

Блахов Н.Ю.¹, Пацай Д.И.², Чуманевич О.А.², Мазаник А.В.²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОМЕПРАЗОЛА И ЭЗОМЕПРАЗОЛА В ПРОФИЛАКТИКЕ СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

*Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный медицинский университет» кафедра военно-полевой хирургии¹
ГУ «432 главный военный клинический медицинский центр ВС РБ»²*

Резюме: эзомепразол обеспечивает более раннее наступление гипоацидного состояния, обладает более продолжительным и стабильным антисекреторным действием на протяжении всего периода лечения. Применение эзомепразола в комплексной терапии больных тяжелым острым панкреатитом предупреждает стресс-повреждения желудочно-кишечного тракта, позволяет уменьшить частоту желудочно-кишечных кровотечений и их рецидивов.

Ключевые слова: тяжелый острый панкреатит, стресс-повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, омепразол, эзомепразол.

Частота выявления острых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки при остром панкреатите (ОП) колеблется в широком диапазоне – от 8-24% до 50-65%. При этом практически единодушно подчеркивается прямая зависимость частоты стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и их осложнений от тяжести ОП. В 10-32,5% случаев острые эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны при ОП осложняются желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК), в 4,5-8,5% наблюдений – клинически значимым. При тяжелом течении ОП в 22,5% случаев стрессовых кровотечений возникают рецидивы, в 7,5% наблюдений – повторные рецидивы. Общее число неблагоприятных исходов лечения больных ОП, осложненным стрессовым ЖКК, составляет 30-60%, послеоперационная летальность превышает 50% [1, 2].

Цель исследования состояла в сравнительной оценке антисекреторной и клинической эффективности эквивалентных доз парентеральных форм омепразола (Онекс, «Aarya Lifesciences Pvt. Ltd.» (Индия)) и эзомепразола (Нексиум, «Astra Zeneca» (Великобритания/Швеция)) в составе комплексной терапии больных тяжелым ОП.

Материал и методы. В рамках проспективного рандомизированного контролируемого параллельного простого слепого исследования изучены результаты обследования и лечения 70 больных ОП.

Диагностика ОП и его клинико-морфологической формы основывалась на результатах динамического (в течение первых 48 ч госпитализации) клинико-лабораторного и инструментального обследования в соответствии с классификацией, принятой на Международной согласительной конференции (Atlanta, 1992 г.), для объективной оценки тяжести состояния больных применялась шкала АРАСНЕ II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation – Оценка острых физиологических изменений и хронических заболеваний).

В целях уточнения распространенности и глубины поражения слизистой верхних отделов ЖКТ, определения степени риска развития кровотечения и прогноза его рецидива (по классификации Forrest J. et al., 1974), а также для контроля динамики патологического процесса по мере лечения и осуществления эндоскопического гемостаза (по показаниям) всем больным выполнялась фиброгастродуоденоскопия при поступлении (в 1-е сутки), на 2-3-и и 5-7-е сутки госпитализации.

В исследование были включены лица обоего пола, в возрасте 25-77 лет, тяжесть состояния которых по шкале АРАСНЕ II соответствовала 8 баллам и более, госпитализированных в ОАР не позднее 24 ч с момента заболевания. В исследование не включались больные с язвенным анамнезом, ранее оперированные на верхних отделах ЖКТ, постоянно принимающие нестероидные противовоспалительные средства, стероидные препараты и антикоагулянты, с онкологическими заболеваниями, с сопутствующей патологией в стадии декомпенсации.

Сравниваемые группы формировались простой рандомизацией с помощью таблицы на основе последовательности случайных чисел, созданной в приложении MS Excel. Контрольную и основную группы составили по 35

больных, получавших, соответственно, онекс и нексиум по аналогичной схеме – 40 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно, назначавшиеся с момента госпитализации.

При возникновении ЖКК проводилась стандартная гемостатическая терапия с коррекцией схемы антисекреторного лечения в обеих группах – 80 мг препарата болюсно в течение 30-40 мин, затем титрованием со скоростью 8 мг/ч в течение 3-х суток, по показаниям выполнялся эндоскопический гемостаз.

Продолжительность профилактического применения антисекреторных препаратов определялась сроками купирования системной воспалительной реакции, полиорганной дисфункции/недостаточности, коагулопатии, артериальной гипотензии (как факторов риска стресс-повреждений ЖКТ), при ЖКК – в течение 3-5 суток после гемостаза.

Показания к оперативному вмешательству устанавливались в случаях рецидива ЖКК при безуспешности повторного эндоскопического гемостаза.

Антисекреторная эффективность препаратов оценивалась по результатам суточного мониторинга внутрижелудочного pH комплексом «Гастроскан-24» (НПП «Исток-Система», Россия) в 1-е и на 3-и сутки лечения по следующим показателям (вторичные конечные точки исследования): наличие резистентности к препарату (отсутствие повышения pH до 3,5 после введения); продолжительность латентного периода (время с момента введения препарата до подъема pH выше 3,5); продолжительность антисекреторного действия препарата (время, в течение которого показатели pH оставались выше 3,5); процент времени суток, в течение которого pH был выше 3,5; среднесуточный уровень pH.

Критериями оценки клинической эффективности сравниваемых препаратов служили: уровень летальности, непосредственно связанной с кровотечением, частота стресс-повреждений верхних отделов ЖКТ, частота развития ЖКК и рецидивов кровотечения, необходимость в повторном эндоскопическом гемостазе и оперативном вмешательстве (первичные конечные точки исследования) и продолжительность госпитализации в ОАР (третичная конечная точка исследования).

