

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВАРИКОЗНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВОГО КАНАЛА

В.В. Черненко

Киевская медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

Ключевые слова: неварикозные кровотечения, верхние отделы пищеварительного канала, кислотность, соляная кислота, блокаторы H₂-рецепторов к гистамину.

Этиология кровотечений из верхних отделов пищевого канала

Кровотечения из верхних отделов пищевого канала (ВК) остаются одним из частых и опасных осложнений различных заболеваний и повреждений внутренних органов. Наиболее частой причиной острого кровотечения из верхних отделов пищевого канала являются пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 1).

Несмотря на применение современных стандартов лечения и снижение частоты язвенной болезни, не наблюдается снижения заболеваемости и смертности в результате желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Регистрируется около 100 случаев кровотечений из верхних отделов пищевого канала (ПК) на 100 000 взрослого населения в год. Причина высоких цифр заболеваемости и смертности по поводу ЖКК — увеличение доли больных пожилого и старческого возраста, среди них основную массу составляют пожилые пациенты, принимающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Достаточно сказать, что, по данным ВОЗ, НПВП ежедневно принимают более 30 млн человек; причем нередко самостоятельно, в порядке самолечения. Известно, что даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах может приводить к развитию побочных эффектов: НПВП-гастропатии, пептических язв и ЖКК. А ведь многие больные, в частности люди пожилого возраста, употребляют НПВП регулярно. Важно также помнить, что парентеральный, ректальный пути введения НПВП

не предохраняют от возможности развития гастроэнтерологических побочных эффектов.

Факторы, увеличивающие риск развития желудочных язв и кровотечений из верхних отделов ПК

- Возраст старше 60 лет
- Язвенная болезнь в анамнезе
- Сопутствующие заболевания (например, сердечно-сосудистые)
- Обсемененность слизистой оболочки желудка *H. pylori*
- Большие дозы или одновременный прием нескольких НПВП
- Заболевания, требующие длительного приема НПВП
- Терапия глюкокортикостероидами
- Вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем).

Классификация кровотечений из верхних отделов ПК

Известно, что 80% острых ВК останавливаются самопроизвольно. В большинстве случаев это происходит в течение 12 ч от их начала. В 20% случаев кровотечение самопроизвольно не останавливается и при массивной кровопотере может осложниться развитием шока и привести к летальному исходу. Серьезной врачебной ошибкой является недооценка тяжести состояния больного. Вне зависимости от

Таблица 1. Частые причины кровотечений из верхних отделов пищевого канала (Н.Н. Крылов, 2001)

Этиология	%
Пептическая язва	48
Эрозивный гастрит	23
Варикозное расширение вен пищевода	10
Синдром Мэллори—Вэйса	7
Эрозивный дуоденит	6
Опухоли желудка	3
Эрозии и язвы пищевода	2

прогноза исхода ВК госпитализации в стационар хирургического профиля подлежат все пациенты.

Для оценки параметров кровотечения при эндоскопии применяют шкалу Forrest.

*Классификация активности кровотечений
(J. Forrest, 1987)*

- I. Продолжающееся кровотечение:
 - A) профузное (струйное);
 - B) медленное вытекание крови
- II. Состоявшееся кровотечение:
 - A) тромбированный сосуд в дне язвы;
 - B) фиксированный сгусток крови;
 - C) наличие гематина на дефекте
- III. Клинические признаки состоявшегося кровотечения (мелена) при отсутствии эндоскопических его признаков.

Эндоскопические методы позволяют не только с высокой степенью точности установить локализацию источника кровотечения и его характер, но и провести гемостатические мероприятия, которые в значительном количестве случаев дают возможность остановить кровотечение (табл. 2).

**Фармакотерапия кровотечений
из верхних отделов ЖК**

Терапевтическая задача при кровотечении — стабилизировать состояние больного, остановить кровотечение и предотвратить его рецидив.

Трагичность кровотечения обусловлена не только развитием вторичных изменений органов и тканей, но и самим фактом, когда «с изливающейся кровью уходит жизнь» (Н.Н. Бурденко). Судьба больного во многом зависит от своевременности и адекватности клинической тактики.

Как можно более ранняя фармакологическая коррекция кровопотери позволяет не допустить углубления тканевой гипоксии и гемостатических нарушений и является основой предупреждения неблагоприятных исходов ВК.

Меры по восполнению кровопотери и стабилизации основных функций организма носят общереанимационный характер, мало зависят от источника кровотечения. Проведение этиологически направ-

ленного консервативного лечения возможно только после выявления источника ВК при экстренной эндоскопии.

В настоящее время продолжается поиск малоинвазивных методов, которые могли бы улучшить прогноз заболевания.

Роль снижения секреции кислоты

Кислота играет важную роль в разрушении кровяного сгустка. Повышение pH имеет принципиальное значение практически для всех этапов свертывания крови.

После повреждения кровеносного сосуда в области язвы тромбоциты прикрепляются к коллагену базальной мембраны в области разрушенного эндотелия и формируют тромбоцитарный тромб. Тромбоцитарный тромб сам по себе может обеспечить адекватный гемостаз на несколько часов, но, если он не уплотняется нитями фибрина, разрушается.

Результаты исследований показали, что кислота желудочного сока нарушает агрегацию тромбоцитов и увеличивает время формирования тромба. Кроме того, желудочный сок значительно увеличивает фибринолиз, ускоряя его на 40%. Подавление кислотообразования может сопровождаться улучшением антифибринолиза.

Влияние желудочного сока определяется воздействием пепсина, протеолитическая активность которого зависит от кислотности среды, достигая максимума при pH 1,6. При повышении pH до 4,0 пепсин находится в стабильной, но не активной форме. Таким образом, повышение pH свыше 4,0 почти полностью устраняет риск лизиса тромба под воздействием пепсина.

Слизисто-гидрокарбонатный барьер является важнейшим компонентом механизма защиты слизистой оболочки от разрушающего воздействия желудочного сока. Слизь покрывает сформировавшийся тромб, предотвращая его контакт с кислотой и пепсином. Пепсин обладает муколитическим действием и разрушает слизь. Максимум муколитической активности отмечается при уровне внутрижелудочного pH от 1,0 до 5,0; при повышении pH более 5,0 сохраняется лишь минимальная муколитическая активность. Та-

Таблица 2. **Варианты эндоскопического гемостаза**

Метод	Тип	Механизм действия
Термические	• Электрокоагуляция • Термокоагуляция • Лазерная фотокоагуляция • Аргонплазменная коагуляция	Стимуляция тромбообразования в кровоточащем сосуде
Инъекционные	• Эпинефрин • Склерозанты • Фибриновый клей	Вазоконстрикция, химическая коагуляция, пломбировка
Механические	• Клипирование • Лигирование	Сдавление сосуда

ким образом, подавление кислотности способствует сохранению целостности слизисто-гидрокарбонатного барьера.

Из перечисленного следует, что желудочный сок нарушает формирование тромба, а также ускоряет его разрушение. Кислота желудочного сока играет основную роль в разрушении тромба вследствие ее влияния на агрегацию тромбоцитов, в то время как активированный кислотой пепсин ускоряет разрушение тромба. Следовательно, для лечения кровотечения из верхних отделов ЖК и профилактики раннего рецидива необходимо поддержание высокого уровня pH, предпочтительно более 6,0.

Кроме того, ингибиторы протонной помпы улучшают микроциркуляцию, нормализуют капиллярный кровоток, снижают сосудистый тонус, способствуют уменьшению и исчезновению зон ишемии.

Влияние блокаторов H₂-рецепторов к гистамину на уровень pH

Фармакологическое подавление секреции соляной кислоты в желудке при ВК проводят с применением внутривенных форм ингибиторов протонной помпы либо блокаторов H₂-рецепторов к гистамину (ранитидин, фамотидин).

Крупное рандомизированное контролируемое исследование в 67 клиниках Великобритании (1005 больных) доказало недостаточную эффективность терапии H₂-гистаминовых рецепторов при кровотечениях из верхних отделов ЖК. Больным внутривенно вводили фамотидин по 10 мг болюсно с последующей инфузией 3,2 мг/ч. Фамотидин существенно не снижал частоту повторных кровотечений, вероятность необходимости в хирургическом лечении, длительность госпитализации и смертность.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов повышают pH желудочного содержимого, однако к ним быстро развивается привыкание, и это ограничивает их клиническую эффективность. Ранитидин поддерживает уровень pH в течение суток выше 4,0 только на протяжении 70% времени наблюдения (блокаторы протонной помпы повышают pH в течение 95% времени). Эффективность ранитидина снижается прогрессивно с каждой последующей инъекцией, и уже на 2-е сутки среднесуточное pH желудка составляет 3,2, на 3-и — 2,7. Ранитидин поддерживает pH выше 4,0 на 2-е сут-

ки в течение 38%, на 3-и — 26% (табл. 3). Это объясняется тем, что при применении ранитидина развивается феномен «усталости рецепторов», что приводит к быстрой потере препаратом антисекреторной активности. Для поддержания pH свыше 4,0 требуется повышение дозы ранитидина. Толерантность к внутривенному введению ранитидина развивается через 72 ч и не преодолевается даже введением дозы более 500 мг/сут. Неадекватное подавление секреции кислоты и развитие толерантности объясняет низкий эффект блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов при ВК.

