ОТЧЕТ

Применение рабепразола-СЗ(ЗАО «Северная звезда») для профилактики желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом

**Объект исследования:** Пациенты, госпитализированные в клинику госпитальной терапии ВМедА в связи с острым коронарным синдромом и получающие антитромботическую терапию.

**Цель работы:** Оценить эффективность и безопасность применения рабепразола СЗ у пациентов с ОКС на фоне различных схем антитромботической терапии в сравнении с другими секретолитиками**.**

**Методы исследования и аппаратура:** Пациентам в обязательном порядке проводилось скрининговое исследование общего анализа крови, уровень тромбоцитов, общего анализа мочи, копрограмма, анализ кала на скрытую кровь, биохимический анализ крови с определением уровня мочевины, креатинина, расчета скорости клубочковой фильтрации с расчетом по формуле скорости клубочковой фильтрации, показателей коагулограммы (АЧТВ, МНО, протромбин, фибриноген), общего белка, а также альбумина и глобулинов. Всем пациентам проводилась эхокардиография, экстренная коронароангиография (ангиограф Simens Axion Artis). Лабораторные исследования показателей коагулограммы проводились в 1–3 дни на программно-аппаратном комплексе «Olympus AU400», Япония. Исследование слизистой желудка производилось эндоскопическим методом на цифровом цветном видеопроцессоре «Pentax ЕРК-1000», Япония, на 7±1 день пребывания больного в стационаре.

В исследование не включались пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения; гемодинамически значимым поражением клапанов сердца; острым и хроническим легочным сердцем; кардиомиопатиями; воспалительными заболеваниями оболочек сердца; расслоением аорты; злокачественными новообразованиями; получающие программный гемодиализ, постоянно принимающие нестероидные противовоспалительные средства, стероидные препараты, с сопутствующей патологией в стадии декомпенсации. Сравниваемые группы формировались простой рандомизацией с помощью таблицы на основе последовательности случайных чисел, созданной в приложении MS Excel.

Используемая схема лечения пациентов с ОКС:

Острый период (хирургическое лечение при показаниях):

1. Антитромбоцитарные препараты – препараты аспирина в сочетании с Клопидогрелем-СЗ (ЗАО «Северная Звезда») 300/600 мг (при отсутствии противопоказаний, в возрасте до 70 лет, с сохраненной СКФ > 30 мл/мин, без анамнеза язвенной болезни; при язвенной болезни желудка/двенадцатиперстной кишки, пожилом возрасте, значимом заболевании почек аспирин 150 мг + 300 мг клопидогрел СЗ.
2. Антикоагулянты – нефракционированный или низкомолекулярный гепарин до целевых значений АЧТВ - при наличии фибрилляции предсердий.
3. Рабепразол- СЗ 20 мг(ЗАО «Северная звезда») – в остром периоде ежедневно (нахождение в ОРИТ), при тройной (аспирин, клопидогрел, ривароксабан/варфарин) антитромботической терапии, при наличии язвенного анамнеза.
4. Ингибиторы АПФ в переносимых дозах, бета-блокаторы, статины в максимально переносимых дозах

Подострый период:

1. Антитромбоцитарные препараты – аспирин 75 мг + клопидогрел- СЗ 75 мг до выписки при стабильном течении заболевания
2. Антикоагулянты по схеме (ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день) или варфарин до целевых МНО
3. Рабепразол-СЗ 20 мг/сут при тройной антитромбоцитарной терапии, язвенном анамнезе; рабепразол 10 мг/сут – при стабильном течении заболевания.
4. Ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, статины в эффективных дозах

Вариант рекомендаций при выписке:

1. Аспирин 75 мг + клопидогрел-СЗ 75 мг – в течение 1 года (минимум 3 месяца)
2. При наличии фибрилляции предсердий – антикоагулянт + аспирин 75 мг + клопидогрел-СЗ 75 мг в течение 1 года с последующей терапией антикоагулянтом. Альтернативная схема (при анамнезе кровотечений): клопидогрел-СЗ 75 мг + антикоагулянт 1 год
3. Рабепразол-СЗ 10 мг – при проведении двойной антиагрегантной терапии, при наличии заболеваний печени (гепатит, цирроз печени)
4. Рабепразол-СЗ 20 мг – при двойной антиагрегантной терапии и язвенном анамнезе/указании на кровотечение.

Основными задачами исследования являлось:

1. Определение основных факторов риска развития ЖКК у пациентов с ОКС.
2. Оценка эффективности ИПП у пациентов с установленным ОКС.
3. Сравнение безопасности и эффективности рабепрозола-СЗ у пациентов с ОКС.

Антисекреторная эффективность препаратов оценивалась по результатам проведенного анкетирования в 1-е, 3-и и 7-е сутки лечения по следующим показателям (вторичные конечные точки исследования): наличие резистентности к препарату (сохранение диспептических жалоб на 1-е, 3-и и 7 –е сутки лечения); а также контроля уровня гемоглобина по результатам общего анализа крови. Статистическая обработка и анализ полученных результатов проводились стандартными методами при помощи прикладной программы «STATISTICA 8.0».

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В клинике госпитальной терапии ВМедА им С.М. Кирова были обследованы 65 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС. Все пациенты подвергались ЧКВ (ангиопластика и стентирование). В зависимости от вида, принимаемого ИПП были сформированы 2 группы: группа 1 – 35 человек – в качестве профилактики ЖКК применялся рабепразол-СЗ, группа 2 – 30 человек – омепразол.

Основной жалобой пациентов в периоде госпитальной реабилитации являлась ноющая боль в животе, которая беспокоила 14 человек (40%) в первой и 16 обследованных в второй группе (53,3%) (табл.). Боль чаще локализовалась в эпигастральной области (74,4%). Характерным было развитие боли у пациентов двух групп, натощак, с купированием ее после еды (76,5%), при физической нагрузке (23,5%).

Таблица 2

Основные анамнестические данные пациентов с ОКС

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Признак или симптом | Группа 1, n=35 | Группа 2, n=30 |
| Абс.число(%) | Абс.число(%) |
| Возраст | 71±12.8 | 63,7±12,5 |
| Мужской пол | 35 | 30 |
| Гипертоническая болезнь | 18 (51,4) | 14 (46,6) |
| Диабет 1 и 2 типа | 12 (34,2) | 7 (23,3) |
| Дислипидемия | 30 (85,7) | 24 (82,0) |
| Курение | 35 (100) | 30 (100) |
| Инфаркт миокарда | 6 (33,3) | 10 (33,3) |
| Кардиогенный шок | 0 | 1 (3,3) |
| Желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе | 0 | 1 (3,3) |
| Кровотечения на фоне эрозивно-язвенных процессов в анамнезе | 8 (22,8) | 5 (16,6) |
| Хроническая болезнь почек 2 стадии и выше | 18 (51,4) | 19 (63,3) |
| Атеросклероз сосудов нижних конечностей | 32 (91,4) | 24 (80,0) |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 14 (40,0) | 23 (76,6) |
| Аспирин в лечении | 35 (100) | 30 (100) |
| Клопидогрел СЗ в лечении | 29 (82,85) | 28 (93,3) |
| Сочетание аспирина и клопидогреля СЗ | 29 (35,0) | 14 (46,6) |
| Бриллинта по схеме | 6 (17,1) | 5 (16,6) |
| НОАК/Варфарин/Гепарин | 7 (22,2) | 9 (30,0) |
| НПВС | 3 (8,57) | 4 (13,3) |

Сопутствующие заболевания, которые ранее или в ходе госпитализации были диагностированы у пациентов двух групп, представлены в таблице 2. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, проводимой лекарственной терапии, а также перечню имеющихся заболеваний.

Таблица 3

Характеристика болевого абдоминального синдрома в группах

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Признак или симптом | Группы пациентов | |
| Группа 1  n=35 | Группа 2  n=30 |
| Абс.число(%) | Абс.число(%) |
|  |  |  |
| Боль в животе, всего:  - в эпигастральной области  - в правом подреберье  - в левом подреберье  - в околопупочной области | 9 (25,7)  9 (25,7)  0  0  0 | 17 (56,6)\*  12 (40,0)\*  1 (3,3)  0  5 (16,6) |
| Характер боли: - ноющая  - интенсивная | 4 (11,42)  0 | 12 (40,0)  0 |
| Периодичность боли: - постоянная  - приступообразная | 0  8 (22,8) | 0  12 (40,0) |
| Желудочная диспепсия, всего | 5 (14,28) | 16 (53,3) \* |
| Тяжесть в эпигастрии после еды | 2 (5,71) | 11 (36,6) |
| Изжога | 4 (11,42) | 6 (20,0)\* |
| Тошнота | 1 (2,85) | 3 (10,0) |
| Нарушение стула:  - запоры  - поносы до 5 раз в сутки | 1 (2,85)  0 | 13 (43,3)\*  0 |

Примечание: \* – показатели в сравниваемых группах имеют достоверные различия (p<0,05).

Важно отметить, что у 12 (40%) пациентов из второй группы сохранялись жалобы желудочную диспепсию, проявляющуюся тяжестью в эпигастрии после еды (36,6%), изжогой (20.0%), тошнотой (10,0%) с первого дня лечения и до 4 дня приема препарата, тогда как в первой группе данные жалобы встречались в гораздо меньшем процентом соотношении.

