторов протонной помпы* (ИПП). Объяснялось это большей эффективностью подавления кислотопродукции данными препаратами по сравнению с M_1 -холинолитиками и H_2 -блокаторами при почти полном отсутствии у ИПП побочных эффектов. Уже упомянутым R.P. Walt в 1992 г. были опубликованы результаты плацебоконтролируемого исследования эффективности подавления кислотопродукции при

Таблица 1
Эффективность фамотидина при гастродуоденальных язвенных кровотечениях
(R.P. Walt и соавт., 1992), %

Анализируемый показатель	Фамотидин	Плацебо	p
Рецидив кровотечения	23,9	25,5	>0,05
Экстренные операции по поводу рецидива	15,5	17,1	>0,05
Общая летальность	6,2	5,0	>0,05

парентеральном введении **омепразола** [20]. На фоне круглосуточного мониторингирования интрагастрального pH и трехкратного исследования концентрации соляной кислоты в желудочном соке больным с неосложненными дуоденальными язвами дважды болюсно вводился омепразол по двум схемам: 80 мг утром + 40 мг вечером и 80 мг утром + 80 мг вечером. В контрольной группе пациентов с аналогичной патологией, получавших плацебо, концентрация соляной кислоты составила в среднем 34,3 ммоль/л. При использовании омепразола по схеме 80 мг + 40 мг этот показатель составил в среднем 2,1 ммоль/л, при терапии по схеме 80 мг + 80 мг — 0,7 ммоль/л. Было установлено, что на фоне применения омепразола по любой из схем интрагастральный pH поддерживался выше 4 у 90% обследованных по сравнению с 5% пациентов, получавших плацебо. Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что парентеральная форма омепразола является наиболее мощным ингибитором желудочной секреции.

В связи со сказанным вновь появилась надежда на возможность адекватного медикаментозного контроля гастродуоденальной язвенной геморрагии. Однако первое же исследование, посвященное оценке эффективности омепразола, в том числе при кровоточащих пептических язвах, эту надежду как будто бы не оправдало. В 1992 г. Т.К. Daneshmend и соавт. был опубликован отчет о результатах двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности омепразола при острых гастродуоденальных кровотечениях [4]. После клинической верификации геморрагии из верхнего отдела пищеварительного тракта больным незамедлительно внутривенно вводили омепразол (80 мг) / плацебо и затем выполняли эндоскопическое исследование с проведением при необходимости эндоскопического гемостаза. В дальнейшем пациентам основной группы омепразол вводили трехкратно по 80 мг через каждые 8 ч. Со 2-х суток переходили на пероральный прием омепразола по 40 мг дважды в сутки в течение 4 дней. Авторы не нашли достоверных различий между показателями летальности, частотой рецидивов кровотечений, числом экстренных операций у обследованных обеих групп, однако отмечено, что при эндоскопическом исследовании, выполняемом после начала терапии, стигмы кровотечения выявлялись достоверно реже при введении омепразола, чем при использовании плацебо.

Вывод, к которому пришли авторы, сегодня выглядит несколько неожиданным: при острых кровотечениях из верхнего отдела пищеварительного тракта широкое применение ингибиторов протонной помпы нецелесообразно. Однако даже сейчас не следует относиться к данным заключениям как к абсолютному архаизму. Отрицательный результат — тоже результат! *Во-первых*, в исследование Т.К. Daneshmend были включены пациенты

как с гастродуоденальными язвенными кровотечениями, так и с гастродуоденальными кровотечениями неязвенной этиологии (варикозно-расширенные вены пищевода, синдром Мэллори—Вейса, опухоли желудка и т. д.). В этой связи результаты исследования действительно можно трактовать как малую эффективность ИПП, но только при неязвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Во-вторых*, парентеральное применение омепразола продолжалось всего одни сутки и заключалось в болюсном введении через 8-часовые интервалы. В данном контексте полученные Т.К. Daneshmend результаты указывают, с одной стороны, на недостаточную продолжительность парентерального введения ИПП и, с другой, на необходимость не периодического болюсного, а непрерывного режима введения омепразола. Тем не менее, опубликованные Т.К. Daneshmend материалы вызвали недоумение у значительной части авторов, изучавших применение ИПП в неотложной гастроэнтерологии. Следствием явилось проведение нескольких крупных исследований, посвященных изучению той же проблемы — эффективности применения ИПП при гастродуоденальных кровотечениях.