Роль парентеральных форм ингибиторов протонной помпы при кровотечениях верхних отделов ЖК

Ингибиторы протонной помпы, благодаря своему механизму действия, наиболее эффективно контролируют продукцию соляной кислоты и значительно превосходят по воздействию блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов.

Ингибиторы протонной помпы стойко и существенно снижают секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка за счет блокады протонной помпы.

Внутривенные формы ингибиторов протонной помпы представляют многообещающее дополнение к эндоскопическому вмешательству при кровотечениях из верхних отделов ЖК.

Цель антисекреторной терапии при кровотечениях из верхних отделов ЖК заключается в быстром и максимальном повышении внутрижелудочного pH более 6,0 и поддержании его на должном уровне в течение 3–4 сут.

T. Daneshmend и соавторы (1992) в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях показали, что однократная инъекция омепразола в дозе 80 мг устраняет кислотную продукцию за 30 мин, продолжительность антисекреторного эффекта составляет 16 ч, а внутривенная инфузия в дозе 8 мг/ч поддерживает лечебный эффект и предупреждает ранние рецидивы кровотечения.

Для достижения основной цели терапии (стойкого повышения pH) оптимальным методом введения становится постоянная инфузия препарата с первичным введением болюсной дозы. Так как протонные помпы постоянно образуются в париетальных клетках, а

Таблица 3. Показатели pH в желудке у здоровых добровольцев на фоне лечения омепразолом или ранитидином в парентеральной форме (P. Netzer и соавт., 1999)

Показатель	Омепразол	Ранитидин
1-е сутки: среднесуточное pH; % времени с pH > 4	6,1 95	5,1 70
2-е сутки: среднесуточное pH; % времени с pH > 4	6,2 100	3,2 38
3-е сутки: среднесуточное pH; % времени с pH > 4	6,3 100	2,7 26

Таблиця 4. **Ефективність инфузії омепразола в плані предотвращения рецидива кровотечення после ендоскопического гемостаза** (Y.W. James и соавт., 2000)

Критерий эффективности	Инфузия омепразола (n = 120)	Плацебо (n = 120)
Рецидив кровотечения в течение 30 сут наблюдения	8 (6,7%)	27 (22,5%)
Рецидив кровотечения в течение 3 сут наблюдения	5	24
Оперативное лечение	3	9
Смерть	5 (4,2%)	12 (10%)

период полувыведения ингибиторов протонной помпы из кровотока достаточно короткий, основная идея данной формы введения заключается в первичной инактивации всех активно секретирующих протонных помп болюсным введением с последующей инактивацией вновь образующихся протонных помп постоянным введением. После введения начальной болюсной дозы 80 мг препарат подают постоянно в дозе 8 мг/ч, что позволяет быстро и эффективно поддерживать уровень pH в желудке более 6,0.

Y.W. James и соавторы (2000) доказали, что при парентеральном введении омепразола существенно уменьшается риск рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза. В исследовании эндоскопический гемостаз осуществляли введением адреналина и термокоагуляцией, после чего больные рандомизированно получали омепразол (80 мг внутривенно болюсно, затем 8 мг/ч в течение 3 сут) или плацебо. Потом в течение 8 нед всем больным назначали омепразол в дозе 20 мг per os. Критерием эффективности считалось предотвращение рецидива кровотечения в течение 30 сут наблюдения. Результаты данного исследования свидетельствуют, что инфузионная форма омепразола после эндоскопического гемостаза достоверно снижает рецидив кровотечения, процент оперативных вмешательств и смертности (табл. 4).

Таким образом, подавление секреции соляной кислоты до достижения нейтрализации содержимого желудка должно позволить в большей мере контролировать кровотечение из верхних отделов ЖК. Ингибиторы протонной помпы создают наилучшие условия для коагуляции сгустка, снижают риск повторного кровотечения и необходимости в хирургическом вмешательстве. Оптимальный режим дозирования для лечения ЖК: 80 мг болюсно, затем внутривенная постоянная инфузия по 8 мг/ч в течение 3 сут. Терапия должна быть продолжена пероральными формами ингибиторов протонной помпы.

