

Komentarz do artykułu:

van Rensburg CJ, Hartmann M, Thorpe A i wsp. *Intragastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer.*

Zastosowanie inhibitorów pompy protonowej w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieżylakowego

Tomasz Marek

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (4): 229–231

Adres do korespondencji: dr med. Tomasz Marek, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: tamarek@csk.katowice.pl

Zastosowanie leków antysekrecyjnych jest podstawą leczenia farmakologicznego krwawień pochodzenia nieżylakowego z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP). Z badań podstawowych wynika, że w celu osiągnięcia optymalnych wyników leczenia konieczne jest utrzymywanie pH soku żołądkowego powyżej 6,0. Wartość taka jest konieczna do zapewnienia agregacji płytek, prawidłowego krzepnięcia krwi i zahamowania lizy utworzonego skrzepu [1, 2]. W badaniach z zastosowaniem omeprazolu u zdrowych ochotników i u chorych z krwawieniem z GOPP stwierdzono, że w celu szybkiego osiągnięcia i utrzymania pH soku żołądkowego ok. 6,0 konieczne jest dożylnie podanie dawki nasycającej 80 mg z następowym ciągłym wlewem leku w dawce 8 mg/godz. [3–6].

Celem prezentowanej pracy [7] była pH-metryczna ocena skuteczności dwóch dawek pantoprazolu (wlew dożylny 6 lub 8 mg/godz. po dawce nasycającej 80 mg dożylnie) u chorych z aktywnym krwawieniem z wrzodu trawiennego. Nieznacznie lepsze wyniki osiągnięto dla dawki 8 mg/godz. Mediany odsetka czasu, w którym pH soku żołądkowego przekraczało 6,0, wyniosły w przedziałach czasowych 0–24 i 0–48 godz. dla dawki 6 mg/godz. odpowiednio 53 i 47%, a dla dawki 8 mg/godz. 60 i 64%. W grupie chorych leczonych wyższą dawką obserwowano mniejszą zmienność międzypersonalną. Niestety, nie podano, czy obserwowane różnice są statystycznie istotne. Autorzy we wniosku proponują, aby w przyszłych badaniach nad skutecznością kliniczną pantoprazolu w krwawieniu z GOPP stosować dawkę 8 mg/godz.

W 2006 r. opublikowano wyniki badań pH-metrycznych oceniających skuteczność lansoprazolu, w których nie stwierdzono istotnych różnic, porównując różne dawki podtrzymujące (6, 7,5 i 9 mg/godz. we wlewie dożylnym

lub 60 mg co 6 godz. doustnie w porównaniu z pantoprazolem 8 mg/godz. jako grupą kontrolną) [8, 9].

Publikowane ostatnio wytyczne postępowania w krwawieniu z GOPP zalecają stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) drogą dożylną, omeprazolu lub pantoprazolu, w postaci dawki nasycającej 80 mg z następowym 72-godzinnym wlewem w dawce 8 mg/godz. [10–12].

Trzeba jednak zauważyć, że wyniki badań pH-metrycznych nie przekładają się, niestety, w prosty sposób na wskaźniki powodzenia klinicznego, mierzonego odsetkiem nawrotów krwawienia i koniecznością leczenia operacyjnego, a przede wszystkim częstością zgonów. Leczenie farmakologiczne jest bowiem tylko jednym z wielu elementów decydujących o losie chorego z krwawieniem z GOPP, takich jak wiek, choroby towarzyszące i sposób ich leczenia, przyczyna i nasilenie krwawienia czy zastosowana interwencja endoskopowa. Co więcej, dane na temat optymalnej drogi podania i dawkowania inhibitorów pompy protonowej są niejednoznaczne i nadal nie wiemy, jaki stopień hamowania wydzielania żołądkowego jest konieczny do poprawy wyników leczenia krwawienia z GOPP.

