

ПРОТИВОЯЗВЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Яровой С. К., Мисякова О. А., Гурбанов Ш. Ш., Москалева Н. Г.
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Яровой Сергей Константинович
E-mail: gkub 47@ mosgorzdrav.ru

РЕЗЮМЕ

Настоящая статья представляет собой подробный анализ работ отечественных и зарубежных авторов по эпидемиологии, особенностям клинического течения, патогенезу, факторам риска стресс-индуцированной болезни слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Также рассмотрены подходы к медикаментозной профилактике данного осложнения. В настоящее время доступны несколько групп препаратов, подходящих для применения с этой целью. Однако выбор конкретного представителя затруднен в связи с недостаточной изученностью данного вопроса. Сведения о частоте развития и характере течения эрозивно-язвенных осложнений у пациентов урологического профиля ограничены и во многом носят противоречивый характер.

Ключевые слова: желудочно-кишечные кровотечения; стресс-индуцированная болезнь слизистой оболочки; урология.

SUMMARY

This article is a detailed analysis of the studies of Russian and foreign authors on the epidemiology, clinical features, pathogenesis, risk factors of stress-induced disease of the mucosa of the upper gastrointestinal tract. Also in the article the approaches to drug prevention of this complication are considered. Currently, there are several groups of drugs are suitable for use for this purpose. However, the choice of a specific drug is difficult because of insufficient knowledge of the matter.

Data on the incidence and natural history of erosive and ulcerative complications in patients urological profile is limited and very controversial.

Keywords: gastrointestinal bleeding; stress-induced mucosal disease; urology.

Проблема острых кровотечений из желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде известна давно. Одни из первых публикаций с описанием случаев эрозивных дефектов слизистой гастродуоденальной зоны, вызвавших кровотечение после операции, были сделаны Eiselberg и Billroth еще в XIX веке [1]. Позже аналогичные осложнения были также описаны у пациентов с другими критическими состояниями: ожоговой болезнью, сепсисом, черепно-мозговой травмой и др. Важно отметить, что упомянутые эрозивные дефекты слизистой не имели отношения к язвенной болезни и их развитие было острым. Поэтому они были выделены в отдельный синдром, получивший название стрессовых язв.

Стрессовые язвы являются формой стресс-индуцированной болезни слизистой оболочки, которые также включают в себя

стресс-индуцированное повреждение — состояние, являющееся по своей сути острым эрозивным гастритом и характеризующееся поверхностным повреждением слизистой оболочки [2]. Стрессовые язвы и стресс-индуцированное повреждение различаются ассоциированным с ними риском кровотечения.

Проведенный литературный поиск в крупнейшей базе данных медицинской информации *Medline* не выявил работ, в которых бы целенаправленно проводилось изучение проблемы послеоперационных желудочно-кишечных кровотечений в урологии. Есть несколько публикаций 1960–1970-х гг., название которых свидетельствует об их соответствии данной теме, но отсутствие рефератов статей не позволяет судить даже о виде публикации (обзор, описание клинического случая, клиническое исследование) [2; 3].



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

Данные, приводимые иностранными авторами, свидетельствуют о том, что стресс-индуцированная болезнь слизистой оболочки наблюдается у 70–90% пациентов, находящихся в критическом состоянии [2]. Результаты же, полученные с применением эзофагогастродуоденоскопии, свидетельствуют о том, что это значение достигает 100% [2; 3]. При этом в 50% случаев у стрессовых язв обнаруживаются эндоскопические признаки недавнего кровотечения. