

Ингибиторы протонной помпы в схеме лечения пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: кому назначить и с какой целью?

Коморбидность – одна из важнейших проблем современной кардиологии, и в последнее время все чаще появляются указания на связь кислотозависимых заболеваний (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – ГЭРБ, язвенной болезни, диспепсии) с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ).

Высокий сердечно-сосудистый риск и кислотозависимые заболевания: существует ли связь?

В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о наличии связи между развитием кардио-васкулярных заболеваний и кислотозависимой патологией. Например, установлено, что одна из причин язвообразования в гастродуоденальной зоне – нарушение микроциркуляции, на которое оказывает значительное влияние сократительная способность миокарда (А.А. Самсонов и соавт., 1992). У больных АГ образование язв на слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки обусловлено снижением локального кровообращения, хронической ишемией органов пищеварения и связанными с ней трофическими нарушениями (Ю.В. Васильев, 2002; В.Т. Ивашкин и соавт., 2005). Язвенные поражения слизистой оболочки желудка обнаруживаются приблизительно у 30% пациентов с АГ (М.Г. Самсонова, 2000). Кроме АГ, возникновение гипоксических язв могут вызвать выраженный атеросклероз, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда. По данным литературы, острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки встречаются у 10-60% больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (Vaiga et al., 1997), среди которых немалую часть составляют кардиологические пациенты. Таким образом, язвенная болезнь достаточно широко распространена в популяции больных с сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями. Это обусловлено общностью этиологических и патогенетических процессов и взаимоотягочающим влиянием этих заболеваний.

Медикаментозная терапия у пациентов высокого СС-риска и развитие ЖКТ-осложнения

Причины...

Актуальной проблемой является также развитие ЖКТ-патологии на фоне приема большого количества лекарственных средств, которые назначают пациентам высокого СС-риска. Среди назначаемых таким больным препаратов – антиагрегационные средства и антикоагулянты, оказывающие негативное влияние на ЖКТ и увеличивающие риск возникновения гастропатий и острых язв.

Наиболее часто назначаемым препаратом в клинической практике является ацетилсалициловая кислота (АСК), которая обладает двойным механизмом действия. Путем связывания с ферментом циклооксигеназы АСК через каскад реакций приводит к снижению секреции бикарбонатов, слизи; уменьшению кровотока в слизистой оболочке желудка; нарушению пролиферации эпителиоцитов; реконструкции экстрацеллюлярного матрикса. Следствием этого являются снижение защитных свойств слизистой оболочки и повышение чувствительности к агрессивному воздействию соляной кислоты и пепсина. Местное действие АСК оказывает при непосредственном контакте со слизистой оболочкой желудка.

Тиенопиридины, используемые в составе двойной антиагрегационной терапии (ДАТ) у пациентов высокого СС-риска, не оказывают местного воздействия на слизистую ЖКТ – значение имеет только их антиагрегационный эффект, реализуемый в местах исходно имеющихся дефектов слизистой оболочки.

...и следствия

В 30-50% случаев острые язвы ЖКТ осложняются кровотечением. Наиболее значимый фактор риска ЖКТ-кровотечений при приеме АСК – кровотечение в анамнезе. Почти 15% пациентов с ЖКТ-кровотечением в анамнезе будут иметь повторные кровотечения в течение года (G. Rodrigues et al., 1999). В работе К.Л. Франсис и соавт. (2005) отмечено, что даже монотерапия клопидогрелем не исключает полностью риск ЖКТ-кровотечений у пациентов с кровотечением в анамнезе: повторное осложнение в течение года отмечается в 8,6% случаев.

Возникновение гастропатий, эрозий слизистой оболочки желудка, язв и тем более ЖКТ-кровотечений означает необходимость прерывания приема жизнеподдерживающих препаратов, а следовательно, увеличение СС-риска. Кроме того, массивные ЖКТ-кровотечения сами по себе сопряжены с риском смерти, при этом пожилой возраст, тяжелая соматическая патология, сопутствующие заболевания являются факторами, еще более повышающими вероятность летального исхода.

Наличие кислотозависимого заболевания существенно увеличивает не только риск ЖКТ-кровотечений, но и вероятность межлекарственных взаимодействий, последствия которых у пациентов высокого СС-риска слишком серьезны, чтобы не принимать их во внимание. Например, снижение выраженности эффекта антиагрегационных препаратов сопряжено с повышением риска развития тяжелых атеротромботических осложнений и смерти. Межлекарственные взаимодействия могут также приводить к усилению эффекта антиагрегантов и антикоагулянтов и, как следствие, развитию тяжелых осложнений (внутричерепных кровотечений), сопряженных с высоким риском смерти.

В связи с этим своевременная диагностика и лечение кислотозависимой патологии ЖКТ являются важными аспектами ведения пациентов высокого СС-риска.