Наряду с желудочной диспепсией, в 53,3 % больных во второй группе отмечали наличие признаков кишечной диспепсии в виде запоров (43,3%), по сравнению с 2,85 % лиц, принимавших рабепразол-СЗ.

**Лабораторно-инструментальные исследования у пациентов с ОКС.**

Таблица 4

Показатели гемограммы и некоторых биохимических показателей

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Группа обследованных | |
| Группа 1, n=35 | Группа 2, n=30 |
| Эритроциты, х1012/л | 4,1± 0,41 | 4,25± 0,38 |
| Гемоглобин, г/л | 147± 0,31 | 145± 0,48 |
| Тромбоциты, х109/л | 294± 0,13 | 275± 0,32 |
| Мочевина, ммоль/л | 7,8 ± 0,10 | 7,5 ± 0,25 |
| Креатинин, ммоль/л | 132 ± 0,19 | 128 ± 0,42\* |

При исследовании копрограммы, АЧТВ, МНО, протромбина, фибриногена, общего белка, а также альбумина, глобулинов и анализа кала на скрытую кровь при первичном исследовании и в динамике патологических изменений в обеих группах не было выявлено.

Диаграмма 1

Частота развития эрозивных процессов на фоне приема ИПП при разных схемах лечения

А – аспирин О – омепрозол

К – клопидогрел СЗ Г – гепарин, варфарин, НОАК

Р – рабепрозол СЗ

Согласно данным диаграммы 1, эрозии слизистой желудка встречались в каждой группе пациентов, однако при использовании в качестве гастропротективного средства рабепрозола определялись достоверные лучшие результаты лечения в группах пациентов, получавших ДАТ или ТАТ.

Всем обследованным пациентам выполнялась ФГДС с оценкой наличия подслизистых эрозий. В зависимости от их наличия были сформированы 2 группы: группа А (без эрозий), группа Б (пациенты с эрозиями слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Подробная характеристика указанных пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5

Основные характеристики пациентов с эрозиями слизистой

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Признак | Группа А (n=56) | Группа Б (n=9) |
| Возраст | 63,7±12,5 | 71±2,8\* |
| Кровотечения на фоне эрозий в анамнезе | 2% | 44,4%\* |
| ХБП 2 стадии и выше | 47% | 55%\* |
| Язвенная болезнь в анамнезе, осложненная кровотечением | 15,3% | 33,3%\* |
| Принимаемый ИПП рабепразол СЗ | 57% | 33% |
| Принимаемый ИПП омепразол, % | 43% | 67% |

Примечание: \* – показатели в сравниваемых группах имеют достоверные различия (p<0,05).

Результаты: У 7 пациентов в ходе ФГДС были выявлены геморрагические эрозии в желудке (77,7%) и 2 имели геморрагические эрозии в желудке и двенадцатиперстной кишке 22,2%). Для всех пациентов с эрозиями слизистой характерен возраст старше 68 лет, наличие в анамнезе язвенной болезни. У всех пациентов с наличием эрозий креатинин составлял более 2 мг/дл (p=0,01). Эрозии достоверно чаще выявлялись на фоне приема омепразола при сравнении с рабепразолом-СЗ (χ2=6,3, p=0,01).

PH желудка на вторые сутки при приеме однократно рабепразола-СЗ в дозировке 10 мг в сутки, сохраняется более 5, что создает оптимальные условия для цитопротекции при нормальной слизистой желудка, а также способствует более быстрому заживлению выявляемых эрозий.

**Экономический анализ использования ИПП у пациентов с ОКС.**

ВЫВОДЫ

1. Прием рабепрозола СЗ у пациентов с диагнозом «острый коронарный синдром» сопровождается значительно меньшим количеством диспепсических жалоб.
2. Наряду с желудочной диспепсией, в 53,3 % больных во второй группе отмечали наличие признаков кишечной диспепсии в виде запоров (43,3%), по сравнению с 2,85 % лиц принимавших рабепразол-СЗ, что является несомненно значимым фактором при выборе терапии у данной категории пациентов.
3. Установлено, что использование рабепрозола-СЗ в качестве гастропротективного средства, позволяло получить достоверные лучшие результаты в группах пациентов, принимавших ДАТ или ТАТ.
4. Для пациентов с эрозиями слизистой характерен возраст старше 68 лет, наличие в анамнезе язвенной болезни осложненной кровотечением, наличие у пациентов креатинин более 2 мг/дл (p=0,01), а также кровотечений в анамнезе при наличии геморрагических эрозий слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.
5. Однократный прием рабепразола-СЗ в дозировке 10 мг в сутки создает оптимальные условия для выполнения цитопротективной терапии при нормальной слизистой желудка, а также способствует более быстрому заживлению выявляемых эрозий.
6. Рабепразол-СЗ обладает оптимальной ценой и конкурентно способен противостоять другим препаратам группы ингибиторов протонной помпы.