

Медикаментозный гемостаз у пациентов с язвенными гастродуodenальными кровотечениями: состояние проблемы и реальные перспективы

А.А.Щеголев, А.Е.Митичкин, О.А.Аль Сабунчи, С.А.Валетов, А.В.Павлычев, Е.А.Ключнева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра хирургических болезней № 2 педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.А.Щеголев)

Цель данного исследования — изучение эффективности применения парентеральной формы блокаторов протонной помпы у пациентов с язвенными гастродуodenальными кровотечениями. В исследование был включен 71 пациент. Пациенты 1-й группы (30 человек) получали в качестве антисекреторной терапии парентеральную форму омепразола, 2-й группы (41 больной) — таблетированную форму препарата. Результаты исследования подтвердили эффективность медикаментозного гемостаза с применением парентеральной формы блокаторов протонной помпы у пациентов данной группы в составе комплексной терапии, основанной на методе эндоскопической профилактики рецидива геморрагии.

Ключевые слова: язва, кровотечение, гемостаз, блокаторы протонной помпы

Medical Hemostasis in Patients with Gasrtoduodenal Ulcer Bleeding: State of the Problem and Real Prospects

А.А.Shchegolev, А.Е.Mitichkin, О.А.Al Sabunchi, S.A.Valetov, A.V.Pavlychev, E.A.Klochneva

*Pirogov Russian National Research Medical University,
Department of Surgical Diseases № 2 of Pediatric Faculty, Moscow
(Head of the Department — Prof. A.A.Shchegolev)*

The aim of this study was to evaluate the efficacy of using intravenous form of proton pump inhibitors in treatment of patients with upper gastrointestinal bleeding. The study included 71 patients. 30 patients in the first group received parenteral antisecretory therapy with omeprazole and the second group of 41 patients received omeprazole in capsules. The study confirmed the effectiveness of medicamentous hemostasis with the usage of intravenous proton pump inhibitors in patients of that group as a part of a combined therapy based on the method of endoscopic prevention of recurrent hemorrhage.

Key words: ulcer, bleeding, hemostasis, proton pump inhibitors

В настоящее время известно, что гастродуоденальные язвы осложняются кровотечением у 16,6–18,2% пациентов, причем количество подобных больных постоянно растет [1, 2].

Общая летальность при язвенных гастродуоденальных кровотечениях не имеет отчетливой тенденции к снижению уже на протяжении многих лет и находится на уровне 10–14% [3], а при рецидивах геморрагии достигает 30–40% [4]. Уровень послеоперационной летальности составляет от 5,8 до 35%, также резко возрастая до 30–75% при развитии рецидива кровотечения [5, 6].

Залогом успеха консервативной терапии кровотечений, возникающих на фоне кислотозависимых заболеваний, является проведение адекватной антисекреторной терапии. Гемо-

статический эффект препаратов, снижающих уровень желудочной кислотопродукции, обусловлен устранением факторов кислотно-пептической агрессии в желудке, которые, с одной стороны, способствуют лизису тромба, а с другой — прогрессированию некробиотических процессов в язве. Большое число научных исследований посвящено подавлению кислотопродуцирующей функции желудка с целью стабилизации значений интрагастрального pH выше 6,0 [7].

Последствия продолжающегося кровотечения связаны с непосредственной угрозой жизни пациентов и требуют неотложного проведения интенсивной терапии. Обязательный комплекс лечебных мероприятий при остром гастродуоденальном кровотечении традиционно включает в себя стабилизацию гемодинамических показателей, восполнение объема циркулирующей крови, проведение гемостатической терапии и выполнение эндоскопического гемостаза (диатермокоагуляция, аргоноплазменная коагуляция, обкалывание язвы и др.). Предполагается, что парентеральные формы ингибиторов протонной помпы (ИПП) намного эффективнее блокируют как стимулированную, так и базальную секрецию соляной кислоты, оказывают гораздо более продолжительный эффект, а также при парентеральном применении ИПП не развивается толе-

Для корреспонденции:

Павлычев Александр Владимирович, аспирант кафедры хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1

Телефон: (499) 369-3774

E-mail: pavlichev@yandex.ru

Статья поступила 13.07.2012, принята к печати 31.10.2012

рантность. Для того чтобы поддерживать ахлоргидрию, что обязательно для надежной профилактики рецидива кровотечения, можно также использовать постоянное внутривенное введение ИПП. Затем терапия может быть продолжена пероральными формами ингибиторов протонной помпы [8].

Метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований показал, что эффективность ИПП в лечении язвенных гастродуodenальных кровотечений достоверно превышает таковую у H₂-блокаторов. Так, персистенцию кровотечения или рецидив наблюдали в 7 и 13% случаев соответственно, разница в эффективности профилактики рецидива у больных с высоким риском его развития (типы Ia, Ib и IIa по Форресту) составила 13 и 35%, а у больных, которым не проводили эндоскопическую терапию, — 4 и 12% соответственно.