W ocenie wyników leczenia krwawień z GOPP postępujemy się głównie metaanalizami ze względu na niedobór badań randomizowanych o odpowiedniej mocy statystycznej. Niewątpliwą zaś wadą tych metaanaliz są znaczne różnice dotyczące przynależności etnicznej pacjentów oraz przyczyn i nasilenia krwawienia, a także różnice metodyki badań (dawki i drogi podania leków, techniki endoskopowe). Wyniki 9 metaanaliz [13–21] opublikowanych w latach 2003–2006 (obejmujących ponad 30 badań na grupie ok. 5000 chorych) można podsumować w następujący sposób:

a) zastosowanie IPP w porównaniu z *placebo* lub antagonistami receptora H₂ powoduje istotnie zmniejszenie

szenie odsetka nawrotów krwawienia oraz konieczności leczenia operacyjnego. IPP przynoszą największe korzyści w krwawieniach z wrzodu trawiennego, w podgrupie chorych z tzw. endoskopowymi znamionami wysokiego ryzyka nawrotu krwawienia (stopnie Ia, Ib i IIa wg klasyfikacji Forresta); u pozostałych chorych efekt IPP jest minimalny lub nieznamienisty. Korzystny efekt IPP jest wyraźniejszy w populacji azjatyckiej w porównaniu z innymi grupami etnicznymi. Zastosowanie IPP u chorych wysokiego ryzyka prowadzi także do zmniejszenia objętości przetaczanej krwi oraz skrócenia czasu hospitalizacji;

- b) korzystny wpływ IPP na wyniki leczenia krwawienia z GOPP wydaje się niezależny od dawki i drogi podania leku;
- c) mimo zmniejszenia nawrotowości krwawienia i konieczności leczenia operacyjnego zastosowanie IPP nie prowadzi do znamienego zmniejszenia śmiertelności w całej populacji chorych z krwawieniem z GOPP pochodzenia nieżylakowego. Obniżenie śmiertelności obserwuje się jedynie w grupie chorych wysokiego ryzyka i w populacji azjatyckiej, podczas gdy w innych grupach etnicznych odsetek zgonów po zastosowaniu IPP wydaje się wzrastać. Kolejne analizy w podgrupach wykazują, że IPP znamienne obniżają śmiertelność spowodowaną nieustającym lub nawrotowym krwawieniem, ale mogą nawet zwiększać śmiertelność spowodowaną zgonami niewrzodowymi; dotyczy to zwłaszcza zastosowania IPP drogą dożylną. Obserwacje te są trudne do wytłumaczenia, nie można wykluczyć, że mogą one wynikać z błędów metodologicznych popełnionych w pracach będących przedmiotem metaanaliz.

Obserwacyjne badania populacyjne wskazują z kolei na korzystny efekt IPP w krwawieniu z GOPP, w kanadyjskim rejestrze RUGBE zastosowanie IPP wyraźnie obniżyło śmiertelność u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu krwawienia [22].

Lekiem stosowanym w większości badań będących podmiotem powyższych metaanaliz był omeprazol. Nie wiadomo, czy można przenosić ich rezultaty także na pozostałe IPP. W nielicznych pracach z zastosowaniem pantoprazolu podawanego dożylnie w dużych dawkach nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zgonu także w populacji nieazjatyckiej [23, 24]. Prac oceniających zastosowanie pozostałych IPP w krwawieniach z GOPP jest na razie niewiele i zostały one przeprowadzone w względnie niewielkich grupach chorych, co nie pozwala na przeprowadzenie analiz porównawczych.

Niewiele jest też badań porównujących w sposób randomizowany różne dawki IPP. W kilku nie stwierdzono istotnych różnic klinicznych pomiędzy dawkami tzw. standardowymi i wysokimi, ale badania te były przepro-

wadzone na mało licznych grupach chorych [25–28]. Za stosowaniem wysokich dawek przemawia praca wykazująca, że nawrót krwawienia występuje częściej u chorych, u których nie osiągnięto pH 6,0 [29] oraz wspomniany rejestr RUGBE, w którym zastosowanie wyższych dawek leku (z punktem odcięcia na wysokości ok. 100 mg/d) było związane z lepszym wynikiem leczenia [22].

W chwili obecnej zalecanym schematem dawkowania IPP u chorych z krwawieniem z wrzodu trawiennego i endoskopowymi znamionami wysokiego ryzyka nawrotu krwawienia nadal pozostaje podanie IPP w dawce nasycającej 80 mg w szybkim (w ciągu 2 min) wstrzyknięciu dożylnym, z następowym ciągłym 72-godzinnym wlewem dożylnym w dawce 8 mg/godz. [10–12]. Natomiast dla wyjaśnienia istniejących wątpliwości celowe byłoby przeprowadzenie na bardzo dużej grupie chorych wielośrodkowego badania randomizowanego porównującego różne dawki i drogi podania różnych IPP, przy standardowym postępowaniu endoskopowym i wielostopniowej stratyfikacji chorych wg rasy, wieku, chorób towarzyszących oraz oczywiście nasilenia i znamion krwawienia. Takie badanie być może byłoby w stanie zidentyfikować optymalny schemat farmakoterapii u chorych z krwawieniem z GOPP.

