

Геердін



Представництво в Україні:
01032, м. Київ, б-р Т. Шевченка, 33 Б,
Бізнес-центр «Європа Плаза»
e-mail: office@mili.net.ua
http://www.mili.ua

Рабепразол натрію 20 мг № 1

- Блокує кислотопродукцію протягом 5 хвилин після в/в введення¹
- Забезпечує досягнення оптимального рівня рН > 6 протягом 10 хвилин після в/в введення²
- Ефективний при різному рівні рН – від 3 до 5³
- 20 мг 1 раз на добу достатньо для забезпечення клінічного ефекту^{4,5}



ГЕЕРДІН – ШВИДКА І ВИРАЖЕНА АНТИСЕКРЕТОРНА ДІЯ

для профілактики стресового ерозивно-виразкового пошкодження шлунково-кишкового тракту

ПП № UA/6630/02/01 від 25.01.2013

1. Besanson M et al. J Biol Chem, 1997, 272, 22438. 2. Prakash A, Faulds D Rabeprazole, Drugs 1998 Feb; 55 (2), 28, 260-6. 3. Krower W et al. Pharmacology, 1998; 56: 57-70. 4. Запорожченко Б.С. и др. Современные подходы к ведению раннего послеоперационного периода у больных в аспекте профилактики стрессового эрозивно-язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта. Медицина неотложных состояний. 2012; № 04. 5. Костырной А.В. и др. Изучение эффективности клинического применения ингибитора протонной помпы Геердина с целью профилактики стресс-язв желудочно-кишечного тракта у больных с перитонитом. 2012; № 07-08.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Лікарський засіб має протипоказання і можливі побічні ефекти. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією. Інформаційне повідомлення для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних організацій і лікарів, а також для розміщення на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

М.В. Максименко¹, С.М. Лобанов², В.І. Падій², І.О. Тюлюкін¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

²Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Чи всі пацієнти потребують профілактики стресово-ерозивного ураження шлунково-кишкового тракту?

Проведено аналіз даних літератури щодо стану проблеми профілактики стресово-ерозивного ураження слизової оболонки гастроінтестинального тракту у критично хворих. Встановлено, що майже у 100% пацієнтів відбуваються стресові зміни у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, які можуть ускладнюватися клінічно значимими гастроінтестинальними кровотечами у 5–15% випадків. Летальність пацієнтів у разі розвитку кровотечі може сягати 50%, тому загальноприйнятною є медикаментозна профілактика стресових ерозій та можливих подальших кровотеч антисекреторними препаратами. Ефективність медикаментозної профілактики стресових кровотеч у критично хворих дискутується, але більшістю дослідників рекомендовано визначення факторів ризику розвитку несприятливих ускладнень стресових ерозій і призначення профілактичної терапії при встановленні високого ризику. Найбільш часто застосовуваними для профілактики кровотеч зі стресових ерозій препаратами є інгібітори протонної помпи у зв'язку з їх потужною антисекреторною активністю. Особливої уваги заслуговує рабепразол, який відрізняється надійною ефективністю у підвищенні рН шлункового вмісту та високим профілем безпеки.

Ключові слова: стресово-ерозивне ураження, слизова оболонка, шлунково-кишковий тракт, кровотеча, інгібітори протонної помпи, рабепразол.

Вступ

Стресово-ерозивне ураження слизової оболонки (СЕУСО) шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (в літературі наявне як «стрес-гастрит», «стресово-ерозивний синдром», «стресовий виразковий синдром») — ерозивне ураження слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої кишки, тонкого кишечника у критично хворих або у тих, хто зазнав впливу патофізіологічних факторів екстремальної сили, яке може призводити до кровотечі з ерозій, в тому числі фатальної.

Відомо, що патофізіологічною основою для виникнення ураження слизової оболонки (СО) шлунка та дванадцятипалої кишки є поєднання порушення захисних механізмів бар'єрної функції СО та підвищення агресивності шлункового соку. Згідно з даними літератури, у пацієнтів, які піддаються впливу гострих стресових, патофізіологічно критичних факторів, відбувається зниження перфузії стінки ШКТ; ішемія призводить до порушення захисного слизового бар'єру. Вже у перші години критичного стану в СО шлунка виникають макроскопічні петехії, які призводять до розривів, ерозій у підслизовому шарі, що прогресують до виразок і можуть призвести до кровотечі. Перерозподіл кровотоку при цьому відбувається нерівномірно за рахунок тривалої спланхнічної вазоконстрикції як захисного механізму при критичному стресі. Крім того, відбувається дисбаланс у ренін-ангіотензин-альдостеронової системі в бік симпатоміметичної стресової активації, активуються прозапальні цитокіни (Mutlu G.M. et al., 2001). Вплив безпосередньо кислотності шлункового вмісту на розвиток стресових ерозій (СЕ) — дискусійне питання. Існують дані, що рівень рН вмісту шлунка при цьому залишається незмінним (Yardley J.H., Hendrix T.R., 2001).

