

В.И. КАСЬЯНЕНКО, д.м.н., ведущий научный сотрудник, ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматические эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки – довольно распространенная группа заболеваний, объединенная общим признаком (изменение слизистой оболочки в ответ на воздействие различных ulcerогенных факторов), отягчающая основное заболевание, приводящая к грозным осложнениям и требующая назначения дополнительного медикаментозного лечения.

Ключевые слова: симптоматическое эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, ингибиторы протонной помпы

Под термином «симптоматическое эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (СЭЯПЖиДК)» понимают *острую или хроническую* очаговую деструкцию слизистой оболочки (СО) данных органов, этиологически и патогенетически отличную от язвенной болезни (ЯБ). Симптоматические эрозии и язвы являются одними из местных проявлений патологического состояния организма, возникающих у тяжелых больных на фоне ожогов, тяжелых травм, сепсиса, полисистемной органной недостаточности, геморрагического шока и других критических состояний.

СЭЯПЖиДК описываются в литературе под различными названиями: эрозивный или геморрагический гастрит, лекарственные язвы, стресс-язвы, симптоматические язвы (СЯ), стресс-повреждения желудка (stress-related mucosal damage), стресс-повреждения СО и др. [1, 2].

Вопрос о том, в каких случаях гастродуоденальные язвенные поражения при заболеваниях внутренних органов следует относить к СЯ, остается в достаточной мере дискуссионным. Необходимо помнить, что представленные состояния могут не только вызывать образование острых стрессовых язв, но и способствовать обострению ранее существовавшей ЯБ. *Характерными особенностями СЭЯПЖиДК являются:*

- патогенетическая зависимость возникновения от фонового заболевания,
- нетипичная клиническая картина (стертость болевого синдрома, отсутствие сезонности и т. д.),
- достаточно быстрое заживление и ремиссия по мере улучшения основного заболевания.

Для течения ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (ДК) в отличие от ЭЯПЖиДК закономерно:

- указание в анамнезе на наличие гастродуоденальных язв,
- наличие признаков ЯБ (этиологические факторы, типичная клиническая картина, сезонность обострения и т. д.),
- развитие заболевания независимо от фонового заболевания [3, 4].

Исходя из этиопатогенетических механизмов, к СЭЯПЖиДК относят:

1. СЯ, возникшие на фоне хронических заболеваний внутренних органов (пищеварения, легких, сердечно-сосудистой системы, почек и др.).
 2. Лекарственные (при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов, производных индола, гистамина и т. д.).
 3. Эндокринные (при гиперпаратиреозе, ulcerогенной опухоли поджелудочной железы (синдром Золлингера – Эллисона)) и др.
 4. Стрессовые (при инфаркте миокарда, ожоговой болезни, инсульте, в послеоперационном периоде и т. д.).
- СЭЯПЖиДК, как и ЯБ, могут осложняться кровотечением, перфорацией, пенетрацией.

■ СЯ, ВОЗНИКШИЕ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Широкий спектр хронических заболеваний может сопровождаться эрозивно-язвенным поражением СО желудка и ДК. В гастроэнтерологической практике СЯ, выявляемые у больных с хроническими заболеваниями печени (чаще циррозом, реже хроническим гепатитом), получили название *гепатогенных язв*. Механизмом возникновения этих язв может быть повышение содержания гистамина и гастринина в крови из-за снижения инактивации данных соединений в печени, нарушение кровотока в портальной системе с последующим возникновением гипоксии гастродуоденальной зоны, расстройством желудочного слизеобразования [5]. Причинами *панкреатогенных язв*, встречающихся у больных хроническим панкреатитом, являются снижение активной секреции гидрокарбонатов поджелудочной железой вследствие воспалительных изменений органа, а также злоупотребление алкоголем, дуоденогастральный рефлюкс желчи, повышенное освобождение кининов и др. [6].

Поражения СО верхних отделов ЖКТ, развившиеся при длительных заболеваниях легких, связаны с длительной гипоксией, приводящей к снижению резистентности, нарушению микроциркуляции, в т. ч. в СО гастродуоденальной зоны [7, 8]. СЭЯПЖиДК при распространенном атеросклерозе

розе, особенно при поражении брюшного отдела аорты, имеют трофическую природу и обусловлены ишемией СО. СЯ атеросклеротического генеза близки к т. н. старческим язвам желудка, возникающим у больных пожилого и старческого возраста [9, 10]. Для возникновения СЭЯПЖиДК у больных с хроническими заболеваниями почек, особенно при применении программного гемодиализа и после пересадки почек, играет роль гипергастринемия за счет уменьшения разрушения гастринина в почках, уремическая интоксикация, а также действие лекарств (в первую очередь стероидные гормоны, применяемые в больших дозах после трансплантации) [11, 12].

■ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СЭЯПЖиДК

СЯ, развившиеся на фоне ревматоидного артрита, обусловлены, возможно, не столько основным заболеванием, сколько применением при его лечении НПВП, способствующих, с одной стороны, вызывать острые язвы, а с другой – провоцировать обострение ранее существовавшей ЯБ [13].

Среди лекарственных средств, вызывающих СЭЯПЖиДК, одно из первых мест занимают НПВП-препараты, широко используемые при лечении многих заболеваний, проявляющихся воспалительными реакциями и болью (артриты, артралгии, невриты, невралгии, коллагенозы и др.). Для предупреждения тромбозов и тромбоемболий при различных ситуациях (ИБС, тромбоз и др.) широко используются препараты ацетилсалициловой кислоты. При назначении глюкокортикостероидов необходимо учитывать их влияние на СО. Эти препараты имеют непосредственное токсическое воздействие на СО гастродуоденальной зоны и нередко всего желудочно-кишечного тракта, а также ингибируют активность циклооксигеназы, простагландинов (ПГЕ₂) [14, 15, 16].

■ ЭНДОКРИННЫЕ СЭЯПЖиДК

СЭЯПЖиДК эндокринного генеза (при ульцерогенной опухоли поджелудочной железы – синдроме Золлингера – Эллисона, гиперпаратиреозе и др.) имеют своеобразную клиническую картину, и в их образовании решающую роль играет кислотно-пептический фактор за счет повышения продукции гастринина [2, 17].

Стрессовые язвы – это обычно острые, чаще поверхностные и множественные язвенные поражения желудка и ДК, возникающие при некоторых экстремальных состояниях.

Первое описание стрессовых язв принадлежит, по-видимому, J. Swan (1823), который обнаружил язвы в СО желудка детей, умерших от распространенных ожогов («пятна и полоски, похожие на струпья, очень глубокие и совершенно черные»), и связал их происхождение с ожогом кожи. В дальнейшем В. Curling (1842) привел 12 случаев гастродуоденальных язв у больных с обширными ожогами. С этого времени указанные язвенные поражения желудка и ДК стали именоваться язвами Курлинга. В 1867 г. Т. Billroth описал новый вид стрессовых язв, остро возникших после тиреоид-

эктомии. Он впервые предположил также существование взаимосвязи между сепсисом и последующим развитием язв желудка. В 1932 г. Н. Cushing, описав возможность язвообразования в желудке у больных с кровоизлиянием в головной мозг, открыл тем самым новую разновидность гастродуоденальных стрессовых язв, возникающих после черепно-мозговых травм, нейрохирургических операций, при опухолях мозга и получивших в литературе названия язв Кушинга.

Помимо упомянутых язв Курлинга и Кушинга, в настоящее время описаны гастродуоденальные язвенные поражения, развившиеся после обширных операций (особенно связанные с трансплантацией органов), тяжелых ранений, множественных травм, на фоне сепсиса и других тяжелых заболеваний [18, 19].

■ Симптоматические эрозии и язвы являются одними из местных проявлений патологического состояния организма, возникающих у тяжелых больных на фоне ожогов, тяжелых травм, сепсиса, полисистемной органной недостаточности, геморрагического шока и других критических состояний.

Симптоматические, особенно стрессовые, ЭЯПЖиДК могут быть источником кровотечения в 20–60% от всех кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. С 70-х гг. во всем мире отмечается увеличение частоты стрессовых язв, что объясняется: ростом тяжелого травматизма; развитием оперативной техники и анестезиологии, которые позволили проводить обширные, ранее не выполнимые операции; усовершенствованием реанимации и интенсивного лечения больных, находящихся в критических состояниях; улучшением диагностики гастродуоденальных язв в результате широкого применения современных эндоскопов [20].

■ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ СЭЯПЖиДК

Основными патогенетическими механизмами развития эрозивно-язвенного поражения СО служит нарушение взаимодействия факторов агрессии и защиты СО желудка и ДК. Факторы агрессии начинают преобладать над факторами защиты. Стресс, оперативное пособие провоцируют выброс в кровь стрессовых гормонов глюкокортикостероидов и катехоламинов. С одной стороны, происходит стимулированная секреция соляной кислоты как повреждающего агрессивного агента, с другой стороны – снижение факторов защиты на фоне ишемии СО вследствие гипоперфузии, приводящей к дисбалансу окислительных процессов. Также резко снижается активность продукции желудочной слизи как защитного механизма. Более того, восстановление кровообращения после длительной гипоперфузии приводит к неокклюзивному нарушению мезентерального кровообращения, что в еще большей степени усугубляет поражение СО. Система микроциркуляции является фактором, определяющим степень ком-

пенсации или декомпенсации метаболических процессов в СО. Результатом ишемии является снижение способности к нейтрализации ионов водорода, что индуцирует массивную гибель клеток и вызывает образование язв [21, 22].

В исследованиях показано, что образование кровавого стулка в полости желудка происходит эффективнее, а его растворение протеолитическими ферментами замедляется в условиях высоких значений рН. В развитии гастродуоденальных язвенных кровотечений (ГДЯК) имеет большое значение общее время, в период которого рН внутри желудка меньше 4; при увеличении этого интервала снижается частота подобных изменений [23]. Для предупреждения ГДЯК и в комплексной интенсивной терапии имеется опыт использования препаратов, которые применяются при лечении ЯБ, т. е. антацидные средства, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторы протонного насоса (ИПП) [24, 25].

■ Стрессовые язвы – это обычно острые, чаще поверхностные и множественные язвенные поражения желудка и ДК, возникающие при некоторых экстремальных состояниях.

■ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭЯПЖиДК

Основными принципами профилактики развития эрозивно-язвенного поражения СО являются:

- 1) поддержание желудочного рН > 4 (при этом происходит снижение протеолитической активности желудочного сока вследствие ингибирования превращения неактивного пепсиногена в активный пепсин);
- 2) нормализация кровоснабжения и оксигенации СО;
- 3) поддержка систем защиты СО.

Поскольку основной целью профилактики и терапии ЭЯПЖиДК вне зависимости от этиологии является снижение факторов агрессии на СО желудка, в основе терапии лежит адекватное подавление кислотопродукции. Ведущее место здесь принадлежит препаратам, блокирующим выработку соляной кислоты париетальными клетками СО желудка. Это действие присуще блокаторам H_2 -рецепторов гистамина и ИПП (H^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы – АТФазы). Однако при выборе препаратов необходимо учитывать следующие моменты [25, 26]:

1. Широко применяемые в 70-е гг. антациды (снижают кислотность путем химического взаимодействия с соляной кислотой в желудке) не влияют на секрецию соляной кислоты, их необходимо принимать часто для достижения оптимального рН (почти через 1–2 часа) и только внутрь, ввиду своей консистенции могут вызывать окклюзию назогастрального зонда, приводят к нарушению водно-электролитного баланса, развитию диареи, влияют на абсорбцию значительного количества лекарств, которые необходимы в кризисных ситуациях (ингибиторы АПФ, противозипелитические средства, непрямые антикоагулянты, НПВП, сердечные гликозиды и др.). С другой стороны,

пероральное применение препаратов у больного в критическом состоянии (искусственная вентиляция легких, состояние после операций на гастродуоденальной зоне, парез желудочно-кишечного тракта) технически весьма проблематично. Выделение углекислого газа в процессе взаимодействия соляной кислоты и карбонатов может приводить к растяжению желудка и регургитации желудочного содержимого в трахею и бронхи (синдром Мендельсона, аспирационная пневмония).

2. До активного внедрения в клиническую практику ИПП наиболее эффективными в подавлении кислотопродукции были представители группы *блокаторов H_2 -рецепторов гистамина*. И хотя имеется возможность применения *препаратов* внутривенно (преимущество по сравнению с антацидами), вызываемая ими тахифилаксия (быстрое снижение лечебного эффекта при повторном применении) затрудняет поддержание рН желудочного сока выше 4. H_2 -блокаторы не ингибируют секрецию соляной кислоты, вызванную повышением вагусного тонуса, что делает их менее эффективными у больных с церебральными нарушениями, взаимодействуют с широким спектром лекарственных средств (снотворные, нейролептики, антиаритмические, опиоидные анальгетики и др.). Часто при их применении возникает головная боль, диарея, кишечная диспепсия, а т. к. препараты выводятся почками, то их дозу следует корректировать у пациентов со сниженным клиренсом креатинина.