Благодаря значительному прогрессу в области фармакотерапии кровотечений, в частности использование парентеральных форм ингибиторов протонной помпы, а также эндоскопических методов лечения, в последние десятилетия значительно снизилась частота полостных хирургических операций, что особенно

актуально для пациентов пожилого и старческого возраста и при тяжелых сопутствующих заболеваниях.

На Украинском рынке доступны парентеральные формы омепразола и пантопразола.

На кафедре гастроэнтерологии и диетологии КМАПО им. П.Л. Шупика проводили ограниченные клинические испытания парентеральных форм «Омеза» (производитель Д-р Реддис Лаботорис Лтд.) у больных с острыми неварикозными кровотечениями верхних отделов ЖК.

Наш опыт включает 27 пациентов с ЖК, которым «Омез» назначали по схеме: 80 мг болюсно, затем внутривенная инфузия по 80 мг/сут в течение 3 сут с последующим переходом на пероральную форму ингибиторов протонной помпы.

У всех больных кровотечение было остановлено консервативными мероприятиями (эндоскопический гемостаз и парентеральное применение «Омеза»). Рецидива кровотечения в течение 3 сут и последующих 30 сут лечения и наблюдения не было ни у одного пациента.

Таким образом, парентеральное применение «Омеза» высокоэффективно для купирования острого неварикозного кровотечения, снижает риск повторного кровотечения и частоту хирургического вмешательства.

Заключение

Кислотность играет важную роль в нарушении гемостаза на уровне слизистой оболочки желудка. Подавление секреции соляной кислоты до достижения нейтрализации содержимого желудка позволяет контролировать кровотечение из верхних отделов ЖК. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина не способны обеспечить длительное подавление секреции соляной кислоты. Кроме того, к ним быстро развивается привыкание.

Ингибиторы протонной помпы, в частности «Омез», создают наилучшие условия для купирования кровотечения, снижения риска повторного кровотечения и необходимости в хирургическом вмешательстве.

Таким образом, внутривенные формы ингибиторов протонной помпы представляют многообещающую дополнительную к эндоскопическому вмешательству терапию кровотечений из верхних отделов ЖК.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Крылов Н.Н. Кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта: причины, факторы риска, диагностика и лечение // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктотол.— 2001.— № 2.— С. 76—86.
2. Секачева М.И. Заболевания верхних отделов ЖКТ : Антисекреторные препараты в лечении неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта с точки зрения доказательной медицины // Consilium-medicum.— 2004.— Т. 6, № 6.
3. Фомін П.Д., Нікішаєв В.І., Лемко І.І. та ін. Застосування інгібіторів протонної помпи в хірургічній практиці // Мет. рекомендації.— К., 2005.— 22 с.
4. Фомін П.Д., Нікішаєв В.І., Лемко І.І. та ін. Діагностика, консервативне лікування та профілактика кровотеч з виразок гастродуоденальної зони // Метод. рекомендації.— К., 2005.— 22 с.
5. Daneshmend T. et al. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding / Randomised double-blind controlled trials // BMJ.— 1992.— 304.— P. 143—147.
6. Netzer P., Gaia C., Sandoz M. et al. Effect of repeated and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours // Am. J. Gastroenterol.— 1999.— 94 (2).— P. 351—357.
7. Walt R.P., Cottrell J., Man S.C. et al. Continuous intravenous famotidine for hemorrhage from peptic ulcer // Lancet.— 1992.— 340.— P. 1058—1062.

ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОНУЮЇ ПОМПИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕВАРИКОЗНИХ КРОВОТЕЧ ІЗ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ТРАВНОГО КАНАЛУ

В.В. Черненко

Наведено етіологію кровотеч із верхніх відділів травного каналу, їхню класифікацію та фармакотерапію за такої патології. Проаналізовано роль зниження секреції кислоти, вплив блокаторів H_2 -рецепторів до гістаміну на рівень рН. За даними автора, кислотність відіграє важливу роль у порушенні гемостазу на рівні слизової оболонки шлунка. Пригнічення продукції соляної кислоти дає змогу контролювати кровотечі з верхніх відділів травного каналу.

THE USE OF PROTON PUMP INHIBITORS IN THE TREATMENT OF NON-VARICOSE BLEEDINGS IN THE UPPER DIGESTIVE TRACT

V.V. Chernenko

The etiology of upper digestive tract bleedings has been presented as well as their classifications and pharmacotherapy. The role of lowered acid secretion, effects of histamine H_2 -receptors blockers on pH level have been analyzed. On the author's data, acidity plays the main role on the homeostasis disturbance on the level of stomach mucosa. Depression of hydrochloric acid makes it possible to control bleedings in the upper digestive tract.