Вперше стресові ураження СО ШКТ виявлено в 1969 р. при патоанатомічному розтині критично хворих — у семи зі 150 (Skillman J.J. et al., 1969). При подальших дослідженнях із використанням ендоскопічних методик виявлено значне поширення СЕ у тяжкохворих. Так, за даними G.M. Mutlu та співавторів (2001), у більшості пацієнтів, які перебували на штучній вентиляції легень (ШВЛ), виявлено СЕУСО ШКТ: у 74–100% виявлено безсимптомні ерозії при ендоскопії, з них у 5–25% — клінічно значиму кровотечу з ерозій, у 3–4% хворих — критичну кровотечу. Інші автори також повідомляють про високу поширеність СЕУСО ШКТ за даними ендоскопічних досліджень — 75–100% (Martin L.F.,

1996). Невелику частку клінічно значимих кровотеч виявлено у великому мультицентровому проспективному когортному дослідженні, що включало загалом 2252 пацієнти відділень інтенсивної терапії — 1,5% (Cook D.J. et al., 1994). Однак, за даними автора, смертність була високою у групі пацієнтів зі встановленими факторами ризику виникнення кровотечі і кровотечами (48,5% порівняно з 9,1% у групі пацієнтів без встановлених факторів ризику виникнення кровотечі із СЕ). За даними інших авторів, поширеність клінічно значимої кровотечі серед критично хворих варіює від 1–5% до 12,3% і може досягати 15% у групі пацієнтів, які не отримують профілактичної терапії (Bardou M. et al., 2015; Krag M. et al., 2016). Зазначимо, що поняття клінічно значимої кровотечі не є уніфікованим, що може відобразитися на фіксації епізодів кровотечі. М.Е. Allen та співавтори (2004) дають визначення видимій кровотечі як кровотечі без гемодинамічних змін або гемотрансфузії, та відзначають, що такі кровотечі виникають частіше.

Клінічно значимі кровотечі майже у половині випадків призводять до летального кінця, у решті — значно подовжується час перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії. Тому зниження ризику виникнення клінічно значимої кровотечі у пацієнта відділення інтенсивної терапії та за його межами шляхом профілактичних заходів є актуальним питанням ведення тяжких пацієнтів.

Фактори ризику виникнення СЕ ШКТ

Визначення факторів ризику розвитку кровотечі з СЕ вперше провела група дослідників під керівництвом D.J. Cook (1994), зазначивши профілактичні заходи, які можна розпочати.

Фактори ризику виникнення гастроінтестинальної кровотечі у критично хворих розділяють на:

1. Фактори високого ризику:

- коагулопатія (тромбоцитопенія <50 000/л, або міжнародне нормалізоване відношення >1,5);
- тривалість механічної вентиляції легень >48 год;
- сепсис, шок, печінкова чи ниркова недостатність;
- опіки >35% поверхні тіла;
- тяжке пошкодження головного чи спинного мозку.

2. Фактори низького ризику:

- наявність виразкового анамнезу, в тому числі й гастроінтестинальних кровотеч;

- застосування пацієнтом напередодні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), глюкокортикостероїдів (ГКС).

C.R. Preslaski та співавтори (2014) в ході перехресного дослідження призначень 800 лікарів — членів Суспільства критичної медицини США встановили, що більшість респондентів вважають факторами ризику гастроінтестинальної кровотечі при СЕУСО ШКТ печінкову недостатність, застосування антикоагулянтів, опіки >35% поверхні тіла, коагулопатію, відсутність ентерального харчування, нещодавній анамнез пептичної виразки, застосування НПЗП або ГКС, інфекцію *Helicobacter pylori*, травму центральної нервової системи, ШВЛ, шок та сепсис. Показаннями для завершення профілактики СЕ ШКТ були: покращення клінічного стану пацієнта, екстубація трахеї.

M. Bardou та співавтори (2015) також визнають значимими факторами ризику вентиляцію легень та коагулопатію.

K.W. Huang та співавтори (2013) визначили фактори ризику гастроінтестинальної кровотечі при СЕУСО ШКТ у пацієнтів із хворобами коронарних артерій. Всього у дослідженні взяли участь 534 пацієнти з гострим коронарним синдромом, у 67 (12,5%) розвинулася клінічно значима кровотеча, причому майже у половини — в перші 2 тиж перебування у відділенні інтенсивної терапії, в інших зафіксована пізня кровотеча (в останні 2 тиж). Дані статистичного аналізу свідчать, що інгібітори протонної помпи (ІПП) — ефективний засіб для профілактики кровотеч. Гострий коронарний синдром та ШВЛ були факторами ризику виникнення ранніх кровотеч, тоді як вік пацієнта >75 років та попередній виразковий анамнез були факторами ризику виникнення гастроінтестинальної кровотечі у пізній період.

