



УДК



САВУСТЬЯНЕНКО А.В.  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## ВОЗМОЖНОСТЬ ЗАМЕНЫ ВНУТРИВЕННОЙ ФОРМЫ ОМЕПРАЗОЛА НА ПЕРОРАЛЬНУЮ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

**Резюме.** Результаты исследований свидетельствуют об одинаковой терапевтической эффективности пероральной и внутривенной форм омепразола у пациентов с язвенным кровотечением. При этом препарат должен назначаться в высокой дозе (при пероральном приеме первая доза 80 мг, затем 40 мг через каждые 12 ч). Назначение пероральной формы омепразола экономически более выгодно в связи с более дешевой стоимостью таблеток и возможностью выписывать пациентов из стационара в более ранние сроки. Ингибиторы протонной помпы более эффективны и экономически более выгодны по сравнению с  $H_2$ -блокаторами у пациентов с язвенными кровотечениями.

Большинство исследователей считает, что уже в ближайшем будущем будут пересмотрены действующие руководства по ведению больных с язвенным кровотечением в пользу замены рекомендаций по использованию внутривенных форм ингибиторов протонной помпы на пероральные.

**Ключевые слова:** омепразол, ингибиторы протонной помпы, пероральная форма, внутривенная форма, язвенное кровотечение.

С момента появления ингибиторов протонной помпы данная группа средств по праву считается наиболее сильно угнетающей секрецию желудочного сока и находит свое применение для лечения широко спектра гастроэнтерологических и хирургических заболеваний. В частности, были разработаны рекомендации по необходимости применения внутривенных форм ингибиторов протонной помпы в высокой дозе для предотвращения рецидивов язвенных кровотечений после успешного выполнения гемостаза. Современные исследования свидетельствуют о том, что внутривенные формы могут быть заменены на пероральные без ухудшения терапевтического эффекта.

В настоящем кратком обзоре обсуждаются возможности применения пероральной формы омепразола вместо внутривенной у пациентов с язвенными кровотечениями.

### Преимущества применения ингибиторов протонной помпы над $H_2$ -блокаторами при язвенных кровотечениях

#### Влияние на pH желудочного сока

Угнетение желудочной секреции важно как для профилактики язвенных кровотечений, так и при их остановке различными способами (медикаментозно, эндоскопически, хирургически, ангиографически). Результатом является создание оптимальных условий для стабилизации тромбов.

*In vitro* было показано, что агрегация тромбоцитов существенно нарушается в кислом окружении. Ее уровень снижается на 75 % при pH 6,8 по сравнению с величиной,

© Савустьяненко А.В., 2014

© «Гастроэнтерология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

характерной для рН 7,4, а при рН 5,9 агрегация практически полностью нарушается. Более того, в кислой среде запускаются процессы дезагрегации ранее агрегированных тромбоцитов [1].

Пепсин, выделяемый в составе желудочного сока, обладая протеолитической активностью, вызывает лизис тромбов. Его переваривающие эффекты проявляются в диапазоне рН 1,0–4,0, с максимальной выраженностью около рН 1,6. В диапазоне рН 4,0–6,0 пепсин не активен, но стабилен, при повышении рН > 6,0 пепсин подвергается необратимой инактивации [1].

Исследователи полагают, что удержание рН желудочного сока в диапазоне > 6,0 будет способствовать нормальной агрегации и препятствовать лизису тромбов, что необходимо для успешного гемостаза при язвенных кровотечениях. Именно этот уровень рН рекомендован в настоящее время в качестве целевого [2].

При изучении влияния лекарственных средств на рН желудка было выяснено, что  $H_2$ -блокаторы уменьшают желудочную секрецию примерно на 50 %, что увеличивает рН с 1,4 до 2,0. Стандартная доза ингибиторов протонной помпы (омепразол 20 мг) подавляет желудочную секрецию примерно на 90 %, и значения рН желудка достигают 3,0–4,0. И лишь высокая доза ингибиторов протонной помпы (омепразол 40 мг) угнетает желудочную секрецию на 99 %, что приводит к повышению рН желудка до целевых уровней > 6,0. Изначально было предположено, что пероральные формы ингибиторов протонной помпы ненадежно поддерживают данный уровень рН, в связи с чем было рекомендовано применять внутривенные формы [3].