Как снизить риск ЖКТ-кровотечений у кардиологических пациентов?

Безусловно, отказ от приема антиагрегационных и других жизнеподдерживающих препаратов у пациентов высокого СС-риска недопустим. Польза от профилактического приема АСК или ДАТ с целью предупреждения развития фатальных инфарктов миокарда и инсультов в целом превышает риск возникновения ЖКТ-кровотечений (M. Steven Weisman, 2002). Сегодня длительный прием ДАТ является стандартным подходом к лечению больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). АСК – один из обязательных компонентов лечения пациентов с хронической ИБС и другими заболеваниями атеросклеротической природы при наличии высокого и очень высокого СС-риска. Поэтому в современных рекомендациях по ведению больных высокого СС-риска подчеркивается важность обеспечения длительной и безопасной антиагрегационной терапии. Даже при возникновении ЖКТ-кровотечений прием АСК или ДАТ рекомендуется возобновить сразу после стабилизации состояния больного.

В большинстве ситуаций единственной возможностью снижения риска ЖКТ-осложнений, в том числе кровотечений, является назначение антисекреторных препаратов – ингибиторов протонной помпы (ИПП) или блокаторов рецепторов гистамина (Н₂-блокаторы).

Эффект ИПП при кислотозависимых заболеваниях заключается в повышении и поддержании целевого уровня рН в желудке в течение длительного времени, что создает условия для заживления эрозий и язв. Особое значение придается антисекреторной терапии у больных с язвенными кровотечениями: быстрое подавление секреции соляной кислоты способствует остановке кровотечения и предотвращает его рецидив. Управляемая фармакологическая блокада выработки соляной кислоты для эффективного гемостаза проводится с помощью инъекционных форм ИПП.

Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии высокой эффективности ИПП в предупреждении повторных обострений язвенной болезни у пациентов с язвами в анамнезе, индуцированными приемом АСК или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В этом отношении ИПП продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с антацидами Н₂-рецепторов и синтетическими простагландинами при их назначении в стандартных дозировках одновременно с антиагрегантами (F.K. Chan et al., 2008; A. Rostom et al., 2009; F.L. Lanza et al., 2009; G. Burmester et al., 2011). Следует также отметить, что, по данным клинических испытаний, для вторичной профилактики гастропатий и ЖКТ-кровотечений, связанных с приемом АСК, ИПП оказались более эффективны, чем замена АСК клопидогрелем (K.L. Francis et al., 2005).

Доказательная база ИПП взята в основу руководства Европейского консенсуса по ведению больных с неварикозными кровотечениями из верхних отделов пищеварительного тракта, в котором рекомендовано для уменьшения частоты повторных кровотечений и летальности у больных, перенесших успешную эндоскопическую терапию, применять высокие дозы ИПП. Н₂-блокаторы (ранитидин, фамотидин) не рекомендованы с этой целью (A. Barkun et al., 2010).

Пациентам с язвенной болезнью в анамнезе антиагрегационную терапию, тромболизис, гепаринотерапию рекомендовано проводить только под прикрытием ИПП.

Какой ИПП выбрать?

Эффективным препаратом для лечения и профилактики рецидива ЖКТ-кровотечений является пантопризол, что продемонстрировано во многих клинических исследованиях.

Пантопризол способствует стойкому удержанию значений интрагастрального рН на уровне 6,0 (Duvnjak et al., 2001). Отличием пантопризола от других ИПП является узкий диапазон рН (<3), при котором наблюдается активация препарата. Это важно, так как протонные помпы – молекулы АТФазы есть не только в париетальных клетках желудка, но и в клетках билиарного эпителия, гематоэнцефалического барьера, кишечного эпителия, почечных канальцев, эпителия роговицы, мышц, иммунокомпетентных клеток, остеокластов.

Более высокая рН-селективность пантопризола означает, что этот препарат, в отличие от некоторых других ИПП, с меньшей вероятностью будет накапливаться в организме или активироваться в умеренно кислой среде. Это обуславливает меньшее количество побочных эффектов и большую безопасность пантопризола по сравнению с другими представителями этой группы.

Пантопризол в стандартной дозе 20 мг внутрь эффективен в профилактике гастропатии, ассоциированной с приемом НПВП (S.M. Chee, 2003). В исследовании G. Holtmann (2011) лечение этим препаратом приводило к снижению выраженности диспепсических симптомов при приеме НПВП. В британском исследовании продемонстрирована высокая эффективность пантопризола у пациентов с кислотозависимыми

заболеваниями, протекавшими с частыми обострениями и устойчивыми к лечению Н₂-блокаторами. Доля больных в состоянии стойкой ремиссии по истечении 1 года составила 82%, 2 лет – 75%, 3 лет – 72%, 4 лет – 70%, 5 лет – 68%. Наблюдение длилось в течение 5 лет, за это время пантопризол продемонстрировал также безопасность применения и хорошую переносимость (K.D. Bardhan, 2005).