Вивчали й фактори ризику виникнення стресових кровотеч у пацієнтів із раком прямої кишки у післяопераційний період. Встановлено високу значимість для віку, алкогольного анамнезу, наявності хронічних хвороб до операції, об'єму інтраопераційної крововтрати, тяжких ускладнень у післяопераційний період, застосування ГКС у післяопераційний період, НПЗП у доопераційний період. Автори рекомендують призначати ефективну профілактичну терапію у післяопераційний період пацієнтам із високим ризиком розвитку стресової кровотечі (Chen C. et al., 2012).

Проведено проспективне спостережне дослідження випадків гастроінтестинальних кровотеч, асоційованих із СЕУСО ШКТ, в пацієнтів онкологічного профілю хірургічних відділень інтенсивної допомоги. У 94% з них встановлено хоча б один фактор ризику виникнення кровотечі, тоді як безпосередньо сам випадок кровотечі зафіксовано у 4% хворих. Усі пацієнти, в яких розвинулася клінічно значима кровотеча, отримували медикаментозну профілактику СЕУСО ШКТ (Bruno J.J. et al., 2009).

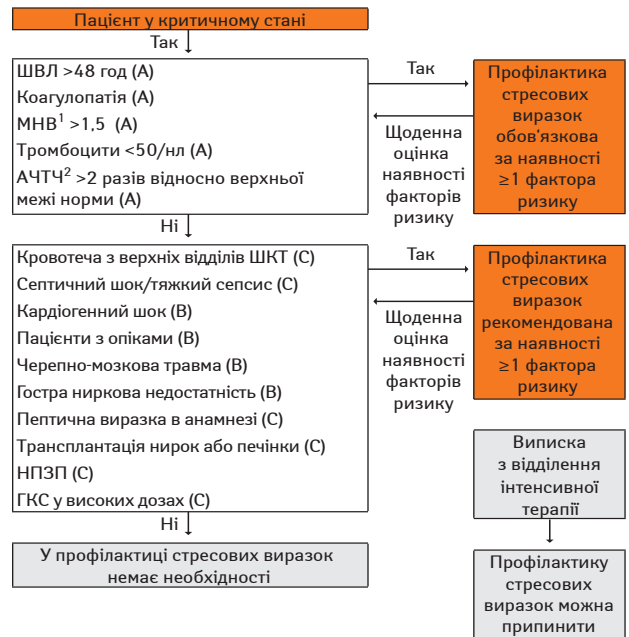
J.W. Zhang та співавтори (2010) визначили фактори ризику розвитку СЕУСО ШКТ із кровотечею в пацієнтів із панкреатодуоденектомією в післяопераційний період. Усього у дослідженні взяли участь 285 хворих, у 12,3% з них у післяопераційний період розвинулася кровотеча із СЕ. У ході аналізу встановлено такі фактори ризику: зловживання алкоголем, високий рівень білірубіну в передопераційний період, тривале оперативне втручання, наявність метастазів у лімфатичних вузлах, гіпопротеїнемія та післяопераційні ускладнення.

Вивчали фактори ризику розвитку геморагічних ускладнень СЕУСО ШКТ у пацієнтів із ураженням головного мозку: проаналізовано клінічні дані 1185 пацієнтів із крововиливами в головний мозок. СЕУСО ШКТ встановлено у 293 (24,7%) хворих. Факторами ризику виникнення СЕУСО ШКТ визначені: вік, кількість та локалізація крововиливів у головний мозок (шлуночки, таламус, стовбур), порушення свідомості, бал за шкалою APACHE II, показники систолического артеріального тиску (Xue X. et al., 2014).

Німецькі вчені L. Buendgens та співавтори (2016) запропонували алгоритм профілактики стресової виразки, в якому зазначено, що вона необхідна всім пацієнтам із наведеними на **рисунку** факторами ризику. За їх відсутності або переведенні пацієнта з відділення інтенсивної терапії у профілактиці немає необхідності.

Таким чином, визначення факторів ризику розвитку СЕУСО ШКТ із можливою гастроінтестинальною кровотечею є провідним заходом у вирішенні питання необхідності проведення медикаментозної профілактики.

Деякі локальні протоколи ведення пацієнтів відділень інтенсивної терапії із СЕУСО ШКТ пропонують такі орієнтовні алгорит-



Рисунк. Алгоритм оцінки необхідності профілактики стресової виразки у пацієнтів хірургічного профілю (Buendgens L. et al., 2016). Рівні доказовості: А – великі подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження, а також дані, отримані при метааналізі кількох рандомізованих контрольованих досліджень; В – одне рандомізоване або велике нерандомізоване дослідження; С – експертна думка або ретроспективні дослідження; ¹МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; ²АЧТЧ – активований частковий тромболістичний час.

ми підрахунку факторів ризику для прийняття рішення щодо старту медикаментозної профілактики: терапію необхідно розпочинати за наявності 1 фактора високого ризику або ≥2 факторів низького ризику (Surgical Critical Care and Medical Critical Care Services at Orlando Regional Medical Center, 2011).

Зазначимо, що, згідно з даними літератури, хірургічні втручання значно підвищують ризик розвитку несприятливих подій, пов'язаних із СЕУСО ШКТ. У пацієнтів хірургічного профілю більша кількість факторів ризику, пов'язаних із хірургічним втручанням (тривалість інтервенції, інтраопераційна крововтрата, післяопераційні ускладнення тощо).