Статистическая обработка и анализ полученных результатов проводились стандартными методами при помощи прикладной программы «STATISTICA 6,0». Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены средним значением, средним квадратичным отклонением и 95%-м доверительным интервалом ($M (s), [-95\%; +95\%]$), в противном случае – медианой, интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля) и 95%-м доверительным интервалом ($Me (25\%-75\%), [-95\%; +95\%]$). Качественные (номинальные) данные представлены абсолютными и относительными (доли, проценты) частотами.

Для оценки значимости различий сравниваемых групп применялся критерий Стьюдента (T Test) в случаях нормально распределенных количественных данных, критерий Манна-Уитни (U Test) – в случаях количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, точный критерий Фишера (Fisher exact p) и критерий хи-квадрат (χ^2) с анализом

таблиц сопряженности – в случаях качественных данных при критическом уровне значимости (p), равном 0,05.

Результаты и обсуждение. Сравнимые группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, удельному весу этиологических факторов ОП, срокам от начала заболевания, исходной тяжести состояния больных.

Отсутствие эффекта, а именно повышения внутрижелудочного рН выше 3,5, после 1-го введения антисекреторного препарата достоверно чаще встречалось в контрольной группе (42,9% vs 17,1%, $p = 0,04$). При этом в группе больных, получавших нексиум, определялись значимо лучшие показатели продолжительности латентного периода (1,0 (0,8-1,3), [0,9; 1,2] ч vs 0,8 (0,6-1,0), [0,7; 0,9] ч, $p = 0,04$), продолжительности антисекреторного действия (8,1 (7,0-8,8), [6,9; 9,7] ч vs 9,5 (8,9-10,3), [8,8; 10,2] ч, $p = 0,00$), времени суток с рН выше 3,5 (33,7 (29,3-36,8), [28,9; 40,3] % vs 39,6 (37,2-43,1), [36,8; 42,7] %, $p = 0,00$) и среднесуточного уровня рН (2,8 (1,21), [2,4; 3,2] ед. vs 3,4 (1,12), [3,0; 3,7] ед., $p = 0,04$).

На 3-и сутки лечения доля больных, резистентных к очередному введению антисекреторного препарата, значительно уменьшилась в обеих группах при сохранившейся достоверности различия (22,9% vs 5,7%, $p = 0,04$). Сокращение продолжительности латентного периода (0,9 (0,6-1,1), [0,7; 0,9] ч vs 0,5 (0,3-0,8), [0,5; 0,8] ч, $p = 0,01$), увеличение продолжительности антисекреторного действия (9,3 (7,8-10,3), [8,3; 10,8] ч vs 11,8 (10,3-12,5), [11,2; 12,9] ч, $p = 0,00$), процента времени суток с рН выше 3,5 (38,5 (32,6-42,7), [34,5; 45,0] % vs 49,3 (43,1-52,1), [46,6; 53,6] %, $p = 0,00$) и среднесуточного уровня рН (3,3 (1,11), [2,9; 3,7] ед. vs 4,1 (1,17), [3,7; 4,5] ед., $p = 0,01$) наблюдалось в обеих группах. Однако более выраженные изменения отмечены среди больных, получавших нексиум, что привело к повышению уровня значимости различий сравниваемых показателей.

Анализ клинических показателей свидетельствует, что сравниваемые группы статистически значимо различались только по частоте стресс-повреждений ЖКТ (10/35 (28,6%) vs 3/35 (8,6%), $p = 0,03$) на 5-7-е сутки лечения. При этом необходимо отметить, что в группе больных, получавших нексиум, новые случаи стресс-повреждений ЖКТ, случаи ЖКК и рецидивов кровотечения не определялись во все сроки наблюдения.

Средний койко-день в ОАР в целом по выборке составил 6,0 (5,0-9,0), [6,7; 8,8] сут при достоверной разнице показателя в сравниваемых группах (7,0 (6,0-12,0), [7,1; 10,7] сут vs 6,0 (5,0-9,0), [5,5; 7,5] сут, $p = 0,02$). Между тем, по уровню летальности, непосредственно связанной с кровотечением (в целом по выборке – 20% (6/30)), сравниваемые группы значимо не различались (26,3% (5/19) vs 9,1% (1/11), $p = 0,37$).

Динамика анализируемых показателей в контрольной и основной группах, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, с учетом уровня антисекреторной активности нексиума позволяет предположить его высокий клинический потенциал в отношении профилактики стресс-повреждений ЖКТ и консервативной стабилизации гемостаза при тяжелом ОП, что, однако, требует дополнительного доказательного подтверждения.

Заключение. Превосходство эзомепразола относительно омепразола в угнетении желудочной секреции определяется более высокой скоростью достижения гипоацидного состояния, более продолжительным и стабильным антисекреторным эффектом на протяжении всего периода лечения. Применение эзомепразола в комплексной терапии больных тяжелым ОП предупреждает стресс-повреждения ЖКТ и ускоряет заживление эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, позволяет уменьшить частоту ЖКК и рецидивов кровотечения, частоту повторного эндоскопического гемостаза и оперативных вмешательств, сократить продолжительность госпитализации в ОАР. Между тем, эзомепразол не приводит к достоверному снижению летальности, непосредственно связанной с кровотечением.

Литература

1. Acute pancreatitis-associated acute gastrointestinal mucosal lesions: incidence, characteristics, and clinical significance / T.A. Chen [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 41. – P. 630-4.
2. Association between acute pancreatitis and peptic ulcer disease / K.M. Lee [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – P. 1058-62.