

Петрова Э.М.¹, Соколова Л.А.², Грачев В.Г.¹, Фокина Е.Г.¹

Эффективность применения пантопразола для лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию после неотложных ЧКВ

1 - Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург, 2 - ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Petrova E.M., Sokolova L.A., Grachev V.G., Fokina E.G.

Effectiveness of pantoprazole for the treatment of erosive and ulcerative gastroduodenal lesions in patients taking dual antiplatelet therapy after emergency PCI

Резюме

Эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), принимающих двойную антитромбоцитарную терапию, изучена недостаточно. Цель. Оценка эффективности применения пантопразола при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелем после проведения неотложных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в связи с острыми коронарными синдромами (ОКС). Материалы и методы. Обследованы 42 пациента, которым в связи с ОКС проведено неотложное ЧКВ. У всех пациентов при фиброгастроуденоскопии (ФГДС) выявлены эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК. Биоптаты слизистой антрального отдела желудка исследовались для выявления *Helicobacter pylori* (Hр). Повторная ФГДС проводилась через один месяц. Пациентам назначали двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелем, а для профилактики эрозивно-язвенных осложнений - пантопразол 40 мг в сутки. Результаты. При проведении ФГДС через 10 – 14 дней после ОКС у 38 (90,5%) пациентов выявлен эрозивный гастрит или дуоденит, у 4 (9,5%) пациентов – язва желудка. Hр инфекция выявлена в 62% случаев (26 пациентов). Абдоминальный болевой и/или диспепсический синдромы отмечены у 18 (42,9%) больных. Через один месяц клинические проявления абдоминального болевого и диспепсического синдромов устранены у всех пациентов. Кровотечений из верхних отделов ЖКТ не отмечено. Полная эпителизация поражений желудка и ДПК достигнута у 22 (52,4%) пациентов. Выявлена достоверная обратная корреляция между эндоскопическим критерием эффективности и Hр инфекцией ($r = - 0,36$, $p = 0,021$), эндоскопическим критерием эффективности и курением ($r = - 0,5$, $p = 0,002$). Заключение. Короткий курс терапии пантопразолом при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК у пациентов, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию после перенесенного ОКС и неотложного ЧКВ, эффективен лишь в половине случаев. Отказ от курения и проведение эрадикационной терапии при наличии Hр-инфекции могут способствовать повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: Ингибиторы протонной помпы, острый коронарный синдром, двойная антитромбоцитарная терапия, эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ

Summary

The effectiveness of proton pump inhibitors (PPIs) in patients with erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal tract (GIT), receiving dual antiplatelet therapy, is poorly evaluated. Aim. To determine the efficacy of PPIs in treatment of erosive and ulcerative lesions of stomach and duodenum in patients receiving dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel after urgent percutaneous coronary intervention (PCI) related to acute coronary syndromes (ACS). Methods. The study included 42 patients, whom urgent PCI related to ACS was performed. Duodenal and gastric erosive and ulcer lesions were found with gastroduodenoscopy in all of patients. Biopsy of antrum mucosae were evaluated to detect *Helicobacter pylori* (Hp). Repeated

gastroduodenoscopy was provided through a month. Patients received dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel, and pantoprazole 40 mg per day for prevention of erosive-ulcer complications. Results. By gastroduodenoscopy 10 – 14 days after ACS erosive gastritis or duodenitis was identified in 38 (90,5%) patients, gastric ulcer – in 4 (9,5%) patients. Hp infection was detected in 62% of cases (26 patients). Abdominal pain and/or dyspeptic syndromes were noted in 18 (42,9%) patients. After one month clinical signs of abdominal and dyspeptic syndromes were eliminated in all of patients. There were no bleeding from the upper GIT. Complete epithelization of gastric and duodenal lesions was achieved in 22 (52,4%) patients. A significant inverse correlation was found between endoscopic criteria of effectiveness and Hp infection ($r = -0,36$, $p = 0,021$), endoscopic criteria of effectiveness and smoking ($r = -0,5$, $p = 0,002$). Conclusion. The short course of pantoprazole for treatment of erosive and ulcerative gastric and duodenal lesions in patients taking dual antiplatelet therapy after ACS and urgent PCI is effective only in half of cases. Smoking cessation and eradication therapy in the presence of Hp infection can enhance the efficacy of treatment. **Key words:** Proton pump inhibitors, acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, erosive and ulcerative upper gastrointestinal lesions