В 1997 г. группой авторов во главе с М.С. Khugoo был предоставлен отчет о двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности омепразола при кровотечениях из язв желудка и двенадцатиперстной кишки [9]. В исследование были включены 220 пациентов с клинически манифестированным и подтвержденным эндоскопически кровотечением из желудочных, дуоденальных язв или язв гастроэнтероанастомоза (Forrest Ia — 11,8%, Forrest Ib — 15,5%, Forrest IIa — 15,9%, Forrest IIb — 56,8%). Критериями исключения являлись соматические заболевания в терминальной стадии, продолжающееся профузное кровотечение с геморрагическим шоком, невозможностью эндоскопической визуализации источника кровотечения и необходимостью экстренной операции, эндоскопическая картина Forrest IIc. При наличии продолжающегося кровотечения (Forrest I) выполнялся эндогемостаз. Медикаментозная терапия включала: омепразол 40 мг / плацебо *перорально* (!) каждые 12 ч в течение 5 сут, пациенты обеих групп получали также антациды каждые 6 ч. Критериями оценки эффективности лечения являлись рецидивы кровотечения в стационаре, необходимость экстренного оперативного вмешательства по поводу повторного кровотечения, число единиц эритроцитарной массы, понадобившейся для трансфузий, длительность пребывания в стационаре и общая летальность.

Результаты исследования М.С. Khugoo и соавт. оказались следующими. Рецидив кровотечения на фоне терапии омепразолом возник у 10,9% пациентов, на фоне приема плацебо — у 36,4% (различия достоверны, $p < 0,001$). Экстренные оперативные вмешательства по поводу рецидива кровотечения

в первой группе были проведены у 7,3% больных, во второй — у 23,6% (различия достоверны, $p < 0,001$). Необходимость в трансфузии красной крови возникла у 20,1% пациентов, получавших омепразол (среднее число перелитых единиц эритроцитарной массы — $2,3 \pm 1,0$) и у 70,9% получавших плацебо (среднее число перелитых единиц эритроцитарной массы — $4,1 \pm 2,1$). Длительность нахождения в стационаре и общая летальность в группах достоверно не отличались, составив для группы омепразола 5,5 сут и 1,8% соответственно, для группы плацебо — $6,9 \pm 2,1$ сут и 5,5% (различия недостоверны, $p > 0,05$) [9].

На первый взгляд может показаться, что исследование M.S. Khugoo по различиям в частоте рецидивирования кровотечения, числу экстренных операций и необходимых гемотрансфузий доказало эффективность применения пероральной формы омепразола в качестве базисного компонента терапии больных с язвенной геморрагией. Однако при детальном анализе выясняется ряд немаловажных нюансов. Так, в описании дизайна исследования не было указано, проводилась ли рандомизация пациентов по критерию Forrest. Создается впечатление о преобладании в группе больных, получавших плацебо, эндоскопической картины продолжающегося кровотечения. Соответственно данные пациенты были госпитализированы с исходно более тяжелой кровопотерей, что косвенно подтверждается большим объемом проводимых в этой группе трансфузий красной крови, поскольку одним только фактом 3-кратного возрастания числа рецидивов кровотечения у пациентов, получавших плацебо, вряд ли можно объяснить 4-кратное увеличение у них потребности в гемострансфузиях. Это предположение подтверждается и тем, что число рецидивов в группах пациентов, получавших омепразол или плацебо при эндоскопической картине Forrest Ia и Ib (наиболее проблемная с точки зрения возможности достижения окончательного гемостаза категория больных), оказалось сопоставимым. Различия в частоте рецидивов кровотечения были обусловлены в основном неодинаковой долей повторных геморрагий при кровотечениях Forrest Ib.

