# Выбор ингибитора протонной помпы в гастроэнтерологической и терапевтической практике

По итогам международной конференции «Интегральные вопросы внутренней медицины», 26-27 апреля, г. Севастополь

26-27 апреля в Севастополе состоялась международная конференция «Интегральные вопросы внутренней медицины», посвященная актуальным проблемам теоретической и практической гастроэнтерологии. В ходе конференции широко освещались вопросы современных подходов к терапии кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), назначения гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени, тактике ведения больных при дивертикулярной болезни и др. Важной особенностью конференции явился междисциплинарный подход к проблеме, поскольку больные, требующие вмешательства гастроэнтерологов, нередко являются первичными пациентами других профильных специалистов – кардиологов, инфекционистов, генетиков и пр. Очевидно, что тактика ведения таких пациентов должна быть продуманной и согласованной с учетом степени тяжести состояния больного и коморбидных состояний, чтобы назначаемая разными специалистами терапия была синергичной и эффективной. В аспекте междисциплинарного подхода на конференции обсуждались вопросы назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) пациентам, которые получают терапию антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), а также применения ИПП в отделениях интенсивной терапии.

С обзором современных принципов терапии кислотозависимых заболеваний и проблемой выбора адекватного ИПП выступила заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФУВ РГМУ, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор Эмилия Прохоровна Яковенко.

В начале доклада Э.П. Яковенко напомнила, что к группе кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) относится группа заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играет патологическое влияние соляной кислоты на слизистую оболочку. Уровень соляной кислоты может быть повышенным, нормальным или сниженным, но ключевым моментом является то, что уровень кислотности, который есть у каждого конкрентного больного, является агрессивным по отношению к собственной слизистой оболочке. Затем докладчик подробно остановилась на этиологических и патогенетических факторах развития КЗЗ, сделав акцент на том, что на первом месте среди этиологичесих факторов язвенной болезни по-прежнему находится Helicobacter pylori, затем прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), тяжелые стрессовые ситуации (острые язвы), а также их сочетание. Среди более редких причин необходимо выделить заболевания, сопровождающиеся повышением уровня сыровоточного гастрина (синдром Золлингера-Эллисона, множественная эндокринная неоплазия. резекция тонкой кишки), заболевания, сопровождающиеся повышением уровня сывороточного гистамина (системный мастоцитоз, базофильная лейкемия и т.д.). Здесь необходимо напомнить о гематологических онкобольных, получающих химиотерапию, и у которых при разрушении патологических клеток в сыворотку крови выбрасывается значительное количество гистамина, что требует назначения ингибиторов протонной помпы. Также к редким причинам относят болезнь Крона, вирусные инфекции (герпес, цитомегаловирус), нарушение аодоминального кровотока и генетические нарушения. Среди спорных причин выделяют прием кортикостероидов и идеопатические причины. А также необходимо помнить об истинной язвенной болезни, при которой четкая этиология отсутствует, а наблюдается повышенная кислотность и язвенные поражения желулка.

Коротко остановившись на патогенезе основных КЗЗ, докладчик обратила внимание, что в патогенезе Нр-ассоциированных эрозий и язв ведующую роль играют:

1. Нарушение защитных свойств слизистой оболочки (СО) вследствие воспалительной реакции, вызванной влиянием бактериалых токсинов, формирования цитокинового каскада в слизистой оболочке

2. Жизнедеятельность Н. pylori в антральном отделе желудка, вследствие чего образуется аммиак, защелачивается желудочное содержимое и избыточно повышается уровень гастрина, что в свою очередь повышает секрецию соляной кислоты.

Необходимо помнить, что частота язвенных кровотечений, ассоциированных с H. pylori, составляет 15%.

В основе патогенеза НПВП-ассоциированных язв лежат как местные токсические эффекты НПВП на слизистую оболочку, так и системные эффекты, включающиеся через 10-14 дней от начала приема препаратов. Токсические эффекты уменьшаются при использовании селективных НПВП, ингибирующих преимущественно циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), оказывая меньший токсический эффект на слизистую облочку желудка.

Особо следует остановиться на группе стрессовых язв. Стрессовые язвы – это группа язв с различной этиологией и патогенезом, которые развиваются у тяжелых больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Данная проблема до сих пор недооценивается, несмотря на то, что эрозивно-язвенные поражения возникают у 40-100% тяжелых больных в первые часы пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а клинически значимые кровотечения наблюдаются у 25-30% больных. Чаще всего это массивные кровотечения у пациентов, поступающих в травматологические и кардиологические отделения.

- К факторам риска развития стрессовых язв относятся:
- 1. Тяжелые травмы, включая церебральные.
- 2. Ожоги более 25% поверхности тела.
- Большие хирургические операции.
   Сепсис.
- 5. Остро развивающаяся артериальная гипотензия любого генеза.
- 6. Дыхательная недостаточность, требующая механической вентиляции.
- 7. Коагулопатии, тромбоцитопения.
- 8. Печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность, а также их сочетания.

Пусковым механизмом в патогенезе развития стрессовых язв является артериальная гипотензия, приводящая к массивной ишемии слизистой оболочки желудка и нарушению ее защитных свойств. В создавшихся условиях нормальный и даже сниженный уровень желудочной секреции существенно повышает свой агрессивный потенциал. Таким образом, при падении артериального давления и развитии шока в желудке появляются очаговые зоны ишемии с последующими изъязвлениями. Данные язвы возникат в момент реперфузии, восстановления кровотока и кислотообразования, являются глубокими и могут проявляться массивными кровотечениями.

Схема профилактики стрессовых язв следующая: ИПП (Контролок) – 40 мг

внутривенно каждые 12 ч в течение 3 сут. После перевода больного на энтеральное питание Контролок назначается по 40 мг каждые 12 ч за 30 мин до завтрака и ужина перорально. Длительность терапии: при отсутствии в анамнезе К33 — в среднем 1-2 нед, при наличии — 4 нед и более. При этом черезвычайно важно продолжить энтеральную терапию также Контролоком, который использовался внутривенно для профилактики желудочного кровотечения.

Далее докладчик подробно остановилась на роли соляной кислоты в патогенезе КЗЗ, напомнив, что гиперпродукция соляной кислоты сопровождается развитием спазма привратника желудка, повышением внутрижелудочного давления и формированием язвенноподобного болевого синдрома. Известно, что привратник желудка открывается при повышении рН 2,5 и выше, чтобы избежать попадания кислого содержимого желудка в ДПК. Назначая прокинетик, мы можем преодолеть этот гипертонус, но в таком случае мы ятрогенно способствуем попаданию резко кислого желудочного содержимого в ДПК и тем самым провоцируем развитие ацидопептических повреждений более низко расположенных участков желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Поэтому, отвечая на вопрос, можно ли назначать прокинетик больным с рефлюксной болезнью, не назначая ингибитор протонной помпы, можем обоснованно сказать нет, исключением является только щелочной рефлюкс. Повышение кислотности также ответственно за развитие метаплазии желулка и ДПК.

Необходимо обратить особое внимание, что гиперпродукция соляной кислоты сопровождается повышенной продукцией гастроинтестинальных гормонов, учавствующих в регуляции панкреатической секреции, моторики билиарной системы и кишечника, что приводит к обострениям хронического панкреатита, развитию спастической дискинезии толстой кишки с запорами, функциональными расстройствами желчного пузыря и билиарных сфинктеров. Также наблюдается закисление дуоденального содержимого с развитием относительной ферментативной недостаточности.

Таким образом, основной целью терапии кислотозависимых заболеваний является снижение факторов агрессии (соляной кислоты и пепсина) и повышение защитных свойств слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. «Золотым стандартом» лечения по праву считаются ИПП. В настоящее время в терапии эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и ДПК не используются Н<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы и М-холиноблокаторы. Так как антацидные препараты не влияют на продукцию соляной кислоты, то их использование является кратковременным, в виде симптоматической терапии.

Выбор ИПП в качестве основного средства терапии связан с их антисекреторным действием. ИПП легко проникают в париетальную клетку, при низких значениях рН активизируются и связываются с аминокислотами протонной помпы, блокируя продукцию соляной кислоты на определенный период времени. Протонная помпа представляет собой цепь аминокислот, которые обеспечивают обмен ионов водорода и ионов калия, при этом ионы водорода попадают из цитоплазмы в секреторные канальцы, где и происходит их соединение с ионами хлора с образованием соляной кислоты. Ингибиторы протонной помпы, связываясь с аминокислотой в определенной позиции, блокируют выработку соляной кислоты париетальными клетками. На сегодняшний день синтезировано пять ИПП омепразол, ланзопразол, рабепразол, пантопразол и эзомепразол. Они различны по точкам своего приложения в протонной помпе, и в данном случае пантопразол выгодно отличается от остальных ИПП. Пантопразол (Контролок) связывается как с поверхностным, так и с глубоко расположенным участком протонной помпы (цистеином 813 и цистеином 822), обеспечивая быстрое и стабильное подавление секреции соляной кислоты.

Основными эффектами ИПП при K33 являются:

- обеспечение рубцевания язв и эрозий за счет подавления секреции соляной кислоты и блокирования активности пепсина;
- повышение эффективности эрадикационной терапии при Нр-инфекции;
- снижение агрессивности желудочного рефлюксата (при ГЭРБ);
- снижение продукции панкреатического секрета (при панткреатитах для купирования болевого синдрома и повышения эффективности ферментной терапии).

