

ПАНТОПРАЗОЛ (УЛСЕПАН) В ПРОФИЛАКТИКЕ СТРЕСС - ЯЗВ У БОЛЬНЫХ В НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ

В.Е.Аваков, Н.К.Ибрагимов, И.Р.Мамаюсупов, Р.М.Сайилов, Н.М.Адылова; г. Ташкент

Английский ученый Swan J. в 1823 г. впервые установил связь между наличием гастродуоденальных изъязвлений, кровотечений и тяжелым состоянием больных. В последующем появились сообщения о развитии язв, обозначенных термином “стрессовые язвы” (СЯ), у пациентов с ожогами, пневмококковой пневмонией и другими тяжелыми заболеваниями [1].

Проблема профилактики стресс - повреждений ЖКТ обсуждалась на 31 Конгрессе общества критической медицины (Сан - Диего, 2002), Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов (Омск, 2002), Пленуме Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ; Имата, 2003), съезде анестезиологов-реаниматологов Центрального Федерального округа РФ (ноябрь 2005), что свидетельствует о ее актуальности.

Вопросу профилактического и лечебного применения антацидных препаратов в интенсивной терапии было посвящено специальное приложение к журналу Critical Care Medicine (2002 г.). Факторами риска развития СЯ являются тяжелые травмы, включая церебральные, ожоги (более 25% поверхности тела), большие хирургические операции, сепсис, артериальная гипотензия, дыхательная недостаточность, требующая механической вентиляции, коагулопатии, тромбоцитопения, печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность, а также их сочетания.

Частота развития СЯ и кровотечений повышается с увеличением числа факторов риска у пациента [2], при этом желудочные кровотечения при СЯ являются прогностически неблагоприятными. Эрозивно-язвенные поражения возникают у 40–100% больных, находящихся в критическом состоянии, в течение первых часов пребывания в стационаре, а клинически значимые кровотечения из них наблюдаются в 25–30% случаев [3,4].

При эндоскопическом исследовании верхних отделов пищеварительного тракта, проведенном в пределах 18 часов от поступления в стационар и через определенные интервалы, у 74% больных, находящихся в палатах интенсивной терапии, имелось повреждение слизистой оболочки желудка или 12-перстной кишки, и практически у половины из них не было признаков кровотечения [1].

Смертность и летальность, ассоциированные с осложнениями СЯ, высоки, что требует проведения лечебных мероприятий для профилактики их развития. В ретроспективном исследовании Skillman J. и работах других авторов показано, что более чем у 80% пациентов из хирургических и 100% – из терапевтических палат интенсивной терапии причиной смерти явилось кровотечение из СЯ [5,6].

В настоящее время в связи с усовершенствованием тактики ведения больных в палатах интенсивной терапии и внедрением терапии, направленной на профилактику развития СЯ, смертность от желудочных кровотечений существенно снизилась, продолжая оставаться нередким явлением.

Железы слизистой желудка вырабатывают 2–3 л желудочного сока в сутки. Важнейшими его компонентами являются пепсиноген, вырабатываемый главными клетками, и соляная кислота (HCl), секретлируемая обкладочными (париетальные) клетками тела и дна желудка. Экзокринным секретом кардиального и пилорического отделов является слизь (муцин).

Желудочный сок, выделение которого стимулировано пищей, изотоничен крови, обладает сильноокислой реакцией (рН 0,8–1,5), содержит внутренний фактор, а также гастрин, ацетилхолин, гистамин, простагландины, липазу, катионы натрия, калия, магния и анионы

– НРО42- и SO42-. Реакция внутренней среды обкладочных клеток такая же, как и в других клетках – pH 7,2, тогда как реакция в их секреторных канальцах – резко кислая – pH 1,0. Содержание в желудочном соке ионов водорода и хлора составляет 150 ммоль/л, в плазме крови же уровень ионов водорода равен 0,00004 ммоль/л, а хлора – 105 ммоль/л. Таким образом, по обе стороны обкладочных клеток создается градиент концентрации H⁺, составляющий примерно 1:1 000 000. В создании градиента концентрации H⁺ принимает активное участие K⁺-зависимая АТФаза (протонная помпа). Из неактивного предшественника пепсиногена HCl "запускает" образование пепсина, обладающего высокой пищеварительной активностью. К защитным механизмам желудка относят продукцию слизи и бикарбоната, адекватный кровоток и важнейшее звено – высокий регенераторный потенциал эпителиальных клеток.