Указанные факты и, что наиболее важно, отсутствие достоверных различий по общей летальности в сопоставляемых группах пациентов, свидетельствует о недостаточной эффективности пероральной формы омепразола в качестве базисного компонента терапии больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями. Сейчас, по прошествии 12 лет, практически каждому специалисту, занимающемуся лечением пациентов с осложненным кровотечением гастродуоденальными язвами, очевидно, что применение пероральных форм антисекреторных препаратов (в том числе ИПП) в первые 3 сут после госпитализации по поводу язвенной геморрагии является

грубой тактической ошибкой. В данный период при терапии жизнеугрожающего осложнения язв желудка и двенадцатиперстной кишки необходима гарантия полного подавления кислотопродукции, обеспечиваемая только парентеральным введением ИПП в высоких дозах.

Необходимость пролонгированного внутривенного введения ИПП при язвенной геморрагии была доказана целым рядом исследований конца 1990-х — начала 2000-х годов. В своих работах H.J. Lin и соавт. (1997), J. Labenz и соавт. (1997), P. Netzer и соавт. (1999), K. Palmer и соавт. (2002), A. Barkun и соавт. (2003) убедительно продемонстрировали, что консервативные мероприятия, включающие эндоскопический гемостаз и длительную инфузию ИПП с последующим переходом на пероральный прием данных препаратов, позволяют добиться окончательного гемостаза у подавляющего (70–75%) числа больных с гастродуоденальными язвами, осложненными кровотечением [3, 12, 15].

Наиболее часто в литературе приводятся ссылки на исследование группы авторов из Гонконга во главе с J.Y. Lau, посвященное изучению продленного внутривенного введения омепразола при гастродуоденальных кровотечениях, отчет о котором был опубликован в 2005 г. [10, 11]. По своему дизайну исследование являлось двойным слепым плацебоконтролируемым и заключалось в сопоставлении результатов лечения пациентов, получавших непрерывную 72-часовую инфузию омепразола или плацебо до и после проведения эндоскопии и эндогемостаза. В течение 17 мес в исследование были включены 638 больных с клинической картиной кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта. Если состояние пациента не расценивалось как критическое (симптоматика продолжающегося профузного кровотечения, глубокий геморрагический шок), после рандомизации начиналась непрерывная инфузия омепразола (Лосек, 8 мг/ч) / плацебо после болюсного введения препарата (Лосек — 80 мг/плацебо) продолжительностью 72 ч с последующим переходом на пероральный прием омепразола в дозе 40 мг/сут в обеих группах в течение 8 нед.

Через 12 ч пациенту выполняли эндоскопическое исследование, в ходе которого оценивали характер источника кровотечения (язва, варикозно-расширенные вены пищевода, линейные разрывы слизистой оболочки кардии), осуществляли эндогемостаз. В случае неварикозного характера кровотечения проводился инфильтрационный эндогемостаз адреналином и (или) термокоагуляция сосудов в дне язвы. При наличии варикозно-расширенных вен пищевода и желудка выполнялось их эндоскопическое лигирование. Во время эндоскопии брали биопсийный материал из слизистой оболочки антрального отдела желудка на предмет персистенции *H. pylori* с проведением

тройной терапии при положительном результате. Если при госпитализации имелись признаки продолжающегося гастродуоденального кровотечения, эндоскопия выполнялась незамедлительно, введение исследуемого препарата начиналось непосредственно после эндогемостаза. При неэффективности последнего экстренно выполнялась операция. Проведение повторных эндоскопических исследований было строго регламентировано: повторная эндоскопия и эндогемостаз осуществлялись только при наличии клинико-лабораторных признаков рецидива кровотечения.