Принципи профілактики СЕ ШКТ

У світовій літературі на сьогодні немає єдиної думки щодо протоколювання профілактики СЕ у критично хворих, дискусійним є питання необхідності призначення антисекреторних препаратів, однак альтернатива не пропонується. Також немає чіткого плану застосування тих чи інших антисекреторних засобів. Останні протоколи Американського товариства фармацевтів системи охорони здоров'я (American Society of Health-System Pharmacists — ASHP) датовані 1999 р. Згідно з ними блокатори H₂-гістамінових рецепторів, ІПП, антациди та сукральфат рекомендовані для профілактики СЕУСО ШКТ, а остаточне рішення залежить від медичного закладу. Перегляд гайдлайнів переноситься з року в рік, і в очікувану дату випуску (весна 2017 р.) все ж таки не було опубліковано нової редакції, що, вочевидь, пов'язано з відсутністю консенсусу медичної спільноти щодо зазначеного питання.

У літературі містяться локальні протоколи американських, а також датських та йорданських медичних закладів. У всіх протоколах рішення щодо початку профілактики СЕУСО ШКТ базується на визначенні факторів ризику, першочергово рекомендується застосування препаратів групи ІПП, хоча й пропонується вибір блокаторів H₂-гістамінових рецепторів (Surgical Critical Care and Medical Critical Care Services at Orlando Regional Medical Center, 2011; Drug information Center/KAUH, 2013; Madsen K.R. et al., 2014).

J.F. Barletta та співавтори (2016) вважають, що багато рекомендацій щодо профілактики СЕУСО ШКТ є застарілими, такими, що базуються на даних, які вже не можна застосовувати у сучасній практиці. Профілактику гастроінтестинальних кровотеч із СЕ необ-

хідно здійснювати лише за наявності у пацієнта факторів високого ризику, а широке застосування ІПП з цією метою може призводити до розвитку небажаних ефектів, які погіршують стан хворого.

У результаті ретроспективного когортного вивчення даних пацієнтів відділень інтенсивної терапії, які перебували на повному ентеральному харчуванні та ШВЛ (із виключенням із дослідження пацієнтів із коагулопатією та іншими факторами ризику виникнення кровотечі із СЕУСО ШКТ), дійшли висновку, що тяжким пацієнтам, які перебувають на ентеральному харчуванні, продовження медикаментозної антисекреторної профілактики гастроінтестинальних кровотеч є недоречним (Palm N.M. et al., 2016). T. Chappura, S. Yende (2012) також зазначають недоцільність проведення медикаментозної профілактики блокаторами H_2 -гістамінових рецепторів у пацієнтів із адекватним ентеральним харчуванням.

Y. Sasabuchi та співавтори (2016) провели ретроспективне когортне дослідження, вивчаючи переваги та ризику профілактики СЕ у пацієнтів із сепсисом. Проаналізовано дані 70 862 пацієнтів у 526 відділеннях інтенсивної терапії в Японії. Пацієнтів розподілили на групи: ті, хто отримував дводенну терапію СЕ, та ті, хто не отримував профілактики СЕ. За даними авторів, статистично достовірної різниці між групами за показником необхідності проведення ендоскопічного гемостазу, 30-денної смертності та інфекції *Clostridium difficile* не встановлено.

Проведено дослідження обґрунтованості призначення профілактики СЕУСО ШКТ серед канадських медиків — членів Канадської групи досліджень інтенсивної терапії (94 респонденти), в ході якого встановлено, що більшість вважають необхідним проведення профілактики пацієнтам, які перебувають на інвазивній ШВЛ, та якщо очікується проведення механічної вентиляції легень протягом >2 дб. Пріоритетними препаратами для профілактики СЕ у 68% випадків зазначено ІПП (Alshamsi F. et al., 2016).

L. Vuendgens та співавтори (2014) провели ретроспективний спостережний аналіз пацієнтів одного медичного центру за період 1999–2010 рр., який включив історію 3286 пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Встановлено, що 91,3% з них отримували профілактику СЕ ШКТ (55,6% — ІПП, 5,8% — блокаторами H_2 -гістамінових рецепторів, 10,1% — сукральфатом та 19,8% — комбінаціями препаратів). Тільки у 0,9% пацієнтів, які отримували профілактику, розвинулася клінічно значима кровотеча під час перебування у відділенні інтенсивної терапії без статистично значимої різниці від препарату, яким проводили профілактику. Шляхом мультиваріаційного аналізу ІПП встановлено незалежним фактором ризику розвитку асоційованої з *Clostridium difficile* діареї, яку відзначено у 3,3% пацієнтів.

У свою чергу, С.Л. Tasaka та співавтори (2014) провели дослідження неадекватного (не за показаннями) призначення профілактики кровотеч із СЕ та порівняли призначення лікарів із призначеннями комп'ютерної системи. Розбіжностей майже не встановлено, але застосування міждисциплінарного навчання медичного персоналу (включно із фармацевтичним) привело до зниження кількості призначень профілактичної терапії СЕУСО ШКТ лікарями порівняно з комп'ютерною системою.