Наиболее эффективными препаратами для подавления образования соляной кислоты в настоящее время являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Среди всех антисекреторных препаратов ИПП, которые имеются в настоящее время (омепразол, рабепразол, эзомепразол, лансопризол, пантопризол), наиболее эффективно подавляют базальную и стимулированную продукцию соляной кислоты путем угнетения H^+/K^+ -АТФазы – протонного насоса париетальной клетки [25, 26].

Для профилактики и лечения ЭЯПЖиДК ИПП должны обладать следующими свойствами:

- иметь спектр лекарственных форм (внутривенная, для приема внутрь перорально или через назогастральный зонд),
- повышать внутрижелудочный рН (выше 4) длительное время,
- незначительно взаимодействовать с другими лекарственными средствами,
- иметь благоприятный профиль безопасности, позволяющий применять у пациентов с полиорганной недостаточностью.

Все ИПП имеют формы приема перорально, внутривенные существуют у омепразола, пантопризола, эзомепразола, лансопризола.

По данным проведенного исследования, пантопризол (препарат Контролок), в отличие от омепразола и эзомепразола, не аккумулируется в организме после приема повторных доз. Фармакокинетика пантопризола в сыворотке/плазме крови имеет линейный характер и не зависит от пути введения.



КОНТРОЛОК — КОГДА КОНТРОЛЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМ

Активное вещество — пантопразол

Сокращенная информация по назначению: язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит (в т.ч. связанный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ (т.е. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь); синдром Золлингера-Эллисона; эрадикации *Helicobacter Pylori* в комбинации с антибактериальными средствами; лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация). **Противопоказания:** гиперчувствительность, диспепсия невротического генеза, злокачественные заболевания ЖКТ. Препарат нельзя назначать детям, т.к. данных о его клиническом применении в педиатрической практике нет. **С осторожностью:** беременность, период лактации, печеночная недостаточность. **Способ применения и дозы:** язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, эрозивный гастрит — по 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 2-4 недели при язвенной болезни ДПК и 4-8 недель — при язвенной болезни желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori* — по 40 мг 2 раза в сутки. Эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, связанные с приемом НПВП, — по 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Профилактика на фоне длительного применения НПВП — по 20 мг в сутки. Рефлюкс-эзофагит — по 20-40 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Противорецидивное лечение — по 20 мг в сутки. Внутривенное применение препарата Контролок рекомендовано в случаях, когда невозможен пероральный прием препарата. Рекомендованной дозой является 40-80 мг в сутки. В случае применения препарата в суточной дозе свыше 80 мг, доза может быть разделена и вводиться дважды в день. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг пантопразола. **Побочное действие:** аллергические реакции (кожная сыпь, зуд и гиперемия кожи, анафилактические реакции, включая анафилактический шок), головная боль, диарея, тошнота, боли в верхней части живота, запор, метеоризм, болезненное напряжение молочных желез, гипертермия; очень редко — депрессия, слабость, головокружение, нарушение зрения. Во время применения пантопразола у одного пациента из миллиона может появиться тяжелое гепатоцеллюлярное повреждение с желтухой или нарушение функции печени. Полная информация содержится в инструкции по применению.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Полная информация в инструкции по применению.
ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ». 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.nycomed.ru.

Дата выпуска рекламы: декабрь 2012.

Регистрационное удостоверение
Флаконы: ЛРС-004368/08-070608
Таблетки: П №011341/01-280408

ния при применении 20, 40 и 80 мг; уровень pH в желудке повышается пропорционально дозе препарата. Линейность значений показателей фармакокинетики пантопразола сохраняется даже при внутривенном введении в дозе 240 мг. Эти фармакокинетические свойства существенно отличаются от выявленных при внутривенном введении омепразола. При повышении дозы последнего в том же диапазоне показатель AUC изменяется непропорционально, а период полувыведения увеличивается уже после однократного внутривенного введения. В течение первых 3 суток лечения пантопразолом (40 мг) отмечено более быстрое проявление действия и более выраженное снижение желудочной кислотной секреции (до 46 часов), чем при лечении омепразолом 20 мг (28 часов), эзомепразолом (28 часов), а также стабильное с первой дозы и при повторном назначении [26, 27].