Основная цель рассматриваемого исследования состояла в определении необходимости выполнения эндогемостаза при первичной эндоскопии на фоне проводимой внутривенной терапии омепразолом/плацебо. Кроме того, предметом анализа являлись рецидивы кровотечения и необходимость повторной эндоскопии, продолжительность пребывания пациентов в стационаре, потребность в гемотрансфузиях, проведении экстренных операций и, естественно, общая летальность в 30-суточный период от момента госпитализации. Было отмечено, что наиболее часто источниками кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта были язвы желудка и двенадцатиперстной кишки: в 60% случаев выявлены кровоточащие пептические язвы гастродуоденальной зоны, в 7% случаев — НПВП-индуцированные язвы желудка, осложненные кровотечением. Необходимость в проведении эндоскопического гемостаза при первичной эндоскопии (на фоне уже начатой медикаментозной терапии) в группе омепразола возникла у 19,1% больных, в группе плацебо — у 28,4% ($p=0,007$). При этом в первой группе эндоскопическая остановка кровотечения из пептических язв была проведена у 22,5% пациентов, во второй — у 36,8%. Объем необходимого для инфильтрационного эндогемостаза адреналина оказался меньшим в группе омепразола ($9,2 \pm 6,0$ мл) по сравнению с группой плацебо ($10,5 \pm 7,0$ мл), $p=0,3$; аналогичным было различие для числа термокоагуляционных воздействий на источник кровотечения. Авторы не нашли достоверных различий между группами получавших омепразол и плацебо по частоте повторных эндоскопических исследований (*secu* — частоте рецидивов кровотечения), необходимости гемотрансфузий, экстренных оперативных вмешательств, а также по показателю общей летальности (смертельные исходы в обеих группах не были непосредственно связаны с кровотечением). Тем не менее, выявлена достоверно меньшая продолжительность пребывания в стационаре больных, получавших омепразол.

На основании полученных данных J.Y. Lau и соавт. пришли к заключению, что парентеральное введение высоких доз омепразола до проведения эндоскопического исследования уменьшает число пациентов с продолжающимся на момент эндо-

скопией кровотечением (Forrest I) и соответственно необходимость в выполнении эндогемостаза. Авторы подчеркивают, что терапию омепразолом и эндоскопическое воздействие следует рассматривать не как альтернативные мероприятия, а как неотъемлемые составные части программы ведения больных с гастродуоденальными кровотечениями. Кроме того, они посчитали своим долгом отметить наличие потенциальной нерепрезентативности выборки пациентов в исследовании. Это касалось искусственного уменьшения числа больных с НПВП-индуцированными язвами (одновременное проведение исследования по данной нозологии), а также заметно большего, чем в общей популяции, числа пациентов с варикозно-расширенными венами пищевода, что связано с эндемичностью Гонконга по заболеваниям печени [11].

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать вывод о высокой эффективности омепразола в плане обеспечения стабильного гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях. Однако особенности каждого отдельно взятого исследования (прежде всего применение омепразола при *неязвенных* кровотечениях), очевидно, мешали получить объективную картину о реальном потенциале ИПП при гастродуоденальном *язвенном* кровотечении.

В 2005 г. группой авторов был проведен мета-анализ исследований, посвященных изучению эффективности применения парентеральной формы препарата в режиме непрерывной инфузии (>6 мл/ч), а также пероральной формы омепразола при гастродуоденальных язвах, осложненных кровотечением, за период с 1990 по 2003 г. Основная цель заключалась в изучении эффективности терапии омепразолом у пациентов с высоким риском рецидива кровотечения (Forrest I–IIb) [1].

Мета-анализ охватывал 1855 клинических случаев в 18 исследованиях. Показано, что непрерывная внутривенная инфузия омепразола достоверно снижает частоту повторной геморрагии ($-14,6\%$), необходимость экстренных операций ($-8,4\%$) и общую летальность ($-5,2\%$). Отмечено также, что частота рецидивов кровотечения при непрерывной внутривенной инфузии омепразола на 20,6% меньше, чем при применении H_2 -блокаторов в аналогичном режиме. В отношении перорального приема омепразола установлено наличие достоверных различий с плацебо только по числу рецидивов язвенного кровотечения ($-11,8\%$). На этом основании авторы пришли к выводу, что парентеральное введение омепразола в высоких дозах при эндоскопической картине Forrest I–IIb достоверно снижает число рецидивов кровотечения, экстренных операций и общую летальность. Пероральный прием препарата, снижая число рецидивов язвенной геморрагии, реально не оказывает влияния на исходы лечения. Авторами подчеркивается малая эффективность терапии H_2 -блокаторами при гас-

тродуоденальных язвенных кровотечениях, связываемая с непродолжительным антисекреторным эффектом этих препаратов, проявляющимся в снижении интрагастрального pH до 3 уже к исходу 24 ч терапии, несмотря на продолжающуюся инфузию. В противоположность этому поддержание интрагастрального pH выше 6 в течение всего времени применения омепразола объясняет принципиально более высокую эффективность данного препарата при гастродуоденальных язвенных кровотечениях [1].