J.F. Barletta та співавтори (2014) зазначають, що профілактику СЕУСО ШКТ необхідно призначати пацієнтам із високим ризиком розвитку гастроінтестинальної кровотечі. Такими факторами дослідники вважають коагулопатію, ШВЛ, шок. У ході аналізу стану проблеми профілактики СЕ в американських госпіталах (584 пацієнти, 58 відділень інтенсивної терапії у 27 лікарнях) встановлено, що найчастіше застосовуваними для профілактики СЕУСО ШКТ були ІПП (у 70% випадків), причому 36% пацієнтів отримували їх внутрішньовенно. Кислотосупресивну терапію застосовували у 92 та 71% пацієнтів із високим та низьким ризиком розвитку кровотечі відповідно. Отже, за даними авторів, в американських госпіталах виявлено як недостатньо адекватне призначення профілактичної терапії кислотознижувальними препаратами пацієнтам із високим ризиком виникнення кровотечі, так і недоречне їх застосування у пацієнтів із низьким ризиком.

У ході метааналізу 19 досліджень профілактики СЕ із загальною кількістю 2117 пацієнтів зроблено висновок, що ІПП виявили вищу ефективність у зниженні ризику виникнення видимої гастроінтестинальної кровотечі, при цьому їх застосування не було

асоційоване з підвищенням частоти випадків нозокоміальної пневмонії, смертністю і тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії (Alshamsi F. et al., 2016).

J.F. Zhou та співавтори (2010) провели систематичний огляд літератури електронної бази Medline з метою оцінити ефективність і безпеку застосування ІПП та блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів у відділеннях інтенсивної терапії для профілактики СЕУСО ШКТ. Результати аналізу даних 771 пацієнта свідчать, що частота клінічно значимих кровотеч значно нижча серед пацієнтів, яким проводили профілактику СЕУСО ШКТ препаратами групи ІПП. Значних відмінностей у частоті виникнення нозокоміальної пневмонії та смертності між пацієнтами, які отримували фармакопрофілактику препаратами різних груп, не встановлено.

В метааналізі даних досліджень щодо переваг профілактики СЕУСО ШКТ різними групами препаратів (ІПП проти блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів) зроблено висновок про вищу ефективність ІПП у зниженні частоти випадків клінічно значимих кровотеч у тяжкохворих пацієнтів (Barkun A.N. et al., 2013).

Профілактика СЕУСО і стресових кровотеч ШКТ виявилася більш ефективною порівняно з плацебо у зменшенні кількості кровотеч і загальної смертності у пацієнтів відділень інтенсивної терапії неврологічного профілю (Liu B. et al., 2015). Причому автори також не отримали даних про підвищення кількості випадків нозокоміальної пневмонії серед пацієнтів, яким застосовували медикаментозну профілактику.

W. Alhazzani та співавтори (2013), проаналізувавши 14 рандомізованих контрольованих досліджень із загальною кількістю 1720 пацієнтів, встановили, що ІПП ефективніші за блокатори H_2 -гістамінових рецепторів у зменшенні кількості випадків клінічно значимих та видимих стресових кровотеч.

Отже, хоча доцільність медикаментозної профілактики СЕУСО ШКТ широко дискутується у світовій літературі, чітких доказових даних щодо необхідності відмови від її призначення пацієнтам відділень інтенсивної терапії немає. Вважаємо, що відмовлятися від профілактичних заходів СЕУСО ШКТ, особливо у хворих хірургічного профілю, не можна.

При виборі препарату для медикаментозної профілактики слід керуватися його ефективністю та можливими ризиками. Переважним вибором для профілактики СЕУСО ШКТ є ІПП, оскільки вони є ефективними та мають високий профіль безпеки.

Переваги рабепразолу для профілактики СЕУСО ШКТ

Сьогодні в Україні серед ін'єкційних ІПП представлені омепразол, езомепразол, пантопразол та рабепразол. За кінцевим клінічним ефектом при кислотозалежній патології відмінності між представниками класу ІПП немає, оскільки механізм дії всіх цих препаратів однаковий — блокада протонної помпи парієтальних клітин і глибоке пригнічення шлункової секреції. Відрізняються ІПП швидкістю настання ефекту і профілем безпеки. Так, рабепразол *in vitro* забезпечує 80% інгібування вже за 5 хв, в той час як пантопразол не може забезпечити 50% інгібування навіть за 50 хв (Besancon M. et al., 1993).