Стресс - повреждения слизистой оболочки желудка проявляются двумя вариантами: I – поверхностные диффузные эрозии с низким риском развития кровотечения; II – глубокие локализованные язвы с высоким риском геморрагических осложнений, частота которых у больных, находящихся в ОРИТ, достигает 14%, а летальность при них – 64% [7]. Желудочно-кишечные кровотечения чаще возникают в течение 8 сут пребывания больных в ОРИТ, в среднем на 4-е сутки [8,9].

По степени выраженности выделяют: I – скрытое кровотечение (скрытая кровь в желудочном содержимом или кале); II – явное кровотечение (цельная кровь или "кофейная гуща" в желудочном содержимом, кал с кровью или мелена); III – клинически значимое кровотечение (явное кровотечение, осложненное в течение 24 ч нарушением гемодинамики, требующее проведения гемотрансфузии и, нередко, хирургического вмешательства). Следует отметить, что HCl и пепсин при развившемся кровотечении ингибируют тромбообразование и вызывают лизис уже образовавшихся тромбов. Агрегация тромбоцитов (сосудисто-тромбоцитарный гемостаз) происходит только при значениях pH-6,0 [10].

Цель

Обсуждение клинических аспектов применения основных групп препаратов, используемых для профилактики и лечения стресс-язвенных повреждений ЖКТ и ЖКК у больных, находящихся в ОРИТ.

Материал исследования

Обследовано 36 больных, находившихся в отделениях хирургической реанимации №1, №2 и экстренной хирургии. Данные больные были разделены на две группы. В первую (I) группу вошли 18 больных, получавшие Улсепан (по 40мг 1 раз в сутки)(Б-250-95. №00311. от 1401.2011.). Во вторую (II) группу вошли 18 больных, получавшие Фамотидин (по 20мг 2 раз в сутки).

Всем исследованным больным в первый же день устанавливали желудочный зонд, через который извлекался желудочный сок и исследовалась его кислотность с помощью pH-метра *in vitro*. После забора первой порции желудочного сока, больным I - группы вводили Улсепан, больным II - группы вводили Фамотидин и затем в течение суток (каждые 4 часа) повторяли взятие проб желудочного сока и его исследования. Распределение больных по характеру патологии и возрасту приведено в нижеследующей таблице №1.

Таблица №1 Характер патологии и возраст больных по группам.

Патология	Группы	
	I	II
Сочетанные ЧМТ	4	5
Острый деструктивный аппендицит, ограниченный каловый перитонит	2	3
Перфоративная язва желудка, разлитой перитонит	2	2
Тупая травма живота, разлитой перитонит	1	2
Проникающее ранение живота, разлитой перитонит	2	1
Пневмония, сепсис	3	2
Синдром диабетической стопы, сепсис	1	1
Язвенная болезнь желудка, 12 перстной кишки, осложненная кровотечением	3	2
Средний возраст больных (лет)	51,6±4,5	50,3±3,0

Таблица №2 Характер оперативных вмешательств, выполненных обследуемым больным по группам

Характер хирургических вмешательств	Группы	
	I	II
Трепанация черепа. Удаление гематомы.	3	2
Аппендэктомия, дренирование брюшной полости.	2	3
Лапаротомия, ревизия брюшной полости, ушивание перфоративной язвы.	2	2
Лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости.	3	3
Синдром диабетической стопы, сепсис. Ампутация нижней конечности.	1	0
Эндоскопическая коагуляция кровоточащего сосуда язвы желудка.	3	2

Таблица №3 Характер патологии и возраст ретроспективно исследованных больных III группы.

