

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-110-114>

Ингибиторы протонной помпы в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений: оптимизация методов медикаментозного гемостаза

Щеголев А. А.¹, Аль Сабунчи О. А.¹, Мелешко Ю. Б.², Киселева А. С.², Хачатуров М. Ю.²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Россия.

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Фортунатовская, д. 1, г. Москва, 105187, Россия

Для цитирования: Щеголев А. А., Аль Сабунчи О. А., Мелешко Ю. Б., Киселева А. С., Хачатуров М. Ю. Ингибиторы протонной помпы в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений: оптимизация методов медикаментозного гемостаза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 110–114. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-110-114

✉ Для переписки:

Щеголев

Александр

Андреевич

mossurgery@list.ru

Щеголев Александр Андреевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии

Аль Сабунчи Омар Абдул Маджид; д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии; Зав. хирургическим отделением клинического госпиталя МД групп

Мелешко Юлия Борисовна, врач-эндоскопист, эндоскопическое отделения

Киселева Анастасия Сергеевна, врач-хирург, хирургическое отделение

Хачатуров Макар Юрьевич, врач-хирург, хирургическое отделение

Резюме

В настоящее время язвенная болезнь остается самой распространенной болезнью органов пищеварения. Язвенные кровотечения являются грозным осложнением. Основным условием успешного консервативного лечения желудочно-кишечных кровотечений, возникающих на фоне кислотозависимых заболеваний, является проведение адекватной кислотоснижающей терапии.

Нами проведено исследование по сравнению различных режимов введения блокаторов протонной помпы.

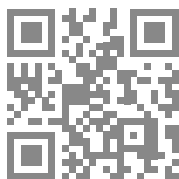
С этой целью были сформированы три группы исследования: первая группа: получали в качестве антисекреторной терапии препарат Рабепразол. Режим дозирования заключался в введении болюса 80 мг, затем постоянная инфузия препарата со скоростью 8 мг в час первые 72 часа, после чего перевод на пероральную форму 20 мг × 2 раза в день; вторая группа: получали препарат рабепразол внутривенно в дозировке 40 мг 2 раза в день; третья группа: получали препарат рабепразол внутривенно в дозировке 20 мг 2 раза в день первые 72 часа, затем перевод на пероральную форму 20 мг × 2 раза в день. Применение ИПП в различных дозировках в исследуемых группах позволило существенно снизить риск рецидивов кровотечения и летальных исходов.

Мы показали, что использования ИПП в сниженных дозировках также является эффективным методом лечения больных язвенными гастродуоденальными кровотечениями.

Ключевые слова: Язвенные кровотечения, блокаторы протонной помпы, ЖКК

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: IQSYSG





Proton pump inhibitors in the treatment of gastroduodenal ulcer bleeding: optimization of drug therapy methods

A. A. Shchegolev¹, O. A. M. Al Sabunchi¹, Yu. B. Meleshko², A. S. Kiseleva², M. Yu. Khachaturov²

¹ Russian National Research Medical University named after Pirogov, build. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

² F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital DZM, build. 1, Fortunatovskaya str., Moscow, 105187, Russia

For citation: Shchegolev A. A., Al Sabunchi O. A. M., Meleshko Yu. B., Kiseleva A. S., Khachaturov M. Yu. Proton pump inhibitors in the treatment of gastroduodenal ulcer bleeding: optimization of drug therapy methods. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 110–114. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-110-114

✉ **Corresponding author:**
Alexander A. Shchegolev
mossurgery@list.ru

Alexander A. Shchegolev, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery; *ORCID: 0000-0002-1423-4284*, *Researcher ID: GON-3256-2022*
Omar Abdul Majid Al Sabunchi, MD, Professor of the Department of Hospital Surgery; Head of surgical department of the clinical hospital MD group; *ORCID: 0000-0003-2009-9258*
Yulia B. Meleshko, endoscopist, endoscopic department
Anastasia S. Kiseleva, surgeon, surgical department
Makar Yu. Khachaturov, surgeon, surgical department

Summary

Currently, peptic ulcer disease remains the most common disease of the digestive system. Ulcerative bleeding is a terrible complication. The main condition for the successful conservative treatment of gastrointestinal bleeding that occurs against the background of acid-dependent diseases is adequate acid-reducing therapy.