### Данные клинических исследований

В метаанализ, выполненный в 2004 и обновившийся в 2006 г., было включено 24 рандомизированных контролируемых исследования с общей численностью 4373 больных. В ходе метаанализа оценивали эффективность антисекреторных средств в сравнении с плацебо у пациентов с острым язвенным кровотечением. В результате было выяснено, что ингибиторы протонной помпы достоверно уменьшают частоту повторных кровотечений по сравнению с  $H_2$ -блокаторами и плацебо. Ингибиторы протонной помпы достоверно снижали необходимость в оперативных вмешательствах по сравнению с плацебо, но различий по сравнению с  $H_2$ -блокаторами по этому показателю получено не было. Ни одна из групп лекарственных средств не оказывала влияния на общую смертность пациентов.

Таким образом, было установлено преимущество применения ингибиторов протонной помпы над  $H_2$ -блокаторами в отношении снижения частоты повторных кровотечений [4].

### Какую форму омепразола использовать: пероральную или внутривенную?

#### Влияние на рН желудочного сока

Поскольку было предположено, что пероральные формы ингибиторов протонной помпы менее надежно поддерживают внутрижелудочный уровень рН > 6,0 по срав-

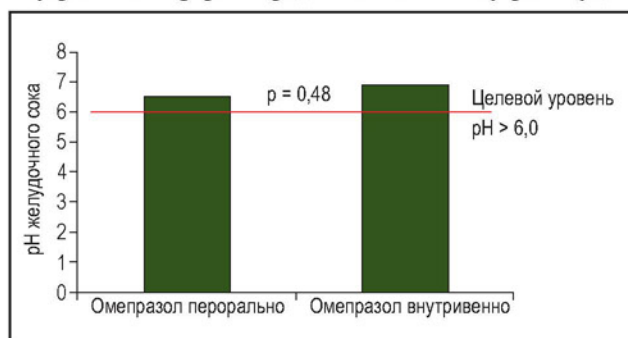
нению с внутривенными формами, важно было оценить, насколько это соответствует действительности.

С этой целью было проведено исследование, в рамках которого оценивалось влияние ингибиторов протонной помпы, вводимых разными путями, на внутрижелудочный уровень рН после эндоскопического гемостаза язвенного кровотечения. В исследование были включены пациенты, которым после успешного гемостаза назначали: а) перорально омепразол 80 мг (первая доза), а затем 40 мг каждые 12 ч в течение 72 ч; б) либо внутривенно омепразол 80 мг (болусно), а затем выполняли инфузию со скоростью 8 мг/ч в течение 72 ч. Всем этим пациентам, равно как и 5 контрольным пациентам (не получали медикаментозного лечения после успешного эндоскопического гемостаза), выполняли непрерывное 72-часовое мониторирование внутрижелудочного уровня рН.

В результате было обнаружено, что средний 72-часовой внутрижелудочный уровень рН после перорального приема омепразола составил 6,56, а после его внутривенного введения — 6,93, при этом полученные различия не были достоверными ( $p = 0,48$ ) (рис. 1). Авторы сделали вывод о том, что пероральная и внутривенная формы омепразола одинаково эффективны в подъеме внутрижелудочного уровня рН > 6,0 в течение 72 ч после успешного эндоскопического гемостаза язвенного кровотечения [5].

В другом исследовании были получены более детальные изменения внутрижелудочного рН на фоне применения ингибиторов протонной помпы. Оценку производили после эндоскопического обследования (с выполнением эндоскопического гемостаза при необходимости) в течение 24 ч.

В результате было выяснено, что внутрижелудочный уровень рН был > 6,0 в течение 64,8 % времени исследования при пероральном введении препарата и 67,8 % времени — при внутривенном введении препарата (различия недостоверны). Внутрижелудочный уровень рН > 6,0 более чем 60 % времени исследования наблюдался у 22 (64,7 %) пациентов, получавших препарат перорально, и у 22 (68,8 %) пациентов, получавших препарат внутривенно (различия недостоверны). Различия между двумя формами введения были получены лишь по одному показателю — времени достижения эффекта. При использовании внутривенной формы среднее значение внутрижелудоч-



**Рисунок 1. Омепразол, вводимый перорально или внутривенно, был одинаково эффективен в подъеме рН желудочного сока выше целевого уровня > 6,0 [5]**



ного рН поднималось > 6,0 спустя 2–3 ч, а при назначении пероральной формы — спустя 3–4 ч.

Авторами был сделан вывод о том, что поскольку между обеими формами препарата не было обнаружено существенных различий по влиянию на внутрижелудочный рН, в будущих рекомендациях по борьбе с язвенными кровотечениями внутривенные формы ингибиторов протонной помпы будут заменены на пероральные [6].

**Данные клинических исследований**

В метаанализе, выполненном в 2013 г., также был поднят вопрос о том, что если эффективность совместного назначения внутривенных форм ингибиторов протонной помпы и эндоскопического гемостаза является общепризнанной, то возможность применения пероральных форм данных препаратов вместо внутривенных до конца не оценена.