Результаты исследования G. Brunner и соавт. показали, что ежедневная поддерживающая терапия пантопризолом продолжительностью до 15 лет при тяжелых кислотозависимых заболеваниях эффективна, хорошо переносима, безопасна и не сопряжена с отдаленным риском развития побочных эффектов.

Дополнительные преимущества пантопризола при высоком СС-риске

Пантопризол имеет минимум перекрестных взаимодействий при совместном приеме с другими препаратами, в частности, он не вступает в лекарственные взаимодействия с кофеином, карбамазепином, дигоксином, глибенкламидом, метопрололом, нифедипином, варфарином, что особенно важно для больных кардиологического профиля.

К вопросу о межлекарственных взаимодействиях – следует отметить, что ИПП метаболизируются в печени с участием цитохрома P450 – CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, но в разной степени угнетают окислительную активность ферментов CYP.

Поскольку CYP2C19 участвует в метаболизме значительного количества лекарственных средств, большое практическое значение придается влиянию ИПП именно на эту субъединицу цитохрома P450. По результатам исследований in vitro, среди пяти наиболее часто применяемых ИПП пантопризол в наименьшей степени подавляет CYP2C19. Максимально система цитохрома задействована при метаболизме омепразола и эзомепразола (D.C. Borodin, 2010; X. Бломе, 2009).

В целом среди вышеперечисленных ИПП пантопризол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450. Это является важным моментом, принимая во внимание продолжающуюся дискуссии о возможном негативном взаимодействии ИПП и клопидогреля – препарата, широко используемого в составе ДАТ у пациентов высокого СС-риска.

Известно, что переход клопидогреля из пролекарственной формы в собственно лекарство происходит в печени с участием CYP2C19. ИПП с высокой аффинностью к CYP2C19 могут замедлять активацию клопидогреля, что приводит к уменьшению его антиагрегантного эффекта.

В 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с перекрестным дизайном более углубленно изучали взаимодействие клопидогреля (300 мг – нагрузочная и 75 мг – поддерживающая дозы), омепразола и пантопризола. Изучались также эффект повышения доз клопидогреля до 600 и 150 мг, а также взаимодействие с пантопризолом в дозе 80 мг. Исследование показало, что пантопризол не оказывал влияния на фармакодинамику и эффект клопидогреля, тогда как присоединение омепразола приводило к снижению ингибирующего влияния клопидогреля на тромбоциты, повышению агрегации тромбоцитов (D.J. Angiolillo, 2009).

Изучению взаимодействия клопидогреля и пантопризола в двойной дозе посвящено также рандомизированное исследование с перекрестным дизайном с участием здоровых добровольцев, получавших в течение недели клопидогрель (600 и 75 мг) и пантопризол (80 мг). Пантопризол назначали одновременно с клопидогрелем или через 8/12 ч. При оценке функции тромбоцитов в разные временные точки было показано, что пантопризол в высокой дозе не оказывает влияния на фармакодинамические эффекты клопидогреля, независимо от режима приема (J.L. Ferreira, 2011).

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA) США на основании данных исследований не рекомендует для совместного назначения с клопидогрелем омепразол; в качестве альтернативы предложен пантопризол.

Таким образом, пациенты высокого СС-риска нуждаются в тщательном обследовании и сборе анамнеза для своевременного выявления кислотозависимых заболеваний. При наличии такого заболевания следует провести его лечение перед назначением антиагрегационной терапии. У пациентов с кислотозависимым заболеванием или ЖКТ-кровотечением в анамнезе антиагрегационную терапию следует проводить под прикрытием ИПП. Данная тактика в большинстве случаев позволяет избежать ЖКТ-осложнений и проводить антиагрегационную терапию на протяжении длительного времени. Пантопризол – препарат с убедительной доказательной базой эффективности и безопасности в лечении кислотозависимой патологии, в отношении которого накоплен огромный клинический опыт.

Низкий риск лекарственных взаимодействий пантопризола позволяет рассматривать его как оптимальный препарат для применения у кардиологических пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений и сопутствующей патологии.

Это свойство пантопризола приобретает особое значение для пациентов пожилого возраста, которые могут принимать несколько лекарственных средств или препараты с узким терапевтическим окном.

Подготовила Наталья Очеретяная

3-04-ПАН-РЕЦ-0515

3

ПанГастро

ПАНТОПРАЗОЛ

Європейський пантопразол
з українською душею!

Опануй свою
«ЯЗВУ»!



SANDOZ
a Novartis company