We conducted a study comparing the different modes of administration of proton pump blockers. To this end, three groups of the study were formed: the first group: the drug Rabeprazole was obtained as an antisecretory therapy. The dosing regimen consisted in the introduction of a bolus of 80 mg, then a constant infusion of the drug at a rate of 8 mg per hour for the first 72 hours, after which the transfer to the oral form of 20 mg × 2 times a day; the second group: received the drug rabeprazole intravenously in a dosage of 40 mg 2 times a day; the third group: received the drug rabeprazole intravenously in a dosage of 20 mg 2 times a day for the first 72 hours, then transfer to the oral form of 20 mg × twice a day. The use of PPIs in various dosages in the study groups significantly reduced the risk of bleeding relapses and deaths. We have shown that the use of PPIs in reduced dosages is also an effective method of treating patients with ulcerative gastroduodenal bleeding.

Keyword: Ulcer bleeding, PPI, non varices upper GI bleeding

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время язвенная болезнь остается самой распространенной болезнью органов пищеварения [3].

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 [3], причем число больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением постоянно растет.

В Российской Федерации язвенной болезнью страдает 1,7–5% населения, причем количество пациентов с кровотечениями из хронических язв желудка и 12-перстной кишки составляет 90–160 человек на 100 000 населения и имеет отчетливую тенденцию к увеличению [2].

На протяжении многих лет общая летальность при язвенных гастродуоденальных кровотечениях не имеет отчетливой тенденции к снижению и достигает 6–8%, возрастая при рецидивах геморагии до 30–40% [2]. Уровень послеоперационной летальности составляет от 16–19% [2], также резко возрастая до 30–75% [2] при развитии рецидива кровотечения.

Основным условием успешного консервативного лечения желудочно-кишечных кровотечений, возникающих на фоне кислотозависимых заболеваний, является проведение адекватной кислотоснижающей терапии. Гемостатический эффект антисекреторных препаратов при кислотозависимых заболеваниях обусловлен устранением факторов кислотопептической агрессии в желудке, которые, с одной стороны, способствуют лизису тромба, а с другой

прогрессированию некробиотических процессов в язве. Поиску оптимальных путей подавления желудочной кислотопродукции с целью стабилизации значений интрагастрального pH выше 6,0 посвящено большое количество научных исследований.

Известно, что среди всех существующих в настоящее время антисекреторных средств наиболее значимыми являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эффективность и преимущества омепразола и других ИПП перед блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов была доказана при анализе данных сотен тысяч пациентов в результате контролируемых, рандомизированных исследований [4].

Клинические последствия продолжающегося кровотечения заключаются в угрозе жизни и требуют немедленного проведения интенсивной терапии. Обязательная лечебная программа при остром гастродуоденальном кровотечении традиционно включает: поддержание гемодинамической стабильности путем восполнения объема циркулирующей крови (ОЦК), проведение гемостатической терапии, непосредственное воздействие на источник кровотечения во время эндоскопии (диатермокоагуляция,

АПК, обкалывание язвы и другие). Парентеральные ИПП намного эффективнее в плане угнетения кислотности, блокируют и стимулированную, и базальную секрецию, а также оказывают гораздо более продолжительный эффект. При парентеральном применении ИПП не развивается толерантность [8].

Таким образом, ингибиторы протонной помпы создают наилучшие условия для коагуляции сгустка, снижают риск повторного кровотечения и уменьшают необходимость хирургического вмешательства. Общепринятая схема заключается в однократном введении болюса 80 мг с последующей постоянной инфузией ИПП в дозе 8 мг/ч, в течение 72 часов, после чего терапия должна быть продолжена пероральными формами ингибиторов протонной помпы [3].

Последнее время появились научные работы указывающих на возможность применения ИПП в других существенно меньших дозировках [4]. Данное исследование посвящено сравнению результатов применения различных дозировок и путей введения ИПП у больных язвенными гастродуоденальными кровотечениями для определения их возможных оптимальных значений [4, 6].

