АНТИСЕКРЕТОРНІ ЗАСОБИ В ПРАКТИЦІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

(шлунково-кишкові кровотечі, гострий панкреатит, портальна гіпертензія при цирозі печінки)

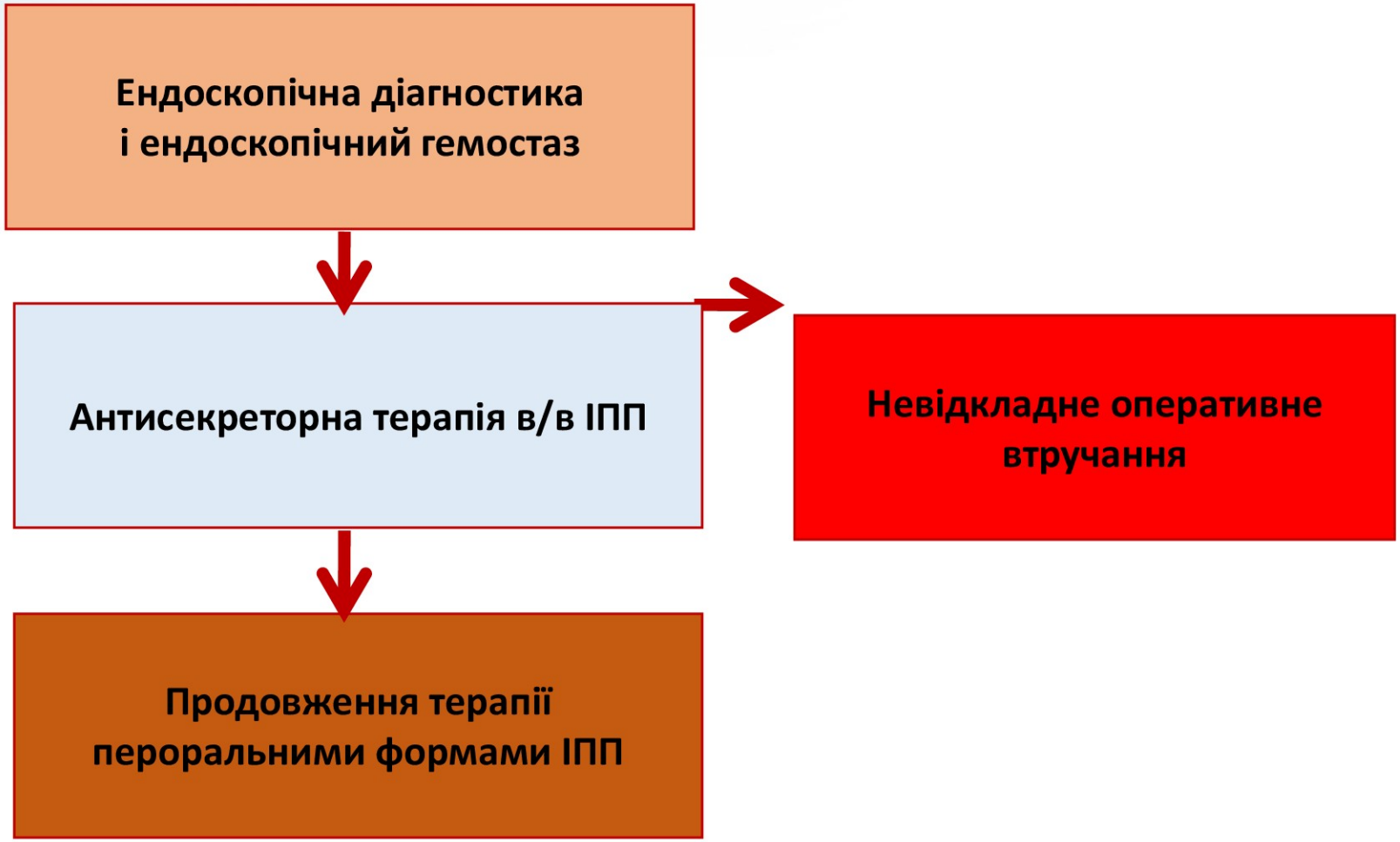
д.мед.н., проф. ДАЦЮК О.І.

