

УДК 616.33/342-002.44-005.1-085.273.5

Возможности медикаментозного гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях: состояние проблемы и реальные перспективы

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

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Pharmaceutical hemostasis at peptic ulcer bleeding: state-of-the-art and perspectives

A.A. Schegolev, O.A. Al Sabunchi, S.A. Valetov, A.V. Pavlychev, Ye.A. Klochneva

Pirogov Russian National Research Medical University

Цель исследования. Изучение эффективности применения парентеральной формы блокаторов протонной помпы у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями.

Материал и методы. В исследование был включен 71 пациент. Больные первой группы (30) получали в качестве антисекреторной терапии парентеральную форму омепразола, второй группы (41) – таблетированную форму препарата.

Результаты. В первой группе рецидивов кровотечения и летальных исходов зафиксировано не было, во второй группе у 4 (10%) больных возник рецидив кровотечения, что позволяет судить о большей эффективности медикаментозного гемостаза с применением парентеральной формы блокаторов протонной помпы в составе комплексной терапии.

Выводы. Применение Омеза, лиофилизата для приготовления раствора для проведения инфузий, позволяет улучшить результаты лечения пациентов исследуемой группы, снижает риск рецидива геморрагии и, как следствие, уменьшает количество летальных исходов и экстренных операций.

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

Aim of investigation. To study efficacy of parenteral proton pump inhibitors in patients with ulcerative gastroduodenal bleeding.

Material and methods. Overall 71 patients were included in original study. Patients of the first group ($n=30$) received antisecretory treatment by parenteral omeprazole, the second group ($n=41$) — tablet form of the same preparation.

Results. In the first group no relapses of bleeding or mortality was detected, in the second group in 4 (10%) patients there was relapse of bleeding, that allows to assume higher efficacy of therapeutic hemostasis by the parenteral form of proton pump inhibitors within complex therapy.

Conclusions. Application of Omez, lyophilizate for infusions, allows to improve treatment results in patients of the main group, reduces risk of hemorrhage relapse and, therefore mortality and urgent surgery rates.

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

Щеголев Александр Андреевич — РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра хирургических болезней № 2 педиатрического факультета

Schegolev Alexander A. — Pirogov Russian National Research Medical University, chair of surgical diseases N 2, pediatric faculty

Аль Сабунчи Омар Абдул Маджид — РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра хирургических болезней № 2 педиатрического факультета. Контактная информация: omar_al-sabunchi@mail.ru; 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1

Al Sabunchi Omar Abdul Madzhid — Pirogov Russian National Research Medical University, chair of surgical diseases N 2, pediatric faculty. Contact information: omar_al-sabunchi@mail.ru; 105058, Moscow, Fortunatovskaya street, 1

В настоящее время язвенная болезнь остается самой распространенной болезнью органов пищеварения [1]. Цикличность и рецидивирующий характер язвенной болезни закономерным образом приводят к развитию различных осложнений, наиболее грозными из которых являются перфорация и кровотечение. Известно, что гастродуоденальные язвы осложняются кровотечением у 16,6–18,2% пациентов [4, 9], причем количество больных с *язвенным гастродуоденальным кровотечением* (ЯГДК) постоянно растет.

На протяжении многих лет общая летальность при ЯГДК не имеет отчетливой тенденции к снижению и достигает 10–14% [3], возрастая при рецидивах геморрагии до 30 – 40% [12]. Уровень послеоперационной летальности составляет от 5,8 до 35%, также резко возрастая до 30–75% при развитии рецидива кровотечения [8, 11].

Основным условием успешного консервативного лечения при кровотечениях, протекающих на фоне кислотозависимых заболеваний, является проведение адекватной антисекреторной терапии. Гемостатический 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. Подавлению кислотопродуцирующей функции желудка с целью стабилизации значений интрагастрального pH выше 6,0 посвящено большое количество научных исследований [14, 15].

Известно, что среди существующих сегодня антисекреторных средств наиболее значимыми являются *ингибиторы протонной помпы* (ИПП). Эффективность и преимущества омепразола и других ИПП перед блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов были доказаны при анализе данных сотен тысяч пациентов во многих рандомизированных исследованиях с высоким уровнем достоверности [13, 14].