Хотя внутривенные формы ингибиторов протонной помпы представляют многообещающую дополнительную к эндоскопическому вмешательству терапию, необходимы дополнительные исследования для выделения групп пациентов, у которых использование парентеральных форм ингибиторов протонной помпы дало бы максимальный результат.

Цель исследования — оценка эффективности применения парентеральных форм ингибиторов протонной помпы у пациентов с язвенными гастродуodenальными кровотечениями в рамках комплексной терапии.

Пациенты и методы

В исследование включен 71 пациент с язвенными гастродуodenальными кровотечениями, находившихся на лечении в клинике хирургических болезней № 2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова (на базе ГКБ № 36). Возраст больных составлял от 21 до 70 лет (средний возраст — 46,35 ± 3,21 года); мужчин было 55 (77,46%), женщин — 16 (22,54%).

Источником кровотечения у 47 (66,20%) больных была язва желудка, у 22 (30,98%) — язва двенадцатиперстной кишки, 2 (2,82%) больных имели сочетанную (желудок и две-надцатиперстная кишка) локализацию язвы.

На момент поступления у 18 больных степень тяжести кровопотери по А.И.Горбашко была расценена как тяжелая, у 33 больных — как средняя и у 20 больных имела место легкая степень тяжести.

Степень угрозы рецидива кровотечения у 49 (69,02%) больных была высокой и у 22 (30,98%) — низкой. Прогноз рецидива кровотечения оценивали по критериям, основанным на ранее проводимых в клинике работах [9].

В соответствии с принятой в клинике тактикой лечения язвенных кровотечений все больные исследуемой группы подлежали консервативному лечению.

Критерии включения пациентов в настоящее исследование:

- пациенты обоего пола в возрасте 18–70 лет;
- наличие язвенного дефекта в верхних отделах желудочно-кишечного тракта независимо от этиологической формы (язва впервые выявленная, острые, хроническая, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, стресс-индуцированная);
- подтвержденное при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) продолжающееся или состоявшееся кровотечение со стигмами (ia–iiб по Форресту), диаметр аррозированного сосуда не более 2 мм;
- подписанное информированное согласие пациента.

Критерии исключения пациентов из настоящего исследования:

- злокачественные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки;
- заболевания, связанные с нарушением свертывающей системы крови;
- гастродуodenальные кровотечения, связанные с ино-родными телами желудка и двенадцатиперстной кишки, сифилитическими и туберкулезными язвами желудка, гипертрофической гастропатией (болезнь Менетрие), телеангиэкзазиями (болезнь Ослера–Рандю–Вебера);
- портальная гипертензия, осложненная варикозным расширением вен пищевода или желудка;
- аллергические реакции на омепразол в анамнезе;
- беременность и кормление грудью;
- хроническая почечная/печеночная недостаточность;
- терминальная стадия любого заболевания;
- пациенты, которые по любой причине самостоятельно не могут принимать решения об участии в исследовании или не могут соблюдать требования протокола;
- участие пациента в другом исследовании на момент включения в данное исследование.

В соответствии с целью и задачами исследования больных разделили на две группы. В 1-ю (основную) группу вошли 30 пациентов, которые после включения в исследование получали в качестве антисекреторной терапии препарат Оmez лиофилизат (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.) в виде внутривенной инфузии 80–160 мг/сут. Во 2-ю (контрольную) группу вошел 41 пациент, которые в качестве антисекреторной терапии получали таблетированный препарат Омепразол в дозировке 20 мг два раза в день с 1-го дня исследования. Все пациенты также получали максимально унифицированную терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным с острым гастродуodenальным кровотечением, которая включала:

- восстановление объема циркулирующей крови. Внутривенные инфузии солевых (изотонический раствор натрия хлорида) или коллоидных растворов;
- переливание эритроцитарной массы по показаниям;
- кислородотерапию по показаниям.

Режим дозирования препарата Оmez у пациентов основной группы зависел от степени риска развития кровотечения, которую определяли в соответствии с принятой в клинике классификацией (таблица) [10]. Каких-либо других препаратов, влияющих на уровень желудочной кислотопродукции, пациентам обеих групп не назначали.

С 3-х суток всем больным назначали тройную эрадикационную терапию по схеме: омепразол (40 мг), амоксициллин

Таблица. Режимы дозирования препарата Оmez у пациентов основной группы

Режим дозирования	Пациенты с низким риском рецидива кровотечения	Пациенты с высоким риском рецидива кровотечения
Доза препарата, мг/сут	80	120–160
Способ введения	Внутривенно капельно	Через инфузомат
Продолжительность введения, ч	24–48	72

(2000 мг), кларитромицин (1000 мг); курс лечения — 7 дней. Необходимо подчеркнуть, что обе группы не имели достоверных различий по полу, возрасту, локализации язв и тяжести кровопотери, что позволило отнести различия в полученных результатах исключительно к возможностям той или иной используемой лекарственной формы.