Патология	III группа
Язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки, осложненная массивным кровотечением.	2
Синдром диабетической стопы, сепсис синдром.	5
Сочетанная черепно-мозговая травма.	5
Средний возраст больных (лет)	49,8±4,3

Результаты исследований и их обсуждение

В нижеследующих диаграммах показана динамика изменений рН желудочного сока у трёх групп больных, которые по результатам резко отличаются друг от друга. (рисунок №1).

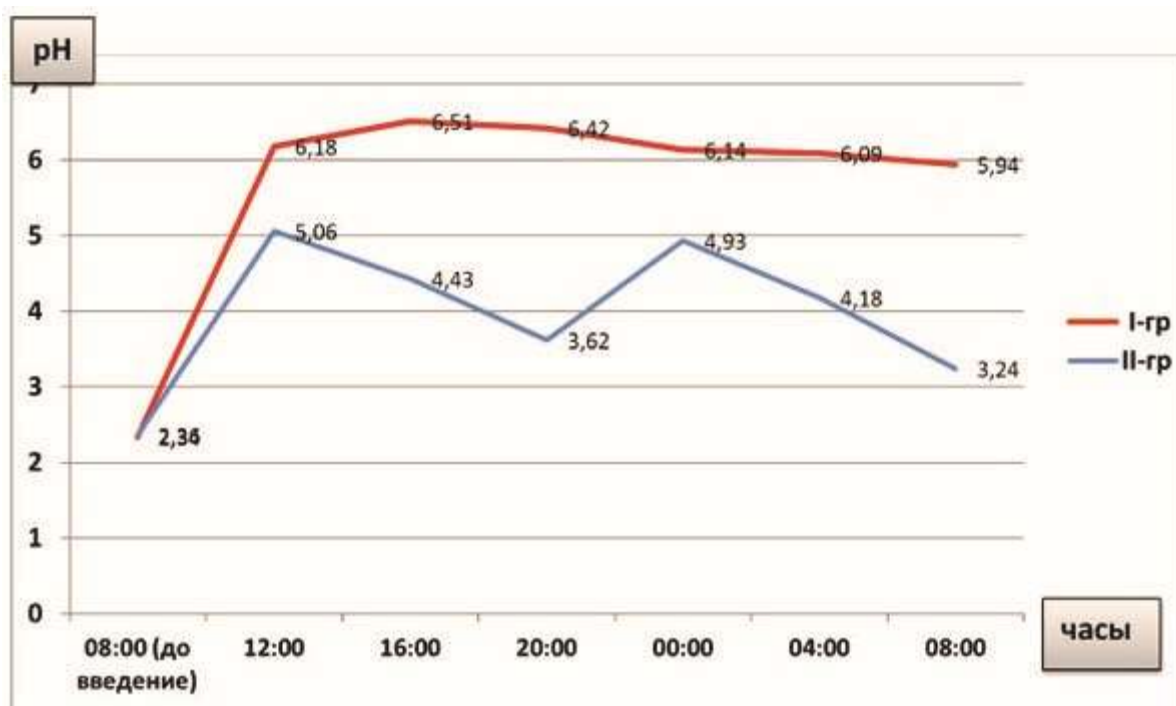


Рисунок №1 Динамика рН-метрии у больного в неотложных состояниях

При использовании Пантопразола (Улсепан) в дозе 40 мг однократно среднесуточные значения рН желудочного сока колебались от 5,94 до 6,51 составив в среднем $6,21 \pm 0,19$, тогда как использование H₂ блокатора Фамотидина в дозе 20 мг двукратно в сутки приводило к колебаниям рН желудочного сока от 5,06 до 3,24, составив в среднем $4,24 \pm 0,45$, что было достоверно ($p < 0,05$) ниже исследуемой группы.

По показателям диаграммы, видно, что у больных которые находятся в состоянии стресса, стабильно повышается кислотность. При введении H₂ блокатора (Фамотидина) агрессивность среды подавляется, но действие препарата не сохраняется стабильно в течение суток. А у больных, получавших Улсепан, агрессивность рН подавляется эффективно и держатся стабильно в течение суток.