Существует ряд факторов, влияющих на эффективность ИПП. Их можно разделить на связанные с препаратом и связанные с макроорганизмом. К первым относят: фармакологические свойства препарата (фармакодинамика, фармакокинетика (биодоступность, период полувыведения, особенности биотрансформации и взаимодействия с другими препаратами и т.д.), а также состав и форму выпуска препарата. Ко вторым относят вариабельность генотипов цитохрома Р450, определяющих скорость и особенность метаболизма лекарственных препаратов. По скорости метаболизма определенного лекарственного препарата выделяют два типа людеи: оыстрые и медленные метаоолаизеры.

В связи в вышеперечисленными факторами необходимо выделить пантопразол (оригинальный препарат — Контролок):

- 1. Контролок обладает высокой биодоступностью (77%), начиная с первой дозы.
- 2. Обладает постоянной линейной предсказуемой фармакокинетикой (максимальный антисекреторный эффект достигается с первым приемом препарата и сохраняется на протяжении всего срока терапии, антисекреторный эффект прямо пропорционален дозе препарата).
- 3. Контролок длительно подавляет секрецию соляной кислоты.
- 4. Отсутствие лекарственного взаимодействия с другими препаратами.
- 5. Наличие парентеральной формы введения.

Данные преимущества были описаны многими исследователями. Следует обратить внимание, что ни один генерический

12

### www.health-ua.com

препарат пантопразола не имеет такой доказательной исследовательской базы, как оригинальный пантопразол — Контролок.

Высокая биодоступность Контролока с первой дозы позволяет быстро получить эффект, при этом важно, что такая биодоступность является постоянной как на 1-й, так и на 7-й день терапии.

Этот вопрос подробно изучен в исследовании Сеderberg и соавт.: биодоступность оригинального пантопрозола составляла 77% на протяжении всего 7-дневного курса приема, а биодоступность омепразола колебалась от 35 до 60% (рис. 1). В данном случае необходимо обратить внимание, что если пациент принимает пантопразол 7 дней, а затем мы переводим его на омепразол, то эффективность лечения резко снижается — практически в 2 раза. Поэтому можно переводить пациента с омепразола на пантопразол, но не наоборот.

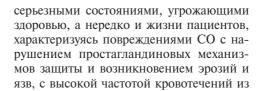
Одним из ключевых преимуществ оригинального пантопразола является минимальный риск межлекарственного взаимодействия. В вопросе лекарственного взаимодействия Контролок является наиболее изученным и безопасным ИПП.

Вторая часть доклада Э.П. Яковенко была посвящена современным принципам эрадикационной терапии и тенденциям, положенным в основу Маастрихтского Схемы эрадикации включают в себя два антибактериальных препарата (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, тетрациклин, фуразолидон, левофлоксацин, рифабутин) и ИПП. При выборе ИПП нельзя забывать о лекарственном взаимодействии. Известно, что некоторые ИПП вступают в лекарственное взаимодействие и с амоксициллином, и с кларитромицином, поэтому в схемах эрадикации нельзя забывать о преимуществах компранска

Докладчиком были предложены четырехкомпонентные схемы эрадикационной терапии, прошедшие апробацию в клинике с эффективностью не менее 90%:

- 1. Контролок 40 мг за 30 мин до еды 2 раза в день + Кларитромицин 500 мг 2 раза в день + Тинидазол 500 мг 2 раза в день + Де-Нол 240 мг 2 раза в день.
- 2. Контролок 40 мг 2 раза в день + Кларитромицин 500 мг 2 раза в день + Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + Де-Нол 240 мг 2 раза в день.
- 3. Контролок 40 мг 2 раза в день + Тетрациклин 500 мг 4 раза в день + Фуразолидон 100 мг 4 раза в день + Де-Нол 120 мг 4 раза в день.

Следует обратить внимание, что антибактериальные препараты принимаются во время еды и продолжительность курса



ЖКТ и/или перфораций.

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ • КОНФЕРЕНЦІЯ

Вопросам соотношения риска и пользы при терапии антиагрегантными препаратами и НПВП была посвящена лекция старшего научного сотрудника НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК, доктора медицинских наук Александра Ивановича Каминного.

НПВП в настоящее время широко используются как обезболивающие и противовоспалительные средства при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, а также в качестве профилактической антиагрегантной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и цереброваскулярной патологии. Чаще НПВП используются у людей старшего возраста (старше 65 лет): 70% таких пациентов принимают НПВП как минимум один раз в неделю, а 34% пациентов из общего числа принимающих НПВП пользуются ими ежедневно. Учитывая мировую тенденцию к росту популяции, страдающей от ССЗ, цереброваскулярных заболеваний, а также заболеваний опорно-двигательного аппарата, можно прогнозировать рост в ближайшем будущем числа пациентов, принимающих НПВП.