Материал и методы исследования

В соответствии с целью и задачами в исследование включено 60 пациентов находившихся на лечении в клинике хирургических болезней № 2 педиатрического факультета РНИМУ им Н. И. Пирогова (городская клиническая больница им Иноземцева г. Москвы) с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. Возраст больных в соответствии с критериями включения варьировал от 21 до 70 лет (средний возраст в группе составил 46,35±3,21 года), мужчин – 43 (71,6%) а женщин – 17 (28,3%).

Источником кровотечения у 41 (68,3%) больных являлась язва 12-перстной кишки, у 17 (28,3%) язва локализовалась в желудке, а двое (3,3%) больных имели сочетанные язвы в желудке и 12-перстной кишки.

На момент поступления у 15 больных степень тяжести кровопотери по Горбашко А. И. была расценена как тяжелая, у 22 больных как средняя и у 13 больных – имела место легкая степень тяжести.

По степени угрозы рецидива кровотечения по шкале Затевахина И. И. и Щеголева А. А. больные распределились следующим образом: высокая степень угрозы рецидива кровотечения прогностирована у 42 (70%), а низкая – у 18 (30%) больных.

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

Таким образом, критериями включения были:

- Пациенты обоего пола в возрасте 18–70 лет.
- Наличие язвенного дефекта в верхних отделах желудочно-кишечного тракта независимо от этиологической формы (язва, впервые выявленная, острая, хроническая, НПВП – индуцированная).
- Подтвержденное ЭГДС продолжающееся или состоявшееся кровотечение со стигмами Forrest Ia-Ib, диаметр аррозированного сосуда не более 2 мм.

- Подписанное информированное согласие пациента.

Критериями исключения явились:

- Злокачественные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки.
- Заболевания, связанные с нарушением свертывающей системы крови.
- Гастродуоденальные кровотечения, связанные с инородными телами желудка и двенадцатиперстной кишки, сифилитическими и туберкулезными язвами желудка, гипертрофической гастропатией (болезнью Менетрие), телеангиectазиями (болезнь Ослера-Рандю-Вебера).
- Портальная гипертензия, осложненная варикозным расширением вен желудка.
- Аллергические реакции на ИПП 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.

После включения в исследование пациенты были разделены на три группы (таблица. 1).

1. первая группа: получали в качестве антисекреторной терапии препарат Рабепразол (Рабелок лиофилизат 20 мг «Кадила Фармаскутикалз Лтд», Индия). Режим дозирования заключался в введении болюса 80 мг, затем постоянная инфузия препарата со скоростью 8 мг в час первые 72 часа, после чего перевод на пероральную форму 20 мг × 2 раза в день.

2. вторая группа: получали препарат рабепразол внутривенно в дозировке 40 мг 2 раза в день первые

Таблица № 1.
Группы больных
и режимы дозиро-
вания

Параметры	I группа (n=20)	II группа (n=20)	III группа (n=20)
Мужчины/женщины	15/5	13/7	15/5
Средний возраст	47,42± 3,25	44,27± 2,28	45,51± 4,77
Режим дозирования пре- парата Рабелок	Болус 80 мг, затем посто- янная инфузия препарата со скоростью 8мг/час первые 72 часа	Внутривенно в дозировке 20мг 3 раза в день первые 72 часа	Внутривенно в дозировке 20мг 1 раз в день первые 72 часа

Таблица № 2.
Распределение па-
циентов в группах
по классификации
Forrest

Классификация по Forrest	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Ia	-	-	-
Ib	1	2	1
IIa	7	6	8
IIb	12	12	11

72 часа, затем перевод на пероральную форму 20 мг ×2 раза в день.

3. третья группа: получали препарат рабепразол внутривенно в дозировке 20 мг 2 раза в день первые 72 часа, затем перевод на пероральную форму 20 мг ×2 раза в день.

Все пациенты также получали максимально унифицированную терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным с острым гастродуоденальным кровотечением которая включала:

- Восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК). Внутривенные инфузии солевых (изотонический раствор натрия хлорида) или коллоидных растворов.
- Заместительная терапия. Переливание эритроцитарной массы по показаниям.