Швидкість настання клінічного ефекту також залежить від рКа (величина кислотності середовища, при якій 50% молекул містить зв'язаний H^+). Важливою перевагою рабепразолу є те, що значення рКа у нього становить 4,8, а в омепразолу та його ізомера езомепразолу — 4,0. Ці відмінності впливають на активацію молекулу (перетворення з проліків у ліки) залежно від кислотності середовища. При цьому максимальне інгібування помпи під дією рабепразолу спостерігають вже при рН 3. Для омепразолу та езомепразолу при цьому значенні рН інгібування становить лише 50%. У старих парієтальних клітинах значення рН у секреторних каналах може бути близько ≥ 3 . Рабепразол блокує 100% протонних помп (як старих, так і знову синтезованих) вже через 10 хв після введення, тому він ефективний при низьких рівнях інтрагастрального рН. Незворотність інгібування протонної помпи забезпечується особливостями його молекулярної структури та процесом утворення ковалентного зв'язку між SH-групою і атомом сірки циклічного сульфенаміду, внаслідок чого інгібіторний ефект зберігається тривалий час після зниження концентрації препарату в крові (період напіввиведення у щура і людини становить близько 54 год) (Лопина О.Д., Сереброва С.Ю., 2016).

Встановлено, що рабепразол забезпечує тривале і стабільне протягом доби без нічних перерв підвищення рівня інтрагастрального рН >4,0 порівняно з іншими препаратами групи ІПП (Надинская М.Ю., 2004).

Ще однією відмінною особливістю рабепразолу є швидка та стабільна дія при застосуванні в дозі 20 мг/добу внаслідок того, що він швидко перетворюється із проліків у ліки і таким чином створюється великий градієнт концентрації проліків на мембрані секреторних каналців. Крім того, він має високу спорідненість до помпи завдяки низькій концентрації, при якій спостерігають напіваксімальне інгібування ($K_{0.5}$). Езомепразолу, пантопразолу і лансопразолу для досягнення аналогічного ефекту потрібні більш високі добові дози — 40; 40 та 30 (а іноді й 60) мг відповідно (Лопина О.Д., Сереброва С.Ю., 2016).

Рабепразол має мінімальний інгібуючий вплив на ферменти цитохрому P450 CYP 2C19, переважно неферментативний метаболізм, внаслідок чого — меншу залежність від поліморфізму метаболізму людини при його фармакокінетичному перетворенні, невеликий ризик взаємодії з іншими лікарськими засобами та хорошу переносимість (Dash R.P., 2017).

Отже, з урахуванням властивостей рабепразолу забезпечувати ефективно і тривале інгібування протонної помпи вже при дуже низьких концентраціях, його неферментативної фармакодинаміки, високого профілю безпеки, можна вважати цей препарат переважачим при виборі профілактичної терапії СЕ у тяжких хворих, в яких часто наявне поєднання таких факторів ризику, як похилий вік, печінкова, ниркова чи поліорганна недостатність.

В Україні єдиним зареєстрованим рабепразолом у формі ліофілізату для розчину для ін'єкцій є Геердін («Mili Healthcare», Великобританія). Геердін для профілактики стресових виразок рекомендовано застосовувати за наступною схемою: 20 мг/добу внутрішньовенно одноразово (інтраопераційна інфузія) з подальшим введенням протягом 3–6 діб.

Б.С. Запороженко та співавтори (2012) на базі Одеського обласного центру хірургії печінки та підшлункової залози провели дослідження ефективності застосування ін'єкційного рабепразолу для профілактики стресових кровотеч у хворих хірургічного профілю. У дослідження було включено 415 пацієнтів, 210 з яких проводили профілактику СЕ ШКТ препаратом рабепразолу Геердін внутрішньовенно у дозі 20 мг/добу одноразово (інтраопераційна інфузія) з подальшим введенням протягом 3–6 діб. У результаті встановлено статистично достовірно меншу кількість гастроінтестинальних кровотеч у групі хворих, які отримували рабепразол (Геердін), порівняно з групою пацієнтів, які отримували антагоніст H_2 -гістамінових рецепторів (7,1 та 30,1% відповідно).

Рабепразол також виявив власну антихелікобактерну активність. Так, І.М. Скрипник, А.В. Вахненко (2010) провели дослідження ефективності омепразолу, пантопразолу та рабепразолу у схемах ерадикації інфекції *Helicobacter pylori* у 66 пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки, в ході якого встановили, що схема з рабепразолом найефективніша: ендоскопічна ремісія досягнута у 100% пацієнтів, клінічні симптоми зникали швидше. Тож рабепразол в інфузії можна застосовувати у схемах ерадикації *Helicobacter pylori* — у пацієнтів, в яких неможливе пероральне введення препаратів.

Таким чином, рабепразол — ефективний ІПП, який порівняно з іншими препаратами виявляє високий потенціал у швидкому, стійкому і тривалому підвищенні рН шлункового вмісту. Крім того, можливість застосування у формі ін'єкцій (препарат Геердін) вкрай важлива при лікуванні пацієнтів відділень інтенсивної терапії з метою профілактики стресових гастроінтестинальних кровотеч.

Висновки

СЕУСО ШКТ виявляють у 74–100% пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Проявами СЕ можуть бути клінічно значимі гастроінтестинальні кровотечі, в тому числі летальні.