Механизм действия НПВП заключается в ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, обеспечивающего преобразование арахидоновой кислоты в простагландины, оказывая влияние на образование двух важнейших регуляторов гемостаза - тромбоксана и простациклина. Существуют две изоформы пиклооксигеназы — пиклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). ЦОГ-1 в стенках желудка и кишечника является важнейшим источником защищающих слизистую цитопротективных простагландинов (тромбоксана). ЦОГ-2 физиологически присутствует в мозге, корковом слое почек и в клетках эндотелия, обеспечивая синтез простациклина. В тромбоцитах образуется только ЦОГ-1,

Именно поэтому для лечения больных с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью как Британский комитет по безопасности лекарств, так и FDA рекомендовали не применять селективные ингибиторы ЦОГ-2. Более 50% пациентов, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2, также принимают ацетилсалициловую кислоту (АСК) в кардиопротективной дозе, и значительная часть этих пациентов также принимает НПВП. Исследования последних лет (Fred E. et al., JAMA, 2000; Weil J et al., BMJ, 1995) наглядно продемонстрировали, что риск развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ значительно возрастает при применении всех НВПВ, включая ингибиторы ЦОГ-2 и традиционные НПВП в комбинации с АСК в кардиопротективных дозах. С возрастанием дозы АСК от 75 до 300 мг/сут увеличивается риск грозных осложнений - кровотечений из ЖКТ от 2,3 до 3,9 раз соответственно. Использование даже низких доз АСК ассоциируется с 2-4-кратным повышением риска осложнений со стороны ЖКТ, независимо от формы принятия препарата. Исследование CURE (2003) убедительно продемонстрировало отсутствие пользы и повышение риска кровотечений из ЖКТ при применении высоких доз АСК. На фоне других форм комбинированной терапии (АСК и клопидогрель, АСК и НПВП, АСК и варфарин, АСК и низкомолекулярный гепарин) риск осложнений со стороны ЖКТ возрастает в той же степени, что подтверждено исследованиями FRISC-1 (1996), MATCH (2004), CREATE (2005), CHARISMA (2006).

Поэтому, согласно рекомендациям Консенсуса 2008 г. ACCF/ACG/AHA (American College of Cardiology Foundation/American College of Gastroenterology/American Heart Association), для постоянного приема не следует без необходимости назначать АСК в дозе выше 81 мг/сут, а у больных с повышенным риском следует применять гастропротективную терапию, препаратами выбора для проведения которой являются ИПП. Предлагаемые подходы к уменьшению риска гастроинтестинальных осложнений представлены на рисунке 2.

Необходимость антиагрегантной терапии

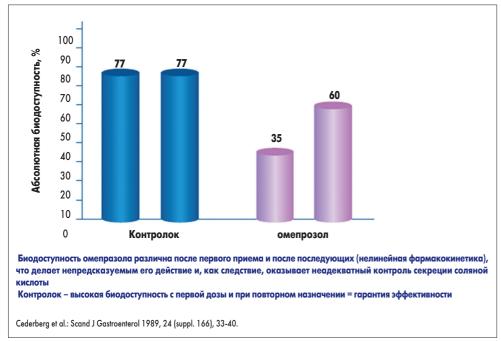


Рис. 1. Сравнение биодоступности Контролока и омепразола после приема первой и повторной дозы

консенсуса IV. Профессор побробно остановилась на клинических ситуациях, когда рекомендовано проводить эрадикационную терапию, а именно:

- неязвенная диспепсия;
- язва желудка и ДПК, а также их осложнения;
  - МАЛЬТома;
  - атрофический гастрит;
- резекция желудка по поводу рака;
- 1-я степень родства с пациентами с наличием рака желудка;
- желание больного.



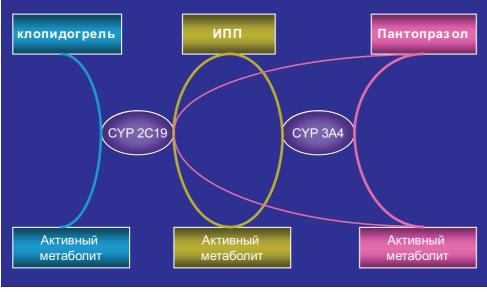


Рис. 3. Метаболизм клопидегреля и ИПП

поэтому ингибиторы ЦОГ-1 способны повлиять на синтез в них тромбоксана. Ингибиторы же ЦОГ-2 (коксибы) не влияют на агрегацию тромбоцитов, одновременно подавляя образование простациклина. Отсутствие действия на синтез тромбоксана в тромбоцитах и ингибирование синтеза простациклина в клетках эндотелия у здоровых лиц практически не сопряжено с риском тромбообразования ввиду выделения эндотелием сосудов оксида азота, имеющего защитную функцию. Однако при определенных коморбидных патологиях, сопровождающихся повышенным риском тромбообразования, возникает дисбаланс, приводящий к протромботическому состоянию, сопровождающемуся повышенным риском сердечно-сосудистых событий.