С третьих суток при наличии Нр-инфекции больным дополнительно назначали эрадикационную терапию по схеме: амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг кратность приема каждого препарата – 2 раза в день Курс лечения 7 дней.

Какие-либо эндоваскулярные вмешательства у пациентов всех трех групп не выполнялись.

Таким образом, все три группы пациентов не имели достоверных различий по полу, возрасту, локализации и эндоскопической характеристике язв (таблица 2), что позволило отнести разницу в схемах лечения только к возможностям того или иного методического подхода.

Оценка эффективности: подвергались все пациенты, закончившие курс лечения в стационаре. Оценка проводилась в день выписки из стационара – День 10.

Критериями эффективности явились:

- Общая субъективная оценка эффективности (по отчетам врача): хороший эффект, удовлетворительный, неудовлетворительный.
- Достижение состояния стабильного местного гемостаза на фоне терапии препаратом рабепразол, в первые 72 часа от начала терапии.
- Частота наступления неблагоприятных событий в исследуемой популяции (рецидив кровотечения, летальный исход, экстренная операция, количество гемотрансфузий).

Результаты

Всем больным для верификации источника кровотечения проводилась экстренная ЭГДС; продолжающееся кровотечение отмечено у 4-х больных, у остальных больных кровотечение было состоявшимся, эндоскопический гемостаз выполнен у 28 (46,6%) больных с целью остановки продолжающегося кровотечения и профилактики его рецидива, который оказался эффективным во всех случаях.

Рецидив кровотечения возник только у одного пациента в третьей группе (Forrest IIa), рецидив был остановлен повторным эндоскопическим

гемостазом, который оказался эффективным. Летальных исходов у больных в группах наблюдения не было.

К моменту окончания исследования на фоне проводимой терапии хороший эффект отмечен у всех больных. При контрольной ЭГДС на 10 день у 41 (68,3%) больных язвы зарубцевались, у остальных отмечена явная положительная динамика. Средний койка день составил 8,2. Побочных эффектов на фоне приема исследуемого препарата не было.

Выводы

- Назначение ИПП с целью подавления желудочной кислотопродукции является эффективным методом лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии.
- Применение ИПП в различных дозировках в исследуемых группах позволило существенно

снизить риск рецидивов кровотечения и летальных исходов.

- Использование ИПП в сниженных дозировках также является эффективным методом лечения больных язвенными гастродуоденальными кровотечениями.

Литература | References

1. Russian Society of Surgeons. [Ulcer gastroduodenal bleeding. Clinical guidelines]. Moscow. 2021. (in Russ.)
Язвенные гастродуоденальные кровотечения (Национальные клинические рекомендации) Москва 2021
2. Surgical care in the Russian Federation. Information and analytical collection for 2020. Moscow. 2020. (in Russ.)
Хирургическая помощь в Российской Федерации // Информационно-аналитический сборник за 2020 год. Москва 2020
3. Barkun A.N., Almadi M., Kuipers E. J., et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the international consensus group. *Ann Intern Med.* 2019 Dec 3;171(11):805–822. doi: 10.7326/M19–1795
4. Neumann I., Letelier L. M., Rada G., et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: 007999. doi:10.1002/ 14651858.CD007999
5. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019 Oct-Dec;42–43:101610. doi: 10.1016/j.bpg.2019.04.003
6. Sgourakis G., Chatzidakis G., Poulou A., et al. High-dose vs. low-dose proton pump inhibitors post-endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer. a meta-analysis and meta-regression analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2018 Jan;29(1):22–31. doi: 10.5152/tjg.2018.17143
7. Siau K., Hearnshaw S., Stanley A. J., et al. British Society of Gastroenterology (BSG)-led Multisociety consensus care bundle for the early clinical management of acute upper gastrointestinal bleeding. *Frontline Gastroenterol.* 2020 Mar 27;11(4):311–323. doi: 10.1136/flgastro-2019–101395
8. Sung J.J., Suen B. Y., Wu J. C., et al. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jul;109(7):1005–10. doi: 10.1038/ajg.2014.105