У результаті проведеного аналізу даних літератури встановлено, що факторами високого ризику розвитку кровотечі з СЕ верхніх відділів ШКТ є ШВЛ понад 48 год та коагулопатія. У хворих хірургічного профілю кількість факторів ризику більша, оскільки приєднуються чинники, пов'язані із безпосередньо хірургічним втручанням. Профілактику СЕУСО ШКТ у хірургічних хворих необ-

хідно розпочинати за наявності 1 фактора високого ризику або ≥ 2 факторів низького ризику.

ІПП у багатьох дослідженнях продемонстрували ефективність щодо зменшення кількості епізодів кровотеч при СЕУСО ШКТ порівняно з іншими групами препаратів. При цьому наявності асоційованих з ІПП ускладнень не доведено. Рабепразол (Геердін) — ІПП з доказово високою ефективністю та високим профілем безпеки, який рекомендований для профілактики стресових кровотеч при СЕУСО ШКТ у критично хворих за наявності факторів ризику.

Список використаної літератури

- Запороженко Б.С., Горбунов А.А., Муравьев П.Т.** (2012) Современные подходы к ведению раннего послеоперационного периода у больных в аспекте профилактики стрессового эрозивно-язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта. Мед. неотл. сост., 4(43): 66–69.
- Лопина О.Д., Сереброва С.Ю.** (2016) Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия. Пособие для врачей. Москва, 39 с.
- Надинская М.Ю.** (2004) Рабепразол (париет) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол., 1: 2–12.
- Скрипник І.М., Вахненко А.В.** (2010) Порівняльний аналіз ефективності і безпечності режимів першої лінії антихелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу, асоційовану з *Helicobacter pylori*, із супутнім цукровим діабетом. Суч. гастроентерол., 3(53): 77–86.
- Alhazzani W., Alenezi F., Jaeschke R.Z. et al.** (2013) Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit. Care Med., 3: 693–705.
- Allen M.E., Kopp B.J., Erstad B.L.** (2004) Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period. Am. J. Health-System Pharm. March, 6: 588–596.
- Aishamsi F., Belley-Cote E., Cook D. et al.** (2016) Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit. Care, 20(1): 120.
- Bardou M., Quenot J.P., Barkun A.** (2015) Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2: 98–107.
- Barkun A.N., Adam V., Martel M., Bardou M.** (2013) Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H_2 receptor antagonists, 1: 14–22.
- Barletta J.F., Bruno J.J., Buckley M.S., Cook D.J.** (2016) Stress ulcer prophylaxis. Crit. Care Med., 7: 1395–1405.
- Barletta J.F., Kanji S., MacLaren R. et al.** (2014) Pharmacoepidemiology of stress ulcer prophylaxis in the United States and Canada. J. Crit. Care, 6: 955–960.
- Besancon M., Shin J.M., Mercier F. et al.** (1993) Membrane topology and omeprazole labeling of the gastric H^+ , K^+ -adenosinetriphosphatase. Biochemistry, 32(9): 2345–2355.
- Bruno J.J., Canada T.W., Wakefield C.D., Nates J.L.** (2009) Stress-related mucosal bleeding in critically ill oncology patients. J. Oncol. Pharm. Pract., 1: 9–16.
- Buendgens L., Bruensing J., Matthes M. et al.** (2014) Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhea. J. Crit. Care, 4: 11–15.
- Buendgens L., Koch A., Tacke F.** (2016) Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. World J. Crit. Care Med., 5(1): 57–64.
- Chanpura T., Yende S.** (2012) Weighing risks and benefits of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Crit. Care, 16(5): 322.
- Chen C., Shi Y., Zhang X.P., Zhang P.D.** (2012) Risk factors associated with stress ulcer bleeding in postoperative rectal cancer patients. Chin. J. Gastrointest. Surg., 12: 1277–1281.
- Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H. et al.** (1994) Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. N. Engl. J. Med., 330: 377–381.
- Dash R.P., Rais R., Srinivas N.R.** (2017) Stereoselective and nonstereoselective pharmacokinetics of rabeprazole — an overview. Xenobiotica, Apr. 6 [Epub. ahead of print].
- Drug information Center/KAUH** (2013) Stress ulcer prophylaxis (SUP) guideline (<http://www.just.edu.jo/DIC/ClinicGuidelines/Stress%20Ulcer%20Prophylaxis.pdf>).
- Huang K.W., Luo J.C., Leu H.B. et al.** (2013) Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel. J. Chin. Med. Assoc., 1: 9–14.
- Krag M., Perner A., Møller M.H.** (2016) Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. Cur. Opin. Critical Care, 2: 186–190.
- Liu B., Liu S., Yin A., Siddiqi J.** (2015) Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis in adult neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit. Care, 19: 409.

Madsen K.R., Lorentzen K., Clausen N. et al. (2014) Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Dan. Med. J.*, 6(3): 4811.

Martin L.F. (1996) Stress ulcers are common after aortic surgery. *Am. Surg.*, 60: 169–174.

Mutlu G.M., Mutlu E.A., Factor P. (2001) GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*, 119: 1222–1241.