Метаанализ, проведенный в 2008 г. (Sameer de Saini at al. Arch Intern Med. 2008), продемонстрировал частоту снижения кровотечений из ЖКТ у пациентов, получающих низкие дозы АСК в комбинации с ИПП, с 9,1 до 3,1%, а смертность от 1,4 до 0,4% соответственно. При этом ИПП обеспечивают преимущество перед ранитидином в профилактике НПВП-индуцированных язв и диспепсии (80 и 63% для омепразола и ранитидина соответственно; Neville D.Yeomans et al., NEJM, 1998).

Отдельного внимания заслуживает возможность применения ИПП в качестве гастропротективных средств у больных, принимающих клопидогрель. К безусловным

Продолжение на стр. 14.

### **МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ** • КОНФЕРЕНЦІЯ

# Выбор ингибитора протонной помпы в гастроэнтерологической и терапевтической практике

По итогам международной конференции «Интегральные вопросы внутренней медицины», 26-27 апреля, г. Севастополь

Продолжение. Начало на стр. 12.

показаниям для приема последнего относится наличие в анамнезе пациента транслюминальной коронарной ангиопластики с имплантацией стента с лекарственным покрытием. Однако применение большинства ИПП на фоне приема клопидогреля ассоциируется с увеличением риска ССЗ.

По результатам исследования базы данных МЕDCO, содержащей информацию о 60 млн американцев, у пациентов, принимавших ИПП совместно с клопидогрелем, риск возникновения больших неблагоприятных ССЗ составил 25%, в то время как у не принимавших ИПП пациентов риск был ниже и составлял 17,9%. Причины негативного эффекта такой комбинации кроются в ингибировании большинством ИПП (омепразол, лансопразол, эзомепразол) цитохрома Р450 2С19, что изменяет фармакокинетику клопидогреля. В этом смысле интерес представляет пантопразол (Контролок), который, обладая низкой аффинностью к цитохрому Р450, не влияет на метаболическую активацию клопидогреля. В отличие от большинства продуктов, образующихся в фазе І биотрансформации других ИПП, первоначальный метаболит пантопразола 4-гидроксипантопразол, образуемый в результате воздействия системы СҮР, проходит затем вторичную (фаза II) биотрансформацию посредством конъюгации с сульфатом в цитозоле (рис. 3).

Эту реакцию конъюгации часто расценивают как причину более низкой способности пантопразола вступать в лекарственное взаимодействие по сравнению с другими ИПП. Уже существуют первые данные популяционного исследования в пользу этой гипотезы (проведенного среди жителей Онтарио старше 66 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу острого ИМ (ОИМ) с 2002 по 2007 гг. На основе изучения баз данных – Ontario Public Drug Program; Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database; Ontario Health Insurance Plan – была сформирована группа пациентов, которая длительное время (более одного года) принимала клопидогрель (13 636 пациентов, из которых 2682 пациента получали ИПП в течение 30 дней после выписки и 4224 — в течение 90 дней). Назначение пантопразола не было связано с частотой решиливов ИМ для пациентов, получавших клопидогрель. Назначение других ИПП, напротив, сопровождалось 40% увеличением риска рецидива ИМ в течение 90 дней

после выписки из стационара по сравнению с группой пациентов, которым эти ИПП не назначались (ОШ=1,40; 95% ДИ=1,10-1,77) (рис. 4).

Таким образом, среди пациентов, получавших клопидогрель после ОИМ, сопутствующее использование ИПП, ингибирующего цитохром Р450 2С19 (омепразол, ланзопразол или рабепразол), увеличивает риск рецидива ИМ и, возможно, является результатом ингибирования метаболической биоактивации клопидогреля. Такой эффект не был замечен при сопутствующей терапии пантопразолом. Это дает основания полагать, что сопутствующая лечению клопидогрелем терапия ИПП должна быть минимизирована кроме терапии пантопразолом (Контролок), который в таких случаях может быть препаратом выбора для достижения гастропротективного эффекта. Следует отметить, что пантопразол (Контролок) может быть рекомендован как препарат для гастропротективной терапии также больным, принимающим варфарин, поскольку эффекты взаимодействия других ИПП с варфарином также изучены менее, чем эффекты взаимодействия пантопразола.