В 2003 г. лечебные возможности были расширены появлением в клинической практике парентеральной формы нового представителя ИПП — **эзомерпазола** (Нексиум). По своей химической структуре эзомерпазол является оптическим левовращающим S-изомером омепразола и снижает секрецию кислоты в желудке путем специфического ингибирования кислотного насоса в париетальных клетках. S- и R-изомеры омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью. Эзомерпазол — первый ингибитор протонного насоса, представляющий собой чистый изомер, все другие ингибиторы являются смесью изомеров (рацематами).

Фармакокинетика эзомерпазола менее подвержена индивидуальным колебаниям по сравнению с фармакокинетикой омепразола. Это свидетельствует о снижении межиндивидуальной вариабельности в контроле кислотообразования и, следовательно, о повышении клинической предсказуемости и надежности фармакотерапии с использованием эзомерпазола. Очевидно, что механизм действия препарата такой же, как омепразола и других ИПП, однако по сравнению с ними, благодаря улучшенной фармакокинетике, антисекреторный эффект эзомерпазола более выражен, быстрее проявляется и более стабилен по сравнению с таковым у омепразола (Rohss K. и соавт., 2004) [16]. По наблюдениям G. Hasselgren и соавт., при выполнении непрерывной суточной pH-метрии на фоне перорального приема 40 мг эзомерпазола или омепразола через 12 ч доля пациентов с интрагастральным pH > 4 составила 88 и 75% соответственно ($p < 0,001$), а спустя 24 ч — 68,4 и 62,0% ($p < 0,001$). При этом значение медианы интрагастрального pH в течение 24 ч в группе получавших эзомерпазол составило 4,8, а в группе получавших омепразол — 4,5 [8].

Сравнительный анализ фармакодинамических параметров пероральных форм эзомерпазола 40 мг, рабепразола 20 мг, омепразола 20 мг и лансопразола 30 мг, проведенный Ph. Mineg и соавт., позволил заключить, что принципиально лучшим профилем эффективности обладает именно эзомерпазол. Методом непрерывной суточной pH-метрии на фоне перорального приема препаратов установлено, что на 5-е сутки доля пациентов, у которых уровень интрагастрального pH > 4

поддерживался в течение 12 ч и более, составила в группе эзомерпазола — 73,5%, в группе омепразола — 50,0%, в группе лансопразола — 52,9% и в группе рабепразола — 50,0% ($p < 0,03$). В данном контексте следует отметить, что высокий процент пациентов с гипоацидным состоянием на 5-е сутки терапии эзомерпазолом свидетельствует об отсутствии эффекта тахифилаксии при длительном приеме препарата [14].

В 2005–2007 гг. по дизайну, разработанному группой авторов во главе с J.J. Sung, было проведено исследование PUB (Peptic Ulcer Bleeding), посвященное изучению эффективности применения эзомерпазола у пациентов с гастродуоденальными язвами, осложненными кровотечением [2, 17, 18]. Данное исследование отвечало стандартам GCP, являясь двойным слепым плацебоконтролируемым, и формально представляло собой III фазу клинических испытаний внутривенной формы эзомерпазола. Исследование проводилось в 160 клинических центрах, расположенных в 18 странах, в том числе в Российской Федерации.