Введение

В настоящее время значительно возросла интенсивность антитромботической терапии у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) [1]. Обратной стороной преимуществ такой терапии, особенно сочетанного применения аспирина и клопидогреля, является увеличение риска геморрагических осложнений. Источником кровотечений часто становятся эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые также могут быть следствием приема аспирина или клопидогреля [2,3]. При этом именно желудочно-кишечные кровотечения при ОКС чаще всего становятся фатальными [4].

В то же время двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелем является обязательным компонентом современного лечения острых коронарных синдромов (ОКС), особенно у пациентов, которым в рамках инвазивной стратегии лечения ОКС высокого риска проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [1,2]. Ранняя отмена хотя бы одного из антиагрегантов крайне нежелательна, поскольку приводит к достоверному увеличению частоты тромботических осложнений и ухудшению прогноза пациентов с ОКС. Противоязвенная терапия должна обеспечить быструю эпителизацию эрозивно-язвенных поражений желудка и профилактику геморрагических осложнений на фоне продолжающегося ульцерогенного действия антиагрегантов.

Результаты профилактики эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из верхних отделов ЖКТ с использованием ИПП у пациентов, принимающих аспирин в малых дозах, представлены во многих исследованиях [5,6]. Доказано снижение риска развития рецидивов язвенных поражений и кровотечений на фоне приема ИПП в группе пациентов принимающих аспирин и имеющих в анамнезе желудочно-кишечные кровотечения [7,8]. В то же время, нам не удалось обнаружить в доступной литературе данных по эффективности применения ИПП у пациентов, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию при ОКС.

Для оценки эффективности применения ИПП пантопразола при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелем после ЧКВ при ОКС высокого риска, нами проведено проспективное открытое неконтролируемое исследование.

Материалы и методы

В исследование включено 42 пациента, 37 мужчин и 5 женщин, средний возраст 55,2 года (от 35 до 77 лет), которым в связи с развитием ОКС высокого риска проведено неотложное ЧКВ, имеющих эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ при ФГДС. Эндоскопическое исследование проводилось через 10 – 14 дней (медиана – 12 дней) после перенесенного ОКС с биопсией слизистой антрального отдела желудка для выявления *Helicobacter pylori* (Hp). Контроль ФГДС – через месяц после включения в исследование.

Инфаркт миокарда выявлен у 26 (62%) пациентов, нестабильная стенокардия – у 16 (39%) больных, осложненное течение ОКС отмечено в 13 (32%) случаях. Артериальная гипертония диагностирована у 35 (83,3%) пациентов, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – у 6 (14,3%) из них, 30 (71,4%) пациентов курили. При проведении коронароангиографии (КАГ) многососудистое поражение выявлено в 16 (38%) случаях, поражение ствола левой коронарной артерии – 3 (7%) пациентов. Стентирование инфаркт-связанной артерии проведено всем пациентам, у 36 (85,7%) достигнут оптимальный результат ЧКВ, трем пациентам – по клиническим показаниям проведено этапное ЧКВ.

О наличии в прошлом эрозивно-язвенного поражения желудка и ДПК знали 13 (31%) пациентов, 18 (42,9%) больных при включении в исследование отмечали наличие абдоминального болевого и/или диспепсического синдромов. При проведении исходной ФГДС эрозивный гастрит, дуоденит выявлен у 38 (90,5%), у 4 (9,5%) – язва желудка. Обсемененность Hp при исследовании биопсийного материала обнаружена в 26 (62%) случаях.