Кровотеча з верхніх відділів ШКТ загрожує життю

Динаміка летальності (2)	
Гострі кровотечі з верхніх відділів ШКТ, викликані виразками шлунку і 12 п.к. (1)	80–90%
Летальність	Від 5-10% до 15%
Летальність у гострому періоді при виразковій кровотечі в хірургічних клініках (2)	17,6% (5,9-33,5%)
Післяопераційна летальність при рецидиві кровотечі в стаціонарі (3,5)	Від 10 до 45%

1.Цуканов В.В. и соавт., Тер. архив, 2007, №2, с.15-18.
2. В.К. Гостищев, М.А. Евсеев. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 384с.
3. Lanas A et al. Am J Gastroenterol. 2005 Aug;100(8):1685-93.
4. В.Н. Репин, Л.М. Костылев с соавт // Хирургия. - 2010. - №3. - С. 27-30.
5. Борисов А.Е., Кубачев К.Г. Вестник С-Петербургской МАПО, 2009

Сучасна концепція ведення хворих з ГДВК



Антисекреторна фармакотерапія: (Завдання)

- Створення умов для формування тромбу
- Попередження лізіса тромбу
- Створення умов для репарації виразки

Умова для стабільного гемостаза –рівень pH > 6,0

ПОВНА реалізація судинно-тромбоцитарного і гемокоагуляційного компонентів гемостаза відбувається при pH > 6,0

M

Patchett et al. Gut 1989;30:1704-7
Low T et al. Thrombres 198;17:819-30

Вплив рівня pH шлунка на агрегацію тромбоцитів та формування кров'яного сгустку

pH	Эфект
6,7-7,0	Нормальна коагуляція
6,0	через 3 хвилини відбувається руйнування 77% адгезованих тромбоцитов
5,4	Повне пригнічення агрегації тромбоцитів
5,0	Повне пригнічення плазменої коагуляції
4,0	Розчинення фібринового сгустку в результаті пептичної активності

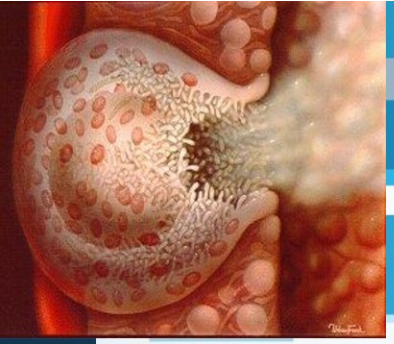
Скільки часу хворий потребує захисту при ГДК?

На протязі 3-х діб після гемостазу,

так як >80 % рецидивів ГДК розвивається

саме в цей період

Lau JY et al. 2000; В. К. Гостищев, М. А. Евсеев, 2004;
Рекомендации РАСХИ 2004



Еволюція препаратів, які знижують кислотність

- Антациди нейтралізують соляну кислоту, сукральфат покриває слизову оболонку, не блокуючи секрецію
- Антагоністи H_2-гістамінових рецепторів зменшують секрецію, вимагаючи поступового підвищення дози через розвиток толерантності
- **Інгібітори протонної помпи - ІПП**

ІПП перевершують інші антисекреторні препарати

- Прямий механізм дії
- Стабільний антисекреторний ефект
- Доведена клінічна ефективність
- Благоприємний профіль безпеки
- Легкий перехід на пероральний прийом

Lau JY et al. 2000; Netzer P et al., 1999

Чому не H_2-блокатори?