На основании результатов вышеперечисленных исследований в январе 2009 г. FDA выпустило рекомендации, предписывающие избегать одновременного использования плавикса (клопидогреля) и омепразола в связи с получением новых клинических данных, подтверждающих, что омепразол при одновременном приеме значительно снижает противосвертывающий эффект клопидогреля. Омепразол ингибирует фермент СҮР2С19, ответственный за превращение клопидогреля в его активный метаболит. Однако не все ИПП имеют аналогичное действие на фермент СҮР2С19. Именно поэтому в октябре 2010 г. FDA повторно опубликовало данные рекомендации с разъяснениями по поводу того, что данный эффект отмечался только у омепразола и, соответственно, они не касаются других ИПП. В качестве альтернативного ИПП при приеме клопидогреля FDA был рекомендован пантопразол (Контролок), который очень незначительно ингибирует фермент СҮР2С19 и соответственно практически не оказывает влияния на фармакологическое действие клопидогреля. В связи с этим были внесены измения в инструкцию к оригинальному клопидогрелю (Плавиксу), где противопоказано его совместное применение с омепразолом.

Серьезной проблемой также является вопрос взаимодействия препаратов при кровотечениях из ЖКТ на фоне антитромбоцитарной терапии. На основании согласованного мнения экспертов

оргкомитета ACCF/ACG/AHA решение о комбинации тиенопиридинов и ИПП также должно применяться с учетом всех рисков - как сердечно-сосудистых, так и ЖКТ кровотечений. Несколько проспективных и одно рандомизированное клиническое исследование показали противоречивые результаты влияния комбинации тиенопиридинов и ИПП на сердечнососудистые события. Однако рекомендации экспертов по лечению пациентов с кровотечениями из ЖКТ (2010) ясно показывают, что возврат к антитромбоцитарной терапии необходим как можно раньше, поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений превышает риск повторных кровотечений. При острых состояниях, после прекрашения антитромбоцитарной терапии до остановки кровотечения и возобновлении ее в течение 3-7 дней представляется вероятным внутривенное введение пантопразола (Контролок) ввиду клинических преимуществ, обусловленных вышеописанными особенностями его метаболизма (Clin.Gastroenterology Hepatol, 2006) (табл. 1).

Подходы к лечению заболеваний печени и назначению гастропротективной терапии стали темой доклада доктора медицинских наук, профессора Олега Яковлевича Бабака (Институт терапии им. Л.Т. Малой, г. Харьков).

Ключевым моментом лекции были токсические лекарственные поражения печени, гиподиагностика которых часто имеет место в клинической практике. Между тем побочные гепатотоксические действия лекарственных препаратов являются причиной гепатитов у пациентов старше 40 лет в 40% случаев и фульминантной печеночной недостаточности - в 15-30% случав (M. Vidali, M. Hidestrand, 2008). При этом достоверных эпидемиологических данных о частоте лекарственных поражений печени в Украине нет – в силу неправильной интерпретации лабораторных показателей анализов и неадекватного трактования клинической симптоматики, латентным течением некоторых лекарственно индуцированных патологий, сокрытия данных медицинскими работниками и пр. На фоне существования в мире более 2000 центров, которые специализированно занимаются изучением лекарственных поражений печени, такая картина представляется тревожащей.

Гепатотоксичность лекарственных средств определяется дозой и временем их приема, а также путем выведения препарата из организма. Кроме собственной гепатотоксичности, следует учитывать идиосинкратический эффект — возможность

индивидуальной непереносимости препарата пациентом, развития иммуноопосредованных реакций на препарат, либо образования высокотоксичных метаболитов в процессе его трансформации. Острые гепатотоксические реакции на прием лекарственных препаратов могут проявляться в виде лекарственного гепатита, стеатоза, холестаза, веноокклюзивной болезни сосудов печени. Лекарственный токсический гепатит чаше всего индушируется такими препаратами, как отдельные представители класса НПВП (диклофенак), изониазид, ранитидин, ципротеронацетат, метформин, фенитоин, троглидазон, и сопровождается диффузным некрозом гепатоцитов с моноцитарными и эозинофильными инфильтратами и сохраненной дольковой структурой печени. К факторам риска его развития относятся: возраст старше 65 лет, прием индукторов цитохрома Р450, голодание, возрастные изменения печеночного метаболизма и индивидуальная предрасположенность. Лекарственный стеатоз развивается как следствие аномальной аккумуляции триглицеридов внутри гепатоцитов и может быть индуцирован различными группами лекарственных средств (АСК, изониазид, желчные кислоты, синтетические эстрогены). Амиодарон вызывает стеатоз, быстро прогрессирующий в цирроз с возможным летальным исходом, у 15-55% пациентов.