Пациенты получали терапию в соответствии с существующими рекомендациями, в том числе двойную антитромбоцитарную терапию аспирином в дозе 75-100 мг в сутки и клопидогрелем в дозе 75 мг в сутки. При включении в исследование всем пациентам назначали прием ИПП – пантопразол в дозе 40 мг в сутки.

Эффективность терапии пантопразолом оценивалась через 1 месяц. Клиническим критерием считали устранение абдоминальной боли и диспепсического синдрома, эндоскопическим критерием – полную эпителиза-

цию слизистой оболочки желудка и ДПК по результатам ФГДС. Для оценки безопасности терапии пантопрозолом проводился мониторинг основных сердечно-сосудистых осложнений (смерть, вновь развившийся или рецидивирующий инфаркт миокарда, инсульт, повторное неотложное ЧКВ, тромбоз стента).

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета SPSS 10.0. Для оценки корреляционных отношений использовался двухсторонний коэффициент ранговой корреляции Спирмана. При проведении межгрупповых сравнений применялись критерий χ -квадрат или двухсторонний вариант точного критерия Фишера. Корреляция и межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При расспросе обследованных пациентов через месяц после включения в исследование не отмечено клинических проявлений абдоминального болевого и/или диспепсического синдромов ни в одном случае. За время наблюдения также не зарегистрировано развития желудочно-кишечных кровотечений. По результатам ФГДС полная эпителизация ранее выявленных поражений желудка и ДПК достигнута у 22 (52,4%) пациентов, а у 20 (47,6%) эрозивно-язвенные изменения сохранялись.

При проведении корреляционного анализа по Спирману выявлена достоверная обратная корреляция между наличием Нр инфекции и эндоскопическим критерием эффективности терапии пантопрозолом ($r = -0,36$, $p = 0,021$), а также между эндоскопическим критерием эффективности и курением ($r = -0,5$, $p = 0,002$). Не отмечено значимой корреляции между эффективной терапией ИПП и наличием сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, особенностями течения ОКС, его балльной оценкой по шкале TIMI, распространенностью поражения коронарных артерий по данным КАГ.

Проведено сравнение частоты достижения эндоскопического критерия эффективности в подгруппах курящих и некурящих пациентов, а также в подгруппах пациентов с Нр-позитивными и Нр-негативными результатами исследования биоптатов (рисунки 1 и 2). Эффективность применения ИПП у некурящих пациентов составила 91,7%, у курящих – 36,7%, $p = 0,003$. Частота эпителизации эрозивно-язвенных поражений при наличии обсемененности Нр составила 38,5%, у пациентов с Нр-негативными результатами исследования биоптатов – 75%, $p = 0,021$.

Случаев смерти, развития инфаркта миокарда или его рецидивов, инсульта, тромбоза стентов, повторного неотложного ЧКВ за время наблюдения не отмечено.

Согласно полученным нами данным, применение пантопрозола в течение одного месяца позволило устранить проявления абдоминального болевого и диспепсического синдромов и предупредить развитие кровотечений из верхних отделов ЖКТ у всех пациентов, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелем в связи с перенесенным ОКС высокого риска и проведенным ЧКВ и выявленными при про-

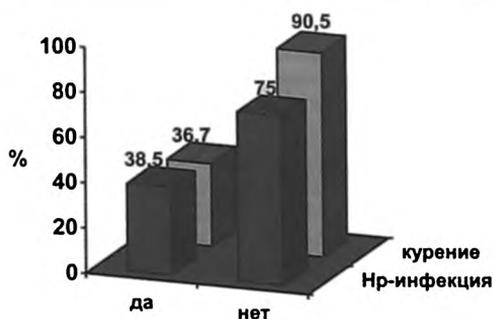


Рис. 1. Эффективность терапии пантопрозолом в зависимости от курения и наличия Нр-инфекции

ведении ФГДС эрозивно-язвенными поражениями желудка и ДПК. В то же время, полная эпителизация поражений слизистой достигнута лишь в половине случаев. Этот эффект ИПП достоверно менее выражен у курящих пациентов и у пациентов с положительным результатом исследования биоптатов слизистой желудка на наличие Нр-инфекции.