- «Антагоністи H_2-рецепторів не рекомендовані при гастро-дуоденальних кровотечах (ГДК)» (рівень доказовості I)
- Не забезпечують умови для стабільного гемостазу в найбільш критичний період після ГДК (72 години)
- **Збільшують ішемію в ділянці виразки**
- Протипоказані при печінковій недостатності, яка часто сама по собі є однією з причин ШКК.
- Тахіфілаксія → збільшення дози → побічні ефекти Н2-блокаторів
- При внутрішньовенному введенні високих доз виникає
  - ШКТ - нудота, блювота
  - ЦНС - головний біль, занепокоєння
  - ССС - синусова брадикардія, можлива AV-блокада

В. К. Гостищев, М. А. Евсеев, 2004; Netzer P et al., 1999

H_2-блокатори не забезпечують надійного підвищення внутрішньошлункового pH до 6 (гастроцепін,квамател,ранітідін і т.п.)

“Не існує переконливих даних для обгрунтування використання H_2-блокаторів (при не варикозних кровотечах), препарати цієї групи не здатні надійно та тривало підвищувати внутрішньошлунковий рівень pH до 6”

Nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines
British Society of Gastroenterology

British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Gut 2002;51(Suppl IV):iv1–iv6

Порівняльна характеристика Н2-блокаторів і ІПП

Частота виникнення	ІПП	H_2-блокатори
рецидивів кровотеч	**6.7%**(95%CI:4.9-8.6%)	**13.4%**(95%CI:10.8-16%)
необхідності хірургічного втручання	**5.2%**(95%CI:3.4-6.9%)	**6.9%**(95%CI:4.9-8.9%)
смертельних випадків	**2.2%**(95%CI:0.9-2.9%)	**6.7%**(1.3-3.7%)

Висновок:

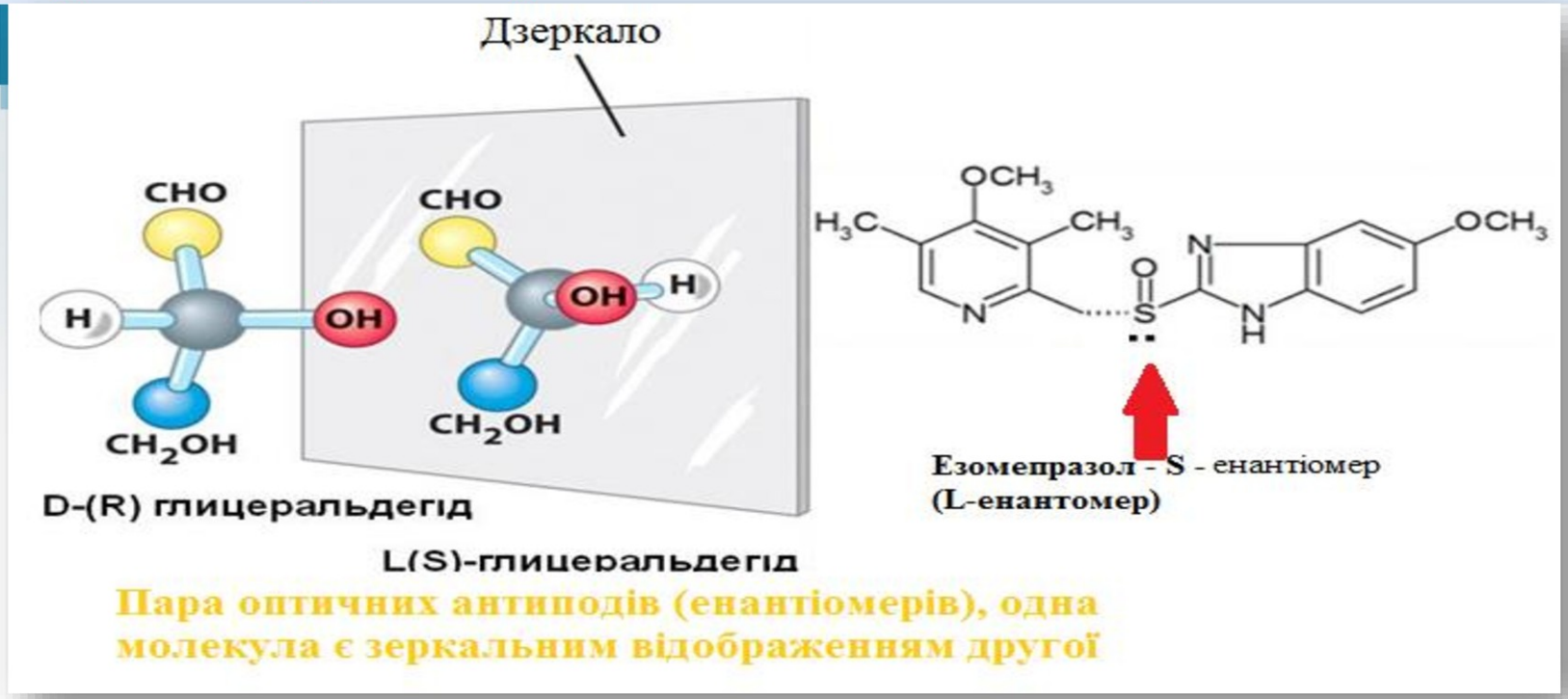
- при застосуванні ІПП, порівняно з Н2-блокаторами, спостерігається:
- зниження частоти рецидивів кровотеч **в 2 рази**
- хірургічних втручань **в 1,33 раз**, летальності **в 3 рази**