Клинические последствия продолжающегося кровотечения связаны с угрозой жизни и требуют немедленного проведения интенсивной терапии. Обязательная лечебная программа при остром гастродуоденальном кровотечении традиционно включает: поддержание гемодинамической стабильности и восполнение объема циркулирующей крови, проведение гемостатической терапии и непосредственное воздействие на источник кровотечения во время эндоскопии (диатермокоагуляция, аргонплазменная коагуляция, обкалывание язвы).

Предполагается, что парентеральные формы ИПП намного эффективнее блокируют как стимулированную, так и базальную секрецию соляной кислоты, а также оказывают гораздо более продолжительное действие без развития толерантности. Известно, что однократная инъекция 80 мг омепразола или пантопризола почти полностью

устраняет кислотную секрецию уже через 30 мин, эффект при этом продолжается в среднем 16 ч. Чтобы поддерживать ахлоргидрию, а это обязательно для надежной профилактики рецидива кровотечения, можно использовать также постоянное внутривенное введение ИПП, затем терапия может быть продолжена пероральным путем [15, 18].

Мета-анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований показал, что эффективность ИПП при ЯГДК достоверно превышает таковую у H_2 -блокаторов. Так, персистенция кровотечения или рецидив наблюдались в 7 и 13% случаев соответственно, разница в эффективности профилактики рецидива у больных с высоким риском его развития (Форрест Ia, Ib и IIa) составила 13 и 35%, а у больных, которым не проводилась эндоскопическая терапия, — 4 и 12% соответственно [13, 14, 20].

Хотя внутривенное введение ингибиторов протонной помпы представляет многообещающую дополнительную к эндоскопическому вмешательству терапию, требуются дополнительные исследования для выделения групп пациентов, у которых использование парентеральных форм ИПП дало бы максимальный результат. Препарат Омез представляет собой белого или почти белого цвета лиофилизированную массу для приготовления растворов для инфузий, содержащую H^+K^+ -АТФазу, блокирующую образование соляной кислоты в париетальных клетках желудка. Настоящее исследование направлено на оценку эффективности и безопасности применения данного препарата у больных с желудочно-кишечными кровотечениями язвенной этиологии.

Материал и методы исследования

В исследование включена группа пациентов ($n=71$) с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, находившихся на лечении в клинике хирургических болезней № 2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (городская клиническая больница № 36 г. Москвы). Возраст больных согласно критериям включения варьировал от 21 года до 70 лет (средний $46,35 \pm 3,21$ года); мужчин было 55, женщин — 16.

Источником кровотечения у 47 (66,19%) пациентов явилась язва желудка, у 22 (30,98%) — язва двенадцатиперстной кишки, двое (2,81%) имели сочетанную локализацию язвы.

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

По степени угрозы рецидива кровотечения пациенты распределились следующим образом: высокая степень угрозы прогнозирована у 49 (69,73%), низкая — у 22 (30,98%).

В соответствии с принятой в клинике тактикой лечения при язвенных кровотечениях все больные

исследуемой группы подлежали консервативной терапии.

Критериями включения в настоящее исследование явились:

- пациенты обоего пола в возрасте 18–70 лет;
- наличие язвы в верхних отделах желудочно-кишечного тракта независимо от этиологической формы (впервые выявленная, острая, хроническая, НПВП-индуцированная, стресс-индуцированная);
- подтвержденное при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) продолжающееся или состоявшееся кровотечение со стигмами (Форрест Ia–IIb), диаметр эрозированного сосуда не более 2 мм;
- подписанное информированное согласие на проведение исследования.

Критериями исключения были:

- злокачественные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки;
- заболевания, вызванные нарушением свертывающей системы крови;
- гастродуоденальные кровотечения, связанные с инородными телами желудка и двенадцатиперстной кишки, сифилитическими и туберкулезными язвами желудка, гипертрофической гастропатией (болезнью Менетрие), телеангиэктазиями (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 решение об участии в исследовании или не могут соблюдать требования протокола;
- участие пациента в другом исследовании на момент предстоящего исследования.

В соответствии с поставленными задачами больные были разделены на две группы: *первую* (основную) составили пациенты ($n=30$), которые с первого дня исследования в качестве антисекреторной терапии получали препарат Омез лиофилизат, во *вторую* (контрольную) группу вошли больные ($n=41$), которым в качестве антисекреторной терапии назначали таблетированный препарат омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день. Все пациенты получали также максимально унифицированную терапию согласно стандартам оказания

медицинской помощи больным с острым гастродуоденальным 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 Омеза у пациентов основной группы (см. таблицу) зависел от степени риска развития кровотечения, которая определялась в соответствии с принятой в клинике классификацией [6]. Какие-либо другие препараты, влияющие на уровень желудочной кислотопродукции, в обеих группах не назначались.

С третьих суток всем больным назначали тройную эрадикационную терапию по схеме: Омез 40 мг + амоксициллин 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.

Оценка эффективности лечения проводилась на 10-е сутки от момента госпитализации пациента. Критериями служили:

- общая субъективная оценка — хороший эффект, удовлетворительный, неудовлетворительный;
- достижение состояния стабильного местного гемостаза на фоне применения Омеза в первые 72 ч от начала терапии по данным ЭГДС;
- частота наступления неблагоприятных событий (рецидив кровотечения, летальный исход, экстренная операция, количество гемотрансфузий);
- статистические показатели (средний койко-день пребывания в стационаре).

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе при экстренной ЭГДС продолжающееся кровотечение установлено у 7 больных, у всех выполнен эффективный эндоскопический гемостаз. В группе контроля продолжающееся кровотечение констатировано у 6 пациентов, у которых также выполнен эндоскопический гемостаз (оказался эффективным во всех случаях).

Режим дозирования Омеза в зависимости от степени угрозы рецидива кровотечения по шкале И.И. Затевахина и А.А. Шеголева

Группа пациентов	Доза препарата	Способ введения	Продолжительность введения
С низким риском рецидива кровотечения	80 мг/сут	Внутривенно капельно	24–48 ч
С высоким риском рецидива кровотечения	120–160 мг/сут	Через инфузомат	72 ч

К моменту окончания исследования в первой группе на фоне проводимой терапии хороший клинический эффект отмечен у всех больных. Рецидивов кровотечения и летальных исходов не зафиксировано. При контрольной ЭГДС на 10-й день у 25 (81%) пациентов язвы зарубцевались, у остальных наблюдалась отчетливая положительная динамика. Средний койко-день составил 16,5. Побочных эффектов на фоне приема исследуемого препарата не выявлено. Гемотрансфузия потребовалась у 10 человек (33,33%).

Во второй группе у 4 (10%) больных возник рецидив кровотечения, у 3 из них его удалось остановить эндоскопически и только один пациент был экстренно оперирован. При контрольной ЭГДС на 10-й день у 32 (80%) человек язвы

зарубцевались, у остальных отмечена положительная динамика. Средний койко-день составил 19,5. Гемотрансфузия потребовалась у 18 больных (43,9%). Летальных исходов в данной группе отмечено также не было.

Выводы

Назначение препарата Омез, лиофилизата для инфузий, является эффективным методом лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии. Применение Омеза позволило избежать рецидивов кровотечения, летальных исходов и экстренных операций у всех пациентов исследуемой группы. Каких-либо побочных эффектов не отмечено.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В. и др. Алгоритмы диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний: Пособие для врачей. — М., 2004.
1. Buyeverov A.O., Lapina T.L., Okhlobystin A.V. et al. Algorithms of diagnostics and treatment of gastroenterological diseases: Manual for physicians. — М., 2004.
2. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Острые гастродуоденальные кровотечения: стратегическая концепция к лечебной тактике. — М.: Медицина, Анта-Эко, 2005. — С. 352.
2. Gostishev V.K., Yevssev M.A. Acute gastroduodenal bleeding: strategic concept in medical tactics. — М.: Medicine, Anta-Eko, 2005. — P. 352.
3. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Проблема выбора метода лечения при острых гастродуоденальных кровотечениях // Хирургия. — 2007. — № 7. — С. 7–10.
3. Gostishev V.K., Yevssev M.A. Choice of treatment method at acute gastroduodenal ulcerous bleedings. Khirurgiya. — 2007. — N 7. — P. 7–10.
4. Григорьев С.Г., Кorytsev В.К. Хирургическая тактика при язвенных дуоденальных кровотечениях // Хирургия. — 1999. — № 6. — С. 10–14.
4. Grigor'ev S.G., Korytsev V.K. Surgical approach at ulcerative duodenal bleeding // Khirurgiya. — 1999. — N 6. — P. 10–14.
5. Гринберг А.А., Затевахин И.И., Щеголев А.А. Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. — М.: Медицина, 1996. — С. 149.
5. Grinberg A.A., Zatevakhin I.I., Schegolev A.A. Surgical approach at gastroduodenal ulcer bleeding. — М.: Medicine, 1996. — P. 149.
6. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Тутков Б.Е., Аль Сабунчи О.А. Язвенные гастродуоденальные кровотечения: состояние проблемы и реальные перспективы // Рус. мед. журн. — 1998. — С. 3.
6. Zatevakhin I.I., Schegolev A.A., Titkov B.E., Al Sabunchi O.A. Gastroduodenal ulcer bleeding: state-of-the-art and real perspectives // Rus. med. zhurn. — 1998. — P. 3.
7. Кузьмин-Крутецкий М.И., Артемов В.В., Стяжкин Е.Н. Анализ применения первого отечественного аргон-плазменного коагулятора в лечении желудочно-кишечных кровотечений: Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы неотложной эндоскопии». Санкт-Петербург, 14 декабря 2001.
7. Kuzmin-Krutetsky M.I., Artemov V.V., Styazhkin Ye.N. Analysis of the first Russian argon plasma laser coagulator application in gastro-intestinal bleeding treatment: Proceedings of scientific and practical conference «Topical questions of urgent endoscopy». Saint Petersburg, December, 14, 2001.
8. 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.
8. Lutsevich Ye.V., Belov I.N., Prazdnikov Ye.N. Diagnostics and treatment of gastroduodenal ulcer bleeding. 50 lectures in surgery / ed.: V.S. Savelyev. — М., Media Medica, 2003. — P. 258–261.
9. Назаров В.Е. Индивидуализация комплексного лечения хирургических осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 2002. — 40 с.
9. Nazarov V.Ye. Individualization of complex treatment of surgical complications of duodenal peptic ulcer: Author's abstract. PhD degree thesis. — SPb, 2002. — 40 p.
10. Паницырев 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.
10. Panticyrev Yu.M., Fedorov Ye.D. Diagnostics and treatment of gastro-intestinal bleeding // Protocol of the 2494 session of surgical society of Moscow city and Moscow region, 01.06.2000 // Khirurgiya. — 2001. — N 5. — P. 69–70.
11. Сеидов В.Д., Алекберзаде А.В., Нагиев Э.Дж. Значение некоторых апудочитов в прогнозировании осложнения язвенной болезни желудка кровотечением // Хирургия. — 2002. — № 3. — С. 36–37.
11. Seidov V.D., Alekberzade A.V., Nagiyev Ye.D. Value of selected APUD-cells in prediction of stomach peptic ulcer bleeding // Khirurgiya. — 2002. — N 3. — P. 36–37.
12. Шапкин Ю.Г., Капралов С.В., Матвеева Е.Н. и др. Активная тактика в лечении кровоточащей язвы // Хирургия. — 2004. — № 9. — С. 29–31.
12. Shapkin Yu.G., Kapralov S.V., Matveyeva Ye.N. et al. Active tactics in treatment of bleeding ulcer // Khirurgiya. — 2004. — N 9. — P. 29–31.
13. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage: implications of randomized trials. N Engl J Med 1985; 313:660–6.
14. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJS, et al. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial. BMJ 1992; 304:143–7.
15. Geus WP. Are there indications for intravenous acid inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? Scand J Gastroenterol Suppl 2000; 232:10–20.
16. Gevers AM, de Goede E, Simoons M, et al. A randomized trial comparing injection therapy with hem clip and with injection combined with hem clip for bleeding ulcer. Gastrointest Endosc 2002; 44 (4):466–9.
17. Hsu PI, Lin XZ, Chan SH, et al. Bleeding peptic ulcer — risk factors for rebleeding and sequential in endoscopic findings. Gut 1994; 35 (6):746–9.
18. Panos MZ, Walt RP. Current management of bleeding peptic ulcer. A review. Drugs 1993; 46 (2):269–80.
19. Swain CP. Gastrointestinal haemorrhage. Clin Gastroenterol 2000; 14 (3): 375–515.
20. Walt RP, Cottrell J, Mann SG, et al. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. Lancet 1992; 340:1058–62.