В основе холестаза лежит повреждение ксенобиотиками каналикулярных мембран и цитоскелета, ингибирование АТФ-зависимых транспортных механизмов, снижение функции белков-транспортеров органических анионов и желчных кислот, Р-гликопротеина, белка множественной резистентности, нарушение гомеостаза кальция и глутатиона. Среди наиболее часто индуцирующих холестаз лекарственных препаратов ведущее место занимают пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, противоопухолевые, некоторые психиатрические (аминазин) и антибактериальные (рифампицин) препараты, а также препараты, используемые для лечения артериальной гипертонии (каптоприл, эналаприл) и др. Лекарственное поражение сосудов печени (веноокклюзивная болезнь) характеризуется тромбозами афферентных печеночных венул, что приводит к центролобулярным некрозам, нарушению оттока крови, развитию цирроза и печеночной недостаточности. Помимо лекарственных препаратов (циклофосфамид, мелфалан, этопозид и пр.), веноокклюзивная болезнь нередко индушируется растениями, применяемыми в народной медицине. Пирролизидиновые алкалоиды этих растений, алкалоиды гелиотропа в ряде стран Востока приводят к тяжелейшим поражениям печени (синдром Бадда-Киари). Побочное действие на печень с развитием веноокклюзионного печеночного синдрома и аденомы может оказывать окопник лекарственный, а употребление таких распространенных в народной медицине растений, как мелисса и мята болотная,

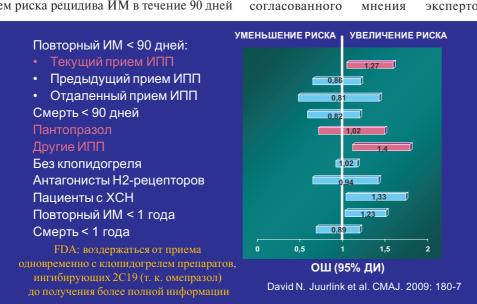


Рис. 4. Популяционное исследование жителей Онтарио (n=13 636)

Таблица 1. Профили фармакокинетического взаимодействия ИПП					
	эзомепразол	ланзопразол	омепразол	пантопразол	рабепразол
антациды	неизвестно	противоречи- вые данные	нет	нет	нет
карбамазепин	неизвестно	неизвестно	↓ клиренса	нет	неизвестно
контрацептивы	неизвестно	противоречи- вые данные	неизвестно	нет	неизвестно
циклоспорин	неизвестно	неизвестно	противоречи- вые данные	нет	неизвестно
диазепам	↓ клиренса	нет	↓ клиренса	нет	нет
диклофенак	неизвестно	неизвестно	нет	нет	неизвестно
дигоксин	неизвестно	неизвестно	↑ абсорбции	нет	↑ абсорбции
левотироксин	неизвестно	неизвестно	неизвестно	нет	неизвестно
метопролол	неизвестно	неизвестно	нет	нет	неизвестно
нифедипин	неизвестно	неизвестно	↑ абсорбции ↓ клиренса	нет	неизвестно
варфарин	↓ клиренса	нет	↓ клиренса	нет	нет

14 Тематичний номер • Жовтень 2012 р.

#### www.health-ua.com

Таблица 2. Токсические в	злияния некоторых растений на печень.		
Гепатит	Александрийский лист, валериана, дубровник, Жин Бу Хуан, карликовый дуб, комбуча, омела, хамелеон белый, чистотел		
Некроз печени	Мелисса болотная, мята болотная, шлемник, стеблелист		
Гепатит с развитием цирроза печени и печеночной недостаточностью	Кава-кава		
Печеночный вено-окклюзионный синдром, аденома печени	Окопник лекарственный		

### Таблица 3. Препараты, наиболее часто вызывающие гепатотоксичность

## Печеночно-клеточная (повышенная АЛТ)

Рисперидон Сертралин

Статины

Тразодон

Тетрациклины

Тровафлоксацин

Вальпроевая кислота

Смешанная (повышенная ЩФ + повышенная АЛТ) Холестатическая (повышенная ЩФ + повышенная тимоловая проба)

Акарбоза Ацетаминофен Амитриптилин Амиодарон Аллопуринол Азатиоприн Баклофен Бупроприон Каптоприл Флуоксетин Карбамазепин Фито-препараты: кава-кава и Клиндамицин дубровник Изониазид Кетоконазол Эналаприл Лизиноприл Лозартан Метотрексат НПВП Флутамид Нитрофураны Омепразол Пароксетин Фенобарбитал Пиразинамид Рифампин

эналаприл
Флутамид
Нитрофураны
Фенобарбитал
Фенитоин
Сульфонамиды
Тразодон
Триметопримсульфаметоксазол

ТИМОЛОВАЯ ПРОВА)

Амоксициллинклавулановая кислота
Анаболические стероиды
Хлорпромазин
Клопидогрель
Пероральные
контрацептивы
Эритромицин

Ирбесартан
 Миртазапин
 Фенотиазины
 Тербинафин
 Трициклические антидепрессанты

Эстрогены

Navarro V. J., 2007

может привести к некрозу печени. Список растений и лекарств на их основе, наиболее часто вызывающих поражения печени, приведен в таблице 2. В таблице 3 представлены лекарственные препараты с гепатотоксическими эффектами.