Piśmiennictwo

1. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE i wsp. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74: 38-43.
2. Vreeburg EM, Levi M, Rauws EA i wsp. Enhanced mucosal fibrinolytic activity in gastroduodenal ulcer haemorrhage and the beneficial effect of acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 639-46.
3. Brunner G, Luna P, Hartmann M i wsp. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 225-31.
4. Hasselgren G, Keelan M, Kirdeikis P i wsp. Optimization of acid suppression for patients with peptic ulcer bleeding: an intragastric pH-metry study with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 601-6.
5. Labenz J, Peitz U, Leusing C i wsp. Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomised controlled study. *Gut* 1997; 40: 36-41.
6. Netzer P, Gaia C, Sandoz M i wsp. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 351-7.
7. van Rensburg CJ, Hartmann M, Thorpe A i wsp. Intragastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2635-41.
8. Howden CW, Metz DC, Hunt B i wsp. Dose-response evaluation of the antisecretory effect of continuous infusion intravenous lansoprazole regimens over 48 h. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 975-84.

9. Metz DC, Amer F, Hunt B i wsp. Lansoprazole regimens that sustain intragastric pH >6.0: an evaluation of intermittent oral and continuous intravenous infusion dosages. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 985-95.
10. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51 (Suppl IV): iv1-iv6.
11. Barkun A, Bardou M, Marshall JK for the Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus Recommendations for Managing Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-57.
12. The Standard of Practice Committee of the ASGE (Adler DG, Leighton JA, Davila RE i wsp.). ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 497-504.
13. Martin JE, Macaulay SS, Zarnke KB i wsp. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists or placebo for upper gastrointestinal bleeding with or without endoscopic hemostasis: a meta-analysis [abstract]. *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl 1): A625.
14. Bardou M, Toubouti YM, Benhaberou-Brun D i wsp. High dose intravenous proton pump inhibitors decrease both re-bleeding and mortality in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding: a series of meta-analyses [abstract]. *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl 1): A625.
15. Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a metaanalysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 11-25.
16. Leontiadis G, Sharma V, Howden C. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ* 2005; 330: 568.
17. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D i wsp. Metaanalysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 677-86.
18. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: enhanced efficacy of proton-pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding in Asia – a post hoc analysis from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1055-61.
19. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: proton-pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion requirements and hospital stay – results from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 169-74.
20. Andriulli A, Annese V, Caruso N i wsp. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of metaanalyses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 207-19.
21. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 1: CD002094. doi: 10.1002/14651858.CD002094.pub3.
22. Barkun A, Sabbah S, Enns R i wsp. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1238-46.
23. Barkun A, Racz I, van Rensburg C i wsp. Fisher R. Prevention of peptic ulcer rebleeding using continuous infusion of pantoprazole vs ranitidine: a multicenter, multinational, randomized, double-blind, parallel-group comparison. *Gastroenterology* 2004; 126 (Suppl. 2): A-78.
24. Jensen DM, Pace SC, Soffer EF i wsp. Lower rebleeding rates in high risk patients treated with IV pantoprazole than IV ranitidine after endoscopic hemostasis in a randomised controlled US study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: S296.
25. Tseng GY, Lin HJ, Lin HY i wsp. The influence of intravenous omeprazole on intragastric pH and outcomes in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy – a prospective randomized comparative trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2183-8.
26. Udd M, Miettinen P, Palmu A i wsp. Regular-dose versus high-dose omeprazole in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized double-blind study. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1332-8.
27. Cheng HC, Kao AW, Chuang CH i wsp. The efficacy of high- and low-dose of intravenous omeprazole in preventing rebleeding for patients with bleeding peptic ulcers and comorbid illnesses. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1194-201.
28. Udd M, Toyry J, Miettinen P i wsp. The effect of regular and high doses of omeprazole on the intragastric acidity in patients with bleeding peptic ulcer treated endoscopically: a clinical trial with continuous intragastric pH monitoring. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1351-6.
29. Hsieh YH, Lin HJ, Tseng GY i wsp. Poor responders to intravenous omeprazole in patients with peptic ulcer bleeding. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 316-9.