Gisbert J.P. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15;917-926.

Езомепразол – використовується для профілактики повторної кровотечі з пептичної виразки

Езомепразол - перший інгібітор протонної помпи в світі, рекомендований для застосування при профілактиці повторної кровотечі після ендоскопічного втручання з приводу гострої кровотечі з пептичної виразки.

Езомепразол – (S-енантіомер) чистий оптичний ізомер омепразолу



На відміну від омепразолу, який є рацематом (правий та лівий оптичний ізомери), езомепразол є лівим ізомером омепразолу, що і визначає його більш виражену антисекреторну дію, більш високу біодоступність, яка призводить до створення високої концентрації в плазмі, та швидке купування симптомів. Використання езомепразолу в клінічній практиці було розпочато в 2000 р.. За останні 18 років проведено велику кількість досліджень, які доводять його високу ефективність у лікуванні кислотозалежних захворювань.

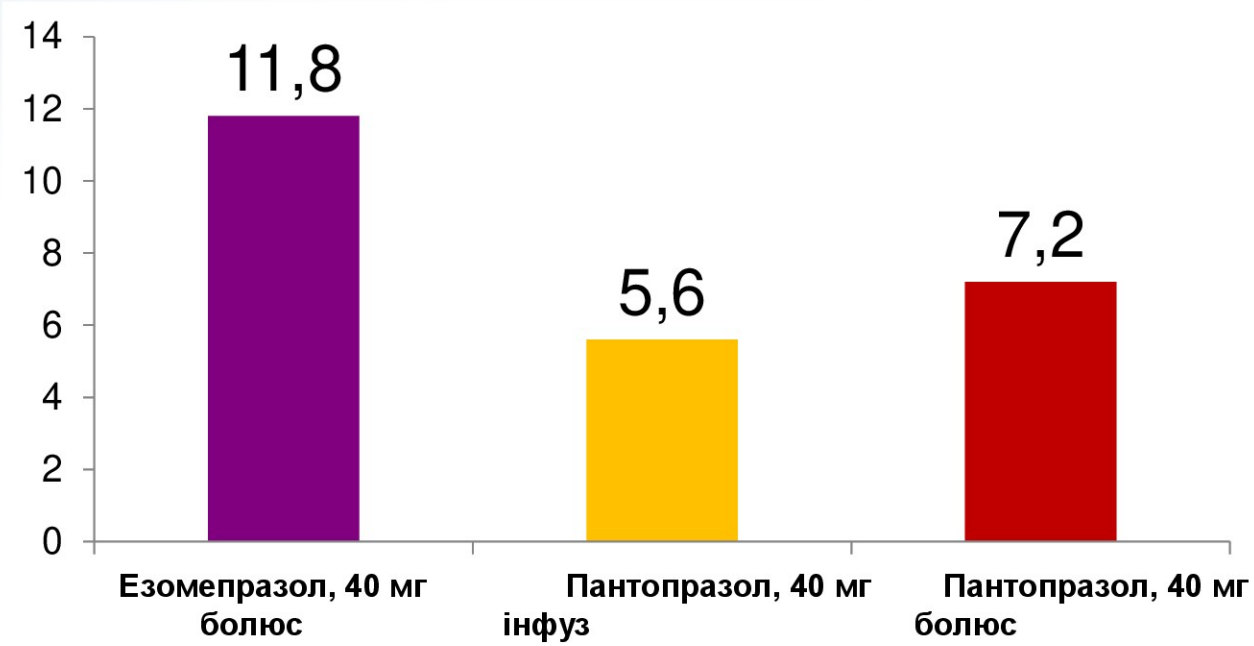
Результати дослідження:

- **Застосування езомепразолу у пацієнтів з виразковими кровотечами після успішного ендоскопічного гемостазу з перших годин:**
- Зменшує летальність в **3** рази (з 2,1 до 0,8%)
- Зменшує число рецидивів кровотеч в **2** рази в перші 72 години, на 3 та 30 добу
- Зменшує частоту повторних ендоскопій в **2** рази
- Зменшує число і об'єм гемотрансфузій в **2** рази
- Зменшує число хірургічних втручань в **2** рази
- Скорочує тривалість стаціонарного лікування на **43%**

Sung J et al., Annals of Internal Medicine.2009; 150(7)

Ефективність езомепразола (Езонекса) у порівнянні з пантопразолом

Тривалість підтримання інтрагастрального pH >4,0

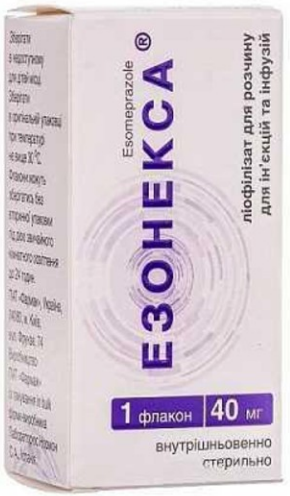


- Езомепразол ефективніше утримує кислотність у порівнянні з пантопразолом (більш ніж в 1,5 рази)

Режими дозування езомепразолу залежать від показів до медичного застосування

- Для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок

  після ендоскопічного гемостазу рекомендовано Езонексу **в дозі 80 мг** у вигляді **внутрішньовенної інфузії на протязі 30 хвилин** з наступною продовженою внутрішньовенною інфузією езомепразолу **в дозі 8 мг/год на протязі 3 діб** (72 годин).



Езомепразол – швидкий початок дії

Властивості	Езомепразол	Рабепразол	Пантопрозол	Омепразол
Біодоступність	89%	52%	77%	40-60%
Час досягнення максимальної концентрації	1 - 2 год	3 - 4 год	2 - 4 год	1 - 3 год

Після застосування таблетованої форми Езонекси максимальна концентрація в крові досягається

протягом 1 години!

Октреотид

- синтетичний циклічний октапептид, який є похідним ендогенного соматостатину з подібним фармакологічним ефектом, але має значно більшу тривалість дії

Механізм біологічного впливу СТТ

- **СТТ утворює комплекс з рецепторами на мембранах клітин**
- є 5 типів рецепторів до СТТ, котрі різняться по структурі та фармакологічним властивостям. Їх розділяють на дві групи: 1 гр.- 2,3,5 тип; 2гр.-1,4 тип
- Селективність
- Рецептори 5 типа селективні до СТТ28
- Рецептори 2,3,4 типа селективні до СТТ14
- Октреотид має афінність до 2 і 3 типу, незначно до 5
- Ланреотид селективний до 2 і 5, незначно до 3
- Локализація
- **Рецептори до соматостатину виявлені на мембранах клітин практично по всьому організму**
- Екзокринна частина підшлункової залози має рецептори 2 типу
- Гіпофізарні клітини – 1 і 2 типу