Ретроспективное исследование показывает, что у больных получавших Улсепан, частота повторных кровотечений, как и время очищение кала значительно ниже в сравнении с больными получавших Фамотидин.

Результаты анализа приведены в нижепредставленных рисунках (№2).



Рисунок №2 Действие Улсепана и Фамотидина на пациентов с ЖКК.,
 Примечание: а- достоверность относительно данных I и II групп ($p \leq 0,05$)
 б- достоверность относительно данных II и III групп ($p < 0,05$)

Клиническая настороженность и выявление факторов риска развития СЯ позволяют своевременно начать профилактические мероприятия в отношении этих нередко фатальных расстройств. Профилактика должна носить комплексный характер, направленный на поддержание и оптимизацию всех факторов, обеспечивающих структурную и функциональную целостность ЖКТ.

Учитывая особенности фармакотерапии критических состояний, с целью профилактических мероприятий особое значение имеет применение эффективных антисекреторных препаратов. В настоящее время такими лекарственными средствами являются ингибиторы протонной помпы, и, в частности, пантопразол (Улсепан) для парентерального введения.

Мы можем широко применять пантопразол при острой дыхательной недостаточности, ДВС, сепсис и гипотензивных состояниях, потому что, препарат высокоселективно ингибирует протоновую помпу только в париетальных клетках и не нарушает работу ферментов протоновой помпы элементов крови. В результате этого не приводит к ухудшению процесса.

Выводы:

- Пантопразол ингибирует H^+/K^+-ATP азу в париетальных клетках и за счёт этого стимулирующие факторы: Гистамин, гастрин, холенэстераза не действуют на париетальные клетки (H_2 - блокаторы блокируют только гистаминовый путь).

- Пантопразол более точно поддерживает рН на уровне не менее 6 (когда рН повышается более чем 6 протеолитическое действие пепсина на агрегацию тромбоцитов прекращается. В результате кровотечение останавливается).
- Пантопразол селективно ингибирует Н+/К+-АТФазу париетальных клеток (не действует на лейкоцитарный, макрофагальный, лизосомальный и другим Н+/К+-АТФазам и Н+/Na+-АТФазам, в результате не оказывает действие на иммунитет и лизосомальным реакциям).
- Не оказывает действие на моторику ЖКТ.
- Отсутствие способности вызывать тахифилаксию.
- Хорошая переносимость с другими препаратами.
- Вышеперечисленные результаты, литературные данные и окончательные выводы показывают, что применение пантопразола в профилактике СЯ целесообразно и по сравнению с H2 блокаторами и другими представителями ингибиторов протоновой помпы является высокоэффективным.

Литература:

1. Wilcox C.M. Spenny J.G. Stress ulcer prophylaxis in medical patients: who, what, and how much. // *Am. J. Gastroenterol.*- 1988.-Vol. 83(11)-P. 1199–1211.
2. Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract. // New York: Raven Press.-1984.-Vol.- P.1–6.
3. Гельфанд Б.Р., Гурьянов А.В., Мартынов А.Н. и др. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // *Consilium medicum.*-2005.-Т. 7. № 6.-С- 464–467.
4. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. // *Crit Care Med* 2002-Vol. 30.- P.351–355.
5. Di Fiore F, Leclaire S, Merle V, et al. Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal haemorrhage: a comparison of epidemiology and practices between 1996 and 2000 in a multicentre French study. // *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005.-Vol. 17.- P. 641–647.
6. Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, et al. Respiratory failure, hypotension, sepsis and jaundice: A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. // *Am J Surg*-1969.-Vol.117.-P. 523–530.
7. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. // *Am J Med*- 1984.-Vol. 76 (4).-P. 623–630.
8. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups. // *N Engl J. Med.*-1994-Vol.-330-P. 397–381.
9. Cook DJ, Guyatt G, Marshall J et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation: Canadian Crit. C. T. Group. // *N.Engl.J.Med.*-1998.-Vol.338.-P 791–797.
10. Lanas A, Artal A, Bias J et al. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer. // *J.Clin.Gastroenterol.*-1995-vol. 21 (2).-P.103–106.