Количество исследований, посвященных изучению эффективности ИПП при лечении уже имеющихся поражений слизистой желудка и ДПК у пациентов, принимающих антиагреганты, невелико [8,9]. Так в работах F. Ng и соавт. при применении омепразола для лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК у 129 пациентов, принимающих аспирин или клопидогрель, получили эндоскопический эффект через 8 недель более чем в 90% случаев [9]. Нам не удалось обнаружить в доступных источниках работ по применению ИПП у пациентов с поражениями верхних отделов ЖКТ на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии.

Меньшая в сравнении с данными F.H. Ng и соавт. эффективность применения ИПП в нашем исследовании может быть обусловлена различием эндоскопических критериев (полная эпителизация поражений в нашем исследовании и наличие не более 5 эрозий – в цитируемой работе), более коротким сроком наблюдения и применения ИПП, а также одновременным приемом двух антитромбоцитарных агентов. Следует отметить, что, несмотря на несколько меньшую частоту развития гастроинтестинальных осложнений при приеме клопидогреля в сравнении с аспирином, показанную в исследовании CAPRIE [10], имеются данные о наличии у тиапиридинов самостоятельного повреждающего действия на слизистую верхних отделов ЖКТ и замедлении эпителизации эрозивно-язвенных поражений [11]. С учетом этих данных связь недостаточного эффекта от применения ИПП в нашем исследовании с более выраженным ulcerогенным действием двойной антитромбоцитарной терапии представляется весьма вероятной. Очевидно, что продолжительность и возможно интенсивность противоязвенной терапии у пациентов, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию, должна быть большей, чем при стандартном лечении эрозивно-язвенных поражений.

При сопоставлении исходных характеристик обследованных пациентов в нашем исследовании обращает на себя внимание значительно большая распространенность курения среди пациентов в сравнении с данными К.С. Lai [8] (20%) и F.H. Ng [9] (10%). При проведении корреляционного анализа мы идентифицировали курение, как наиболее значимый фактор, обуславливающий неэффективность применения ИПП. Полная эпителизация поражений слизистой отмечалась у курящих пациентов в 2,5 раза реже, чем у некурящих. Значение курения как в патогенезе и течении эрозивно-язвенных процессов в слизистой желудка и ДПК, так и в качестве фактора риска развития и рецидивирования ОКС хорошо известно. Полученные нами данные подчеркивают важность проведения мероприятий по отказу от курения у пациентов с ОКС, в том числе для профилактики и эффективного лечения осложненной антитромботической терапии.

С точки зрения современных представлений о патогенезе эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК выявленная нами достоверная корреляция между наличием Нр-инфекции при исследовании биоптата при исходной ФГДС и неэффективностью применения ИПП представляется ожидаемой. Наличие Нр-инфекции увеличивает риск развития поражений слизистой желудка и ДПК и кровотечений из верхних отделов ЖКТ, ассоциированных с приемом профилактических доз аспирина [12]. С другой стороны, результаты применения эрадикационной терапии у пациентов с язвенным анамнезом и у пациентов с ОКС, принимающих аспирин, расцениваются как противоречивые [13]. На основании данных о более высокой эффективности ИПП у «Нр-позитивных» пациентов в сравнении с «Нр-негативными» и более выраженном антисекреторном действии ИПП в присутствии Нр рекомендуется проведение эрадикации после достижения эпителизации поражений слизистой [14]. В то же время, авторы сами признают недостаточность доказательной базы для такой рекомендации. Результаты нашего исследования напротив свидетельствуют в пользу параллельного проведения антисекреторной и эрадикационной терапии при лечении эрозивно-язвенных поражений на фоне продолжающегося применения агрессивных ulcerогенных препаратов и о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса.