Вплив на фізіологічні процеси

Механізм дії ОКТРЕОТИДА при кровотечах з варикозно розширених вен стравоходу та кардіального відділу шлунка

Головні фармакологічні ефекти ОКТРЕОТИДА, значущі для хірургічної гастроентерології:

- Пригнічення секреції ПЗ, шлунка, тонкої кишки та печінки
- Зменшення мезентеріального кровообігу
- Зниження венозного тиску в портальній системі та печінкових венах
- Зменшення внутрішньопротокового тиску та болю
- Пригнічення моторики шлунка
- Цитопротективна та протизапальна дія по відношенню до клітин паренхіми ПЗ, печінки та шлунка

Октреотид – покази:

- Профілактика та лікування ускладнень після операцій на органах черевної порожнини
- Зупинка кровотечі та профілактика повторної кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу у хворих з цирозом печінки
- Лікування гострого і хронічного панкреатита
- Зупинка виразкової кровотечі
- Акромегалія, нейроендокринні пухлини
- **Рефрактерна діарея (хворі на ВІЛ, пацієнти після хіміотерапії)**

протипокази:

- Підвищена чутливість до октреотиду і компонентів препарату
- Дитячий вік, вагітність

Гострий панкреатит

- Збільшення виживаності
- Зниження ризику розвитку сепсиса
- Зниження тривалості госпіталізації
- Включений в протоколи лікування

Хронічний панкреатит в стадії загострення

- Ефективність визначається пригніченням синтезу ферментів у функціонуючій тканині ПЗ
- Купування болю, особливо при нечутливості до анальгетиків
- Зниження потреби в анальгетиках
- Гарна сумісність з ферментними препаратами
- Зниження частоти загострень ХП
- Суттєво знижує ризик можливого оперативного втручання

Входить в стандарти лікування

Пухлини ШКТ

- Пряма цитотоксична дія, обумовлена взаємодією з розміщеними на клітинах пухлини соматостатиновими рецепторами та опосередковано пригнічує секрецію ряда гормонів і факторів росту пухлин. Тормозить ангіогенез
- Переваги – дуже гарна переносимість

Кровотечі з ШКТ

- Інгібує активність ендогенних вазодилятаторів (глюкагон) та знижує тиск в мезентеріальних судинах
- Зменшення кровоплину в спланхнічних судинах не приводить до значних змін у системі кровообігу, що дозволяє використовувати препарат у пацієнтів з нестабільною гемодинамікою
- Ефективний у якості доповнення до ендоскопічної терапії
- Безпечний у порівнянні з вазопресином/терліпресином

Спосіб застосування та дози октреотида

- Операції на підшлунковій залозі: **за 1 годину до операції п/шк 0.1 мг. Після операції п/шк по 0.1 мг 3 рази на добу – 7 днів**
- Зупинка кровотечі: **тривала безперервна в/в інфузія в дозі 0.025 мг/год. – 5 днів**
- Портальна гіпертензія ускладнена кровотечею з ВРВ стравоходу: п/шк, по 0.05-0.1 мг 2-3 рази на добу. Добова доза – 0.2-0.3 мг.
- Рефрактерна діарея: п/шк по 0.1 мг 3 рази на добу. Дозу можна збільшити до 0.25 мг. 7 днів.

Висновки:

Таким чином, в сучасній інтенсивній терапії гострих езофагогастродуоденальних кровотеч, гострого панкреатиту і портальної гіпертензії при цирозі печінки, препаратами вибору є - інгібітори протонової помпи, зокрема – езомепрозол (“езонекса”), а також аналог ендогенного соматостатину - октреотид (“октра”).

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!