При проведении рандомизированного двойного слепого исследования доказано, что у больных с ГДЯК при эндоскопическом гемостазе (инъекции 1:10 000 адреналина 8–15 мг) с дополнительным введением препарата Контролок (80 мг внутривенно болюсно, затем в виде капельной инфузии 8 мг/час) на протяжении 3 дней, по сравнению с введением той же дозы омепразола, снижается в 3 раза риск повторного ГДЯК, в 4 раза – необходимость в хирургическом вмешательстве, в 2 раза – смертность и длительность госпитализации [28].

Все ИПП подвергаются метаболизму в печени с участием цитохрома P450, его изоферментов – CYP2C19, CYP3A4. Взаимодействие отдельных представителей группы ИПП с другими препаратами существенно различается при введении первой дозы и при повторном назначении [26, 27].

По сравнению с другими ИПП пантопризол слабо ингибирует систему цитохрома P450, что отчетливо снижает возможность его влияния на метаболическую элиминацию одновременно принимаемых препаратов по сравнению с

омепразолом или лансопризолом. В частности, он не вступает в клинически значимое взаимодействие с такими препаратами, применяемыми в интенсивной терапии, как кофеин, метопролол, теофиллин, метронидазол, амоксициллин, кларитромицин, диклофенак, напроксен, диазепам, карбамазепин, дигоксин, нифедипин, варфарин, циклоспорин и др. В то же время при приеме омепразола имеются ограничения.

У больных с тяжелой почечной недостаточностью, включая пациентов, находящихся на гемодиализе (клиренс креатинина 0,48–14,7 мл/мин), нет необходимости в снижении дозы пантопразола, суточная доза его не должна превышать 40 мг/сут.

У больных с циррозом печени несколько увеличивается период полувыведения пантопразола, но коррекция дозировки не требуется. При тяжелых нарушениях функции печени доза может быть снижена до 40 мг один раз в 2 дня. У таких пациентов необходимо следить за уровнем печеночных ферментов. У пожилых коррекция дозы не требуется. Суточную дозу омепразола (20 мг) не следует превышать у больных с нарушенной функцией почек, печени, а также у пациентов пожилого возраста.

Пантопризол (препарат Контролок) – единственный из ИПП, обладающий характерными свойствами, которые способствуют ведению СЭЯПЖиДК, создавая удобства не только для больных, но и для врачей. Эти свойства включают в себя быстрый, эффективный контроль выделения кислоты (что способствует ускорению излечения и немедленному ослаблению выраженности симптомов), простоту использования и перевода с внутривенного лечения на прием таблеток, хорошую переносимость больными и безопасность, стабильность и предсказуемость эффекта, отсутствие потенциально-го лекарственного взаимодействия и положительное отношение больных к избранной стратегии лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гуриянов А.Н. и др. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // Метод. рекоменд. 2004. С. 5–9.
2. Наумов А.В. с соавт. Острые поражения гастродуоденальной слизистой оболочки в терапевтической клинике: мониторинг и методы лечения. Доктор. Ру №1 (52), 2010. С. 50–54.
3. Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении. М.: Медицина, 1978. 288 с.
4. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и различия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008, №2. С. 75–81.
5. Голованова О.Ю. Клинико-патогенетические особенности эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных циррозом печени // Автореф. дис... к.м.н., М., 1992, 18 с.
6. Христин Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. Черновцы, 2006, 280 с.
7. Маев И.В., Воробьев Л.П., Бусарова Г.А. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких // Пульмонология, 2002, №2. С. 85–92.
8. Спирина Л.Ю., Федорова Т.А. Патология желудочно-кишечного тракта у больных хронической обструктивной болезнью легких в различных возрастных группах // Клиническая геронтология, 2006, №9. С. 36–37.
9. Звенигородская Л.А., Горюновская И.Г. Особенности язвенной болезни у пожилых лиц с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002, №3. С. 16–21.
10. Осадчий В.А. Клинико-морфологические и патогенетические особенности острых гастродуоденальных эрозий у больных инфарктом миокарда пожилого возраста // Клиническая геронтология, 2005, №11. С. 15–19.
11. Румянцев В.Б. и др. Желудочно-кишечные кровотечения при урологических заболеваниях // Урология, 2006, №6. С. 15–18.
12. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы // Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение / под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. М.: Миклош, 2007. С. 95–98.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.