Взаимосвязь выраженности и течения атеросклеротического процесса с частотой и тяжестью эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК мало изучена. В нашем исследовании не было выявлено достоверной корреляции между показателями, характеризующими степень тяжести ОКС и поражения коронарных артерий и эффективностью применения пантопразола, что возможно обусловлено небольшим объемом исследования.

Отсутствие кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне приема пантопразола у обследованных нами пациентов подтверждает данные о высокой профилактической эффективности ИПП в отношении геморрагических осложнений антитромботической терапии.

В настоящее время активно дискутируется вопрос о возможности сочетанного применения ИПП и клопидогреля, особенно при ОКС. На фоне приема ИПП пантопразола в нашем исследовании не отмечено развития тромбоцитарных осложнений, в частности, тромбоза стентов или инфарктов миокарда и их рецидивов. Это может рассматриваться как свидетельство безопасности совместного применения ИПП и двойной антитромботической терапии, включающей клопидогрель, у пациентов после ОКС и неотложного ЧКВ. С другой стороны, наши данные об умеренной эндоскопической эффективности даже таких мощных антисекреторных агентов, как ИПП, позволяют усомниться в целесообразности применения рекомендованных FDA менее активных H2-гистаминоблокаторов для лечения эрозий и язв у пациентов, принимающих двойную антитромботическую терапию.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о недостаточной эффективности короткого курса монотерапии современным антисекреторным препаратом для устранения эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК у пациентов, принимающих двойную антитромботическую терапию после перенесенного ОКС и неотложного ЧКВ. Полная эпителизация поражений слизистой достигнута лишь в половине случаев. Действие пантопразола было достоверно менее выраженным у курящих пациентов и у пациентов с положительным результатом исследования биоптатов слизистой желудка на наличие Нр-инфекции. Мероприятия по отказу от курения и параллельное с приемом ИПП проведение эрадикационной терапии при наличии Нр-инфекции могут способствовать повышению эффективности лечения. ■

Петрова Э.М., зав. гастроэнтерологическим отделением Медицинского объединения «Новая больница», г. Екатеринбург; Соколова Л.А., д.м.н., зав. кафедрой скорой медицинской помощи 2ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, г. Екатеринбург; Грачев В.Г., к.м.н., старший ординатор кардиологического отделения Медицинского объединения «Новая больница», г. Екатеринбург; Фокина Е.Г., к.м.н., зав. кардиологическим отделением Медицинского объединения «Новая больница», г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Петрова Э.М., 620000, г. Екатеринбург, ул. Заводская, 29, elina-leo@mail.ru

Литература:

1. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Рос-

сийские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;(5), Приложение 1.

2. В.В. Чернин, В.А. Осадчий. Клинические и патоген-

- нетические особенности рецидивирующих и острых пептических язв при острых коронарных синдромах. Клиническая медицина 2003;81(3):27-32.
3. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333:726-9.
 4. Abbas AE, Brodie B, Dixon S, Marsalese D, Brewington S, O'Neill WW, et al. Incidence and prognostic impact of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;96:173-6.
 5. Chin MW, Yong G, Bulsara MK, Rankin J, Forbes GM. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2411-2416.
 6. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollon F, Forne M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102:507-515.
 7. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, Wong VWS, Leung VKS, Kung NNS, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-244.
 8. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BCY, Hui WM, Hu WHC et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-2038.
 9. Ng FH, Wong BCY, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/rebleeding risk – a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:359-365.
 10. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic event (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
 11. Sheikh RA, Romano PS, Prindiville TP, Yasmeen S, Trudeau W. Endoscopic evidence of mucosal injury in patients taking ticlopidine compared with patients taking aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drugs and controls. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:529-532.
 12. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:795-801.
 13. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Document. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502-1517.
 14. Hunt RH, Bazzoli F. Review article: should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after