Следует отметить, что в ряде случаев гепатотоксичность наблюдалась даже при применении препаратов, используемых для гастропротективной терапии — ИПП. Однако ИПП не одинаковы по своему воздействию на печень. Здесь следует выделить пантопразол (Контролок) как самый безопасный препарат вследствие особенностей метаболизма в печени. Контролок не оказывает существенного влияния на активность цитохрома Р450, метаболизируясь преимущественно с участием сульфотрансферазы.

Трудности в диагностике лекарственных гепатитов состоят прежде всего в том, что заболевание легче диагностировать при остром начале (асцит, желтуха, клиника печеночной недостаточности и даже печеночной комы). Но заболевание часто протекает бессимптомно, и заподозрить его можно лишь при повышенном уровне печеночных трансаминаз и/или холестазе. Международные критерии оценки лекарственных поражений печени рекомендуют при постановке диагноза учитывать временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции, течение реакции после отмены препарата (снижение/нормализация уровня печеночных ферментов), положительный ответ на повторное введение препарата и, разумеется, тщательное обследование для

Международные критерии оценки лекарственных поражений печени (ЛПП)
1. Временной интервал между приемом

- препарата и развитием гепатотоксичной реакции:
   возможный от 5 до 90 дней:
- сомнительный 90 дней и более. 2. Течение реакции после отмены
- «возможное ЛПП» снижение уровня печеночных ферментов на 50% от избыточного выше верхней границы нормы в течение 8 дней;
- «определенное ЛПП» нормализация уровня печеночных ферментов в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней — для холестатического поражения печени.
- 3. Положительный ответ на повторное введение препарата повышение уровня ферментов в 2 и более раза.
- 4. Исключение альтернативной причины ЛПП путем тщательного обследования, включая биопсию печени.

исключения альтернативной причины поражения печени.

Для распознавания токсических поражений печени врач-клиницист должен прежде всего не игнорировать даже незначительные симптомы, которые возникли при использовании лекарственного препарата (тошнота, анорексия, дискомфорт в правом квадранте живота), тщательно собрать анамнез, устранить препарат, предположительно являющийся причиной гепатотоксичности, обращать внимание на желтуху, повышение уровня трансаминаз (3N и выше), повышение уровня билирубина без признаков билиарной обсрукции, повышение уровня щелочной фосфатазы.

При дифференциальной диагностике важно исключить другие возможные причины поражения печени, исследовав индивидуальные случаи значительного отклонения трансаминаз (8-10N), проверив маркеры вирусных гепатитов при значительном отклонении функциональных проб и пр. Окончательно установив диагноз лекарственного токсического поражения, важно подобрать больному адекватную терапию, в которую целесообразно включать препараты, содержащие естественные нетоксичные кислоты, улучшающие функцию печени, такие как урсодезоксихолевая кислота (УДХК) (Урсофальк), оказывающая прямое протективное действие на гепатоциты, тормозящая всасывание холестерина в кишечнике и блокирование его с желчью, а также улучшающая работу «холегепатического шунта», с продолжительностью курса лечения не менее 3 мес. Перспективными направлениями в диагностике и лечении лекарственных поражений печени являются: разработка способов определения чувствительности больного к конкретным препаратам, целевой анализ уровня активности печеночных ферментов в сыворотке крови, проведение высокоспецифичных и информативных нагрузочных тестов.

Конференция осветила широкий круг вопросов, актуальных как в теоретических аспектах терапии заболеваний ЖКТ, поиска новых методик диагностики и лечения, так и в повседневной практике врача-клинициста. В терапии заболеваний ЖКТ важной остается своевременная диагностика и назначение терапии, основанное на стандартах доказательной медицины. Многие вопросы требуют отдельных образовательных программ для практических врачей-гастроэнтерологов, которые позволят им обеспечить эффективное лечение пациентов с тяжелыми патологиями ЖКТ в рамках согласованного мультидисциплинарного подхода.

Материал предоставлен компанией «**Никомед**».

Передилата з будь—якого місяця!
У кожному відділенні «Укриошти»!
За передплатними індексами:

Здоров'я<sup>®</sup> України<sup>®®</sup>

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

тематичний номер «педіатрія » 37638

тематичний номер «Акушерство, гінекологіџ, репродуктологіџ» 89326

тематичний номер «хірургія, ортопедія, травматологія» 49561

HAIII CAŬT: www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» 3 2003 року