В метаанализ было включено 6 рандомизированных контролируемых исследований за период с 2006 по 2011 год. В общей сложности 615 пациентов получило пероральную (n = 302) или внутривенную (n = 313) формы ингибиторов протонной помпы. В результате метаанализа было выяснено, что между обеими формами не было достоверных различий по частоте рецидивирования кровотечений, среднему объему переливаемой крови, необходимостью в хирургических вмешательствах и общей смертности. При этом длительность госпитализации была достоверно меньше у тех пациентов, которые принимали пероральную форму ингибиторов протонной помпы (–0,74 дня, доверительный интервал от –1,10 до –0,39 дня) (табл. 1).

Авторы метаанализа сделали вывод, что эффективность пероральных и внутривенных форм ингибиторов протонной помпы была одинаковой при их назначении пациентам с язвенным кровотечением. Поскольку в метаанализ были включены данные открытых исследований с малым размером групп, необходимо проводить дальнейшие крупные двойные слепые исследования, чтобы окончательно подтвердить взаимозаменяемость пероральных и внутривенных форм ингибиторов протонной помпы [7].

В ходе метаанализа, выполненного в рамках сотрудничества Cochrane в 2013 г., был проведен метарегрессионный анализ, в ходе которого также не было обнаружено статистически достоверных различий в частоте рецидивирования кровотечений, необходимости в хи-

рургических вмешательствах и общей смертности при пероральном и внутривенном путях введения ингибиторов протонной помпы [8].

**Какую дозу омепразола назначать: высокую или низкую?**

Традиционно в рекомендациях указывается на необходимость применения высоких доз ингибиторов протонной помпы для успешной профилактики язвенных кровотечений. Данный подход основан на механизме действия данных препаратов, которые в высокой дозе способны поддерживать рН > 6,0, что создает оптимальные условия для стабилизации тромбов.

Тем не менее результаты ряда исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что эффективность более низких доз ингибиторов протонной помпы может не отличаться от более высоких доз [9]. По результатам метаанализа в рамках сотрудничества Cochrane, в настоящее время накоплено недостаточно данных, чтобы сделать какие-либо окончательные выводы об эквивалентности, превосходстве или более слабом эффекте высоких доз ингибиторов протонной помпы над более низкими дозами у пациентов с язвенными кровотечениями [8].

Таким образом, до окончательного выяснения данного вопроса сохраняют силу рекомендации по применению высоких доз ингибиторов протонной помпы у пациентов с язвенными кровотечениями.

**Экономическая эффективность**

Экономическая эффективность применения пероральных и внутривенных форм ингибиторов протонной помпы у пациентов с язвенными кровотечениями может быть оценена просто, без построения специальных моделей. Экономические отчеты свидетельствуют о том, что пероральные формы на фармацевтическом рынке стоят значительно меньше, чем внутривенные формы [12]. Кроме того, было показано, что длительность госпитализации была достоверно меньше у тех пациентов, которые принимали пероральную форму ингибиторов протонной помпы (–0,74 дня, доверительный интервал от –1,10 до –0,39 дня) [7]. То есть прием пероральных форм позволял выписать пациентов из стационара почти на 1 день раньше по сравнению с внутривенными формами, что позволяет сэкономить средства в объеме 1 койко-дня. Учитывая все

**Таблица 1. Между пероральными и внутривенными формами ингибиторов протонной помпы не было обнаружено достоверных различий по терапевтической эффективности у пациентов с язвенным кровотечением. Длительность госпитализации была достоверно меньше при назначении пероральных форм [7]**

<p><b>Пероральные формы ингибиторов протонной помпы</b></p>	<p><b>Рецидив кровотечений</b>                  ОР 0,92; 95% ДИ 0,56–1,50                  Средний объем переливаемой крови –0,02 ед., 95% ДИ от –0,29 до 0,24 ед.                  Необходимость в хирургических вмешательствах                  ОР 0,82; 95% ДИ 0,19–3,61                  Общая смертность                  ОР 0,88; 95% ДИ 0,29–2,71                  Длительность госпитализации*                  –0,74 дня, 95% ДИ от –1,10 до –0,39 дня</p>	<p><b>Внутривенные формы ингибиторов протонной помпы</b></p>
---	---	--

**Примечания: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; \* — различия достоверны.**



перечисленное, экономия от применения пероральных форм становится очевидной.