Оценку эффективности лечения проводили на 10-е сутки от момента госпитализации пациента. Критериями оценки эффективности были:

- общая субъективная оценка эффективности (хороший эффект, удовлетворительный, неудовлетворительный);
- достижение состояния стабильного местного гемостаза на фоне терапии препаратом Омез, лиофилизат для приготовления инфузий, в первые 72 ч от начала терапии по данным ЭГДС;
- частота наступления неблагоприятных событий в исследуемых группах (рецидив кровотечения, летальный исход, экстренная операция, количество гемотрансфузий);
- средний койко-день пребывания пациента в стационаре.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-й группе при экстренной ЭГДС продолжающееся кровотечение отмечено у 7 больных, у всех выполнен эффективный эндоскопический гемостаз.

Во 2-й группе продолжающееся кровотечение отмечено у 6 пациентов. Выполненный эндоскопический гемостаз также был эффективен во всех случаях у всех пациентов.

К моменту окончания исследования в 1-й группе на фоне проводимой терапии хороший клинический эффект отмечен у всех больных. Рецидивов кровотечения и летальных исходов зафиксировано не было. При контрольной ЭГДС на 10-й день у 25 (83,3%) больных язвы зарубцевались, у остальных отмечена явная положительная динамика. Средний койко-день составил 16,5. Побочных эффектов на фоне приема исследуемого препарата не было. Гемотрансфузия потребовалась 10 больным (33,3%).

Во 2-й группе исследования у 4 (10%) больных возник рецидив кровотечения, который у 3 пациентов удалось остановить эндоскопически, а один пациент был экстренно оперирован. При контрольной ЭГДС на 10-й день у 32 (78,05%) больных язвы зарубцевались, у остальных отмечена явная положительная динамика. Средний койко-день составил 19,52. Гемотрансфузия потребовалась 18 больным (43,9%). Летальных исходов в данной группе также отмечено не было.

Заключение

Применение парентеральных форм ингибиторов протонной помпы у пациентов с гастродуodenальными кровотечениями язвенной этиологии в большинстве случаев позволяет избежать рецидивов кровотечения, снизить количество летальных исходов и экстренных операций. Использование ингибиторов протонной помпы целесообразно в рамках комплексной терапии, основой которой являются методы эндоскопической профилактики рецидива геморрагии и эрадикационная терапия.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и

гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С.12–13.
2. Луцевич Э.В., Белов И.Н., Праздников Э.Н. Диагностика и лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. 50 лекций по хирургии / Под ред. В.С. Савельева. М.: Медиа Медика, 2003. С.258–261.
3. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Проблема выбора метода лечения при острой гастродуоденальной кровотечениях // Хирургия. 2007. №7. С.7–10.
4. Панцырев Ю.М., Федоров Е.Д. Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений: Протокол 2494-го заседания хирургического общества Москвы и Московской области от 01.06.2000 // Хирургия. 2001. №5. С.69–70.
5. Кузьмин-Крутецкий М.И., Артемов В.В., Стяжкин Е.Н. Анализ применения первого отечественного аргоноплазменного коагулятора в лечении желудочно-кишечных кровотечений // Актуальные вопросы неотложной эндоскопии: Мат-лы науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 14 декабря 2001 г. СПб.: Сев.-Зап. вестн. эндоскопии, 2001. С.7–9.
6. Назаров В.Е. Индивидуализация комплексного лечения хирургических осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2002. 40 с.
7. Collins R., Langman M. Treatment with histamine H antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage: implications of randomized trials // N. Engl. J. Med. 1985. №313. Р.660–666.
8. Geus W.P. Are there indications for intravenous acid inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 2000. V.232. Р.10–20.
9. Затехин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е., Аль Сабунчи О.А. Язвенные гастродуоденальные кровотечения; состояние проблемы и реальные перспективы // Рус. мед. журн. 1998. №2. С.3–8.
10. Гринберг А.А., Затехин И.И., Щеголев А.А. Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. М.: Медицина, 1996. С.149.

Информация об авторах:

Щеголев Александр Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1
Телефон: (499) 369-3774
E-mail: mossurgery@list.ru

Митихин Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1
Телефон: (499) 369-3774
E-mail: mossurgery@list.ru

Аль Сабунчи Омар Абдул Маджид, доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1
Телефон: (499) 369-3774
E-mail: mossurgery@list.ru

Валетов Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1
Телефон: (499) 369-3774
E-mail: mossurgery@list.ru

Клончева Елена Александровна аспирант кафедры хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1
Телефон: (499) 369-3774
E-mail: mossurgery@list.ru