Palm N.M., McKinzie B., Ferguson P.L. et al. (2016) Pharmacologic stress gastropathy prophylaxis may not be necessary in at-risk surgical trauma ICU patients tolerating enteral nutrition. *J. Intens. Care Med.*, 11 Nov. (<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0885066616678385>).

Preslaski C.R., Mueller S.W., Kiser T.H. et al. (2014) A survey of prescriber perceptions about the prevention of stress-related mucosal bleeding in the intensive care unit. *J. Clin. Pharm. Therap.*, 6: 658–662.

Sasabuchi Y., Matsui H., Lefor A.K. et al. (2016) Risks and Benefits of Stress Ulcer Prophylaxis for Patients With Severe Sepsis. *Crit. Care Med.*, 7: 464–469.

Skillman J.J., Bushnell L.S., Goldman H., Silen W. (1969) Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am. J. Surg.*, 117: 523–530.

Surgical Critical Care and Medical Critical Care Services at Orlando Regional Medical Center (2011) Stress ulcer prophylaxis (<http://www.surgical-criticalcare.net/Guidelines/stress%20ulcer%20prophylaxis%202011.pdf>).

Tasaka C.L., Burg C., VanOsdol S.J. et al. (2014) An interprofessional approach to reducing the overutilization of stress ulcer prophylaxis in adult medical and surgical intensive care units. *Ann. Pharmacother.*, 4: 462–469.

Xue X., Liu H., Shao D. et al. (2014) Logistic regression analysis on risk factors of cerebral hemorrhage complicated with stress ulcer. *Chin. Critical Care Med.*, 10: 730–733.

Yardley J.H., Hendrix T.R. (2011) *Textbook of Gastroenterology*. 2nd Ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co., pp. 1456–1493.

Zhang J.W., Zhao H., Bai X.F. et al. (2010) Analysis of risk factors of stress-related ulcer and gastrointestinal hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *Chin. J. Oncol.*, 1: 40–43.

Zhou J.F., Wan X.Y., Huang W., Han L.L. (2010) Bleeding and pneumonia in intensive care unit patients given proton pump inhibitor or histamine-2 receptor antagonist for prevention of stress ulcer: a meta-analysis. *Chin. Crit. Care Med.*, 4: 221–225.

Все ли пациенты нуждаются в профилактике стрессово-эрозивного поражения желудочно-кишечного тракта?

М.В. Максименко, С.М. Лобанов, В.И. Падий, И.О. Тюлюкин

Резюме. Проведен анализ данных литературы о состоянии проблемы профилактики стрессово-эрозивного повреждения слизистой оболочки гастроинтестинального тракта у критически больных. Установлено, что почти у 100% пациентов происходят стрессовые изменения в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, которые могут осложняться клинически значимыми кишечными кровотечениями в 5–15% случаев. Летальность пациентов при развитии

кровотечения может достигать 50%, поэтому общепринятой является медикаментозная профилактика стрессовых эрозий и возможных дальнейших кровотечений антисекреторными препаратами. Эффективность медикаментозной профилактики стрессовых кровотечений у критически больных дискутируется, но большинство исследователей рекомендуют определение факторов риска развития неблагоприятных осложнений стрессовых эрозий и назначение профилактической терапии при установлении высокого риска. Наиболее часто применяемыми для профилактики кровотечений из стрессовых эрозий препаратами являются ингибиторы протонной помпы ввиду их мощной антисекреторной активности. Отдельного внимания заслуживает рабепразол, отличающийся надежной эффективностью в повышении pH желудочного содержимого и высоким профилем безопасности.

Ключевые слова: стрессово-эрозивное повреждение, слизистая оболочка, желудочно-кишечный тракт, кровотечение, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

Do all patients need to prevent stress-erosive lesions of the gastrointestinal tract?

M.V. Maksimenko, S.M. Lobanov, V.I. Padiy, I.O. Tyulyukin

Summary. There was analyzed the literature data on the state of the problem of preventing stress-erosive damage of the gastrointestinal tract mucosa in critically ill patients. It was found that almost 100% of patients undergo stressful changes in the mucous membrane of the gastrointestinal tract, which can be complicated by clinically significant intestinal bleeding in 5–15% of cases. Mortality of patients in the incidence of bleeding is up to 50%, therefore medical prevention of stress erosion and possible further bleeding with antiseptic drugs is usually used. The effectiveness of the drug prevention of stress bleeding in critical patients is debated, but the overwhelming majority of researchers recommended the identification of risk factors for the development of adverse complications of stress erosion and the appointment of preventive therapy in setting high risk. The most used for the prevention of bleeding from stress erosions are proton pump inhibitors for their potent antiseptic activity. Rabeprazole, which is characterized by reliable efficacy in increasing the pH of gastric contents and a high safety profile, deserves separate attention.

Key words: stress-erosive damage, mucous membrane, gastrointestinal tract, bleeding, proton pump inhibitors, rabeprazole.

Адреса для листування:

Максименко Михайло Васильович
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
кафедра медицини невідкладних станів

Одержано 11.08.2017