## Заключення

Таким образом, результаты выполненных исследований позволяют говорить об одинаковой эффективности пероральной и внутривенной форм омепразола у пациентов с язвенным кровотечением, и препарат по-прежнему должен назначаться в высокой дозе при данном показании. Не вызывает сомнения экономическое преимущество назначения пероральной формы омепразола по сравнению с внутривенной. Большинство исследователей обоснованно считает, что в ближайшем будущем будут пересмотрены действующие руководства по ведению больных с язвенным кровотечением в пользу замены рекомендаций по использованию внутривенных форм ингибиторов протонной помпы на пероральные.

## Список литературы

1. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding / Barkun A.N., Cockram A.W., Plourde V., Fedorak R.N. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — V. 13, № 12. — P. 1565-1584.
2. Pang S.H., Graham D.Y. A clinical guide to using intravenous proton-pump inhibitors in reflux and peptic ulcers // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2010. — V. 3, № 1. — P. 11-22.
3. Trang T., Chan J., Graham D.Y. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21<sup>st</sup> century // *World Journal of Gastroenterology.* — 2014. — Article in press.
4. Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — V. 25, № 1. — CD002094.
5. Comparison of p.o. or i.v. proton pump inhibitors on 72-h intra-gastric pH in bleeding peptic ulcer / Javid G., Zargar S.A., U-Saif R. et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — V. 24, № 7. — P. 1236-1243.
6. Laine L., Shah A., Bemanian S. Intragastric pH with oral vs intravenous bolus plus infusion proton-pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers // *Gastroenterology.* — 2008. — V. 134, № 7. — P. 1836-1841.
7. Tsoi K.K., Hirai H.W., Sung J.J. Meta-analysis: comparison of oral vs. intravenous proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — V. 38, № 7. — P. 721-728.
8. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding / Neumann I., Letelier L.M., Rada G. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — V. 6. — CD007999.
9. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Wang C.H., Ma M.H., Chou H.C. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2010. — V. 170, № 9. — P. 751-758.
10. The cost-effectiveness of high-dose oral proton pump inhibition after endoscopy in the acute treatment of peptic ulcer bleeding / Barkun A.N., Herba K., Adam V. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — V. 20, № 2. — P. 195-202.
11. The cost-effectiveness and budget impact of intravenous versus oral proton pump inhibitors in peptic ulcer hemorrhage / Spiegel B.M., Dulai G.S., Lim B.S. et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — V. 4, № 8. — P. 988-997.
12. Red Book of Average Wholesale Drug Prices // Montvale, N.J.: — Thompson Medical Economics, 2005.

Получено 12.11.14 ■

Савустьяненко А.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

### МОЖЛИВІСТЬ ЗАМІНИ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ ФОРМИ ОМЕПРАЗОЛУ НА ПЕРОРАЛЬНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИРАЗКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ

**Резюме.** Результати виконаних досліджень свідчать про однакову терапевтичну ефективність пероральної та внутрішньовенної форм омепразолу у пацієнтів із виразковою кровотечею. При цьому препарат повинен призначатися у високій дозі (при пероральному прийомі перша доза 80 мг, потім 40 мг через кожні 12 год.). Призначення пероральної форми омепразолу економічно більш вигідно у зв'язку з дешевшою вартістю таблеток і можливістю виписувати пацієнтів зі стаціонару в більш ранні терміни. Інгібітори протонної помпи більш ефективні і економічно ви-

гідніші порівняно з H<sub>2</sub>-блокаторами у пацієнтів із виразковими кровотечами.

Більшість дослідників вважає, що вже в найближчому майбутньому будуть переглянуті діючі керівництва з ведення хворих із виразковою кровотечею на користь заміни рекомендацій з використання внутрішньовенних форм інгібіторів протонної помпи на пероральні.

**Ключові слова:** омепразол, інгібітори протонної помпи, пероральна форма, внутрішньовенна форма, виразкова кровотеча.

Savustyanenko A.V.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky

### INTRAVENOUS FORM OF OMEPRAZOLE WILL BE REPLACED BY ORAL FORM IN PATIENTS WITH ULCER BLEEDING

**Summary.** The results of the research suggest the same therapeutic efficacy of oral and intravenous forms of omeprazole in patients with peptic ulcer bleeding. This formulation should be administered at a high dose (orally first dose of 80 mg and then 40 mg every 12 hours). Use of oral omeprazole is more cost-effective due to the cheaper cost of pills and the ability to discharge patients from a hospital in the earlier terms. Proton pump inhibitors are more effective and more

cost-effective compared to H<sub>2</sub>-blockers in patients with ulcer bleeding. Most researchers believe that in the nearest future will be need to revise existing guidelines for the management of patients with ulcer bleeding in favor of replacing the recommendations on the use of intravenous forms of proton pump inhibitors on oral.

**Key words:** omeprazole, proton pump inhibitors, oral form, intravenous form, ulcer bleeding.