Диагностические и лечебные мероприятия, проводимые в рамках протокола, сводились к следующему. В исследование включались пациенты, поступившие в стационар с клинической картиной кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта, у которых при эндоскопическом исследовании в качестве источника кровотечения были верифицированы язвы желудка или (и) двенадцатиперстной кишки, оцененные как Forrest I–IIb. При продолжающемся кровотечении проводился эндогемостаз инфльтрацией адреналина, термокоагуляцией или клиппированием. При безуспешном эндоскопическом гемостазе и установленных показаниях к экстренной операции больные в исследование не включались. Не были включены в него также лица, находящиеся в терминальном состоянии. После проведения эндоскопии больные, удовлетворяющие критериям включения (и не соответствующие критериям исключения), подвергались рандомизации и были отнесены в группы эзомерпазол/плацебо. Непосредственно после включения в исследование, но не позднее 24 ч от момента госпитализации пациенты получали внутривенно болюсно 80 мг эзомерпазола/плацебо и затем исследуемый препарат (эзомерпазол/плацебо) в виде непрерывной внутривенной инфузии (эзомерпазол 8 мг/ч) в течение 72 ч. По окончании инфузии в обеих группах назначали перорально эзомерпазол 40 мг однократно в течение 27 сут.

Основной целью исследования являлась оценка эффективности непрерывной 72-часовой внутривенной инфузии эзомерпазола по частоте рецидивов кровотечения после успешного эндоскопического гемостаза у больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами. Кроме того, предметом анализа были: частота рецидивов кровотечения в

период 7–30 сут, общая летальность в первые 72 ч нахождения пациентов в стационаре и в последующие 30 сут, необходимость повторных эндоскопических исследований и экстренных операций, связанных с рецидивом кровотечения, количество перелитой эритроцитарной массы, безопасность и переносимость эзомепразола.

Результаты исследования, представленные J.J. Sung и соавт., оказались следующими (табл. 2). Частота рецидивов язвенной геморрагии в первые 72 ч нахождения в стационаре в группе получавших эзомепразол была достоверно ниже, чем у получавших плацебо — 5,9 и 10,3% соответственно ($p < 0,05$). Аналогичными были показатели частоты рецидивов в первые 7 сут и в 30-суточный период: 7,2 и 12,9%, 7,7 и 13,6% ($p < 0,01$). Доля пациентов с рецидивом кровотечения, возникшим в 30-суточный период и потребовавшим повторного эндоскопического исследования, составила в группе эзомепразола 6,4%, в группе плацебо — 11,6% ($p < 0,05$). В ходе стационарного лечения в обеих группах были проведены трансфузии эритроцитарной массы 589 и 935 ед. соответственно ($p < 0,05$). Дополнительное пребывание в стационаре, обусловленное возникновением рецидива кровотечения и связанными с ним лечебными мероприятиями, составило в группе эзомепразола 284 дня, в группе плацебо — 500 дней ($p < 0,01$). Число пациентов, подвергнутых экстренным операциям, на фоне стартовой терапии эзомепразолом или плацебо, достоверно не различалось. Различия в общей летальности в исследуемых группах находились на границе достоверности: 0,8% в группе эзомепразола и 2,1% в группе плацебо ($p < 0,06$). В ходе исследования побочных реакций или явлений непереносимости при лечении эзомепразолом не выявлено.

На основании полученных данных, а именно достижения основной цели исследования, J.J. Sung и соавт. сделали вывод: эзомепразол (Нексиум) является первым ИПП с достоверно доказанной эффективностью предупреждения рецидивов гастроудоденальных язвенных кровотечений, а также с доказанной безопасностью терапии [2, 17, 18]. По мнению авторов, основываясь на

результатах исследования PUB, следует рекомендовать к использованию в клинической практике у пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки после верифицированного эндоскопией состояния гемостаза продленное внутривенное введение эзомепразола с последующим переходом на его пероральный прием.

Очевидно, что основной отличительной особенностью исследования PUB является мотивированная его результатами возможность трансформации дизайна в неизменном виде непосредственно в клиническую схему антисекреторной терапии при гастродуоденальных язвах, осложненных кровотечением. Она может выглядеть следующим образом. После эндоскопической верификации состояния гемостаза в течение первых 72–96 ч нахождения пациента в стационаре применяются парентеральные формы эзомепразола: вначале болюсное введение 80 мг препарата, затем постоянная инфузия со скоростью 8 мг/ч. В последующие 7 сут назначают пероральный прием эзомепразола в дозе 80 мг/сут (у больных с язвенной болезнью в составе эрадикационной терапии). В следующие 7 дней (как и в периоды наиболее вероятного обострения язвенной болезни) пероральный эзомепразол применяется в дозе 40 мг/сут. Приоритет в применении вначале внутривенной, а затем таблетированной формы одного и того же лекарственного средства — эзомепразола определяется стремлением к использованию на всех стадиях фармакотерапии у пациентов с жизнеугрожающим состоянием препарата с максимально выраженной антисекреторной активностью.

Поскольку сравнительный анализ фармакодинамических параметров пероральных форм эзомепразола, пантопразола, рабепразола и омепразола (в эквивалентных дозах) позволил заключить, что принципиально лучшим профилем эффективности из доступных к использованию в повседневной клинической практике обладает именно эзомепразол [6, 8, 13, 14, 16–18, 21], данный препарат следует аргументированно считать препаратом выбора в комплексном лечении больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями.

Таблица 2

Результаты исследования Peptic Ulcer Bleeding: эзомепразол vs. плацебо при гастродуоденальных язвенных кровотечениях

Анализируемый показатель	Эзомепразол	Плацебо	p
Рецидив кровотечения, %:			
в первые 72 ч	5,9	10,3	<0,05
в первые 7 сут	7,2	12,9	<0,01
в течение 30 сут	7,7	13,6	<0,01
Необходимость повторного эндоскопического исследования в течение 30 сут, %	6,4	11,6	<0,05
Трансфузии эритроцитарной массы, ед.	589	935	<0,05
Дополнительное пребывание в стационаре по поводу рецидива, сут	284	500	<0,01

Список литературы

1. Bardou M., Toubouti Y., Benhabrou-Brun D. et al. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 677–686.
2. Barkun A., Sabbah S., Enns R, et al. RUGBE Investigators. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting // *Am J Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1238–1246.
3. Barkun A., Bardou M., Marshall J.K. et al. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139, N. 10. — P. 843–857.
4. Daneshmend T.K., Hawkey C.J., Langmann M.J.S. et al. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial // *BMJ.* — 1992. — Vol. 304. — P. 143–147.
5. Green F.W.Jr., Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: a possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage // *Gastroenterology.* — 1978. — Vol. 74. — P. 38–43.
6. Hassan-Alin M., Andersson T., Bredberg E., Rohss K. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 56. — P. 665–670.
7. Hasselgren G., Lind T., Lundell L. et al. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 328–332.
8. Hasselgren G., Rohss K., Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of GERD // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47, N 5. — P. 954–958.
9. 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. — Vol. 336. — P. 1054–1058.
10. Lau J.Y. et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 310.
11. Lau J.Y., Leung W.K., Wu J.C. et al. Early administration of high-dose intravenous omeprazole prior to endoscopy in patients with upper gastrointestinal bleeding: a double blind placebo controlled randomized trial // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128 (suppl. 2). — P. 50.
12. Lin H.J., Lo W.C., Lee F.Y. et al. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 54–58.
13. Lind T., Rydberg L., Kyleback A. et al. Esomeprazole provides improved acid control versus omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 861–867.
14. Miner Ph., Katz Ph., Cheng Y. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole and rabeprazole: a five-way crossover study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98, N 12.
15. Netzer P., Gaia C., Sandoz M. et al. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 351–357.
16. Rohss K., Lind T., Wilder-Smith C. Esomeprazole (40 mg) provides more effective intragastric acid control than lansoprazole (30 mg), omeprazole (40 mg), pantoprazole (40 mg), rabeprazole (40 mg) in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 60. — P. 531–539.
17. Sung J.J., Mössner J., Barkun A., et al. Intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer re-bleeding: rationale/design of Peptic Ulcer Bleed study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27. — P. 666–677.
18. Sung J.J., Barkun A., Kuipers E.J. et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150, N 7. — P. 455–464.
19. Walt R.P., Cottrell J., Mann S.G. et al. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340. — P. 1058–1062.
20. Walt R.P., Reynolds J.R., Langman M.J. et al. Intravenous omeprazole rapidly raises intragastric pH // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340. — P. 1062–1068.
21. Wilder-Smith C., Bondarov P., Lindgren M. et al. Intravenous esomeprazole (40 mg and 20 mg) inhibits gastric acid secretion as effectively as oral esomeprazole: results of two randomized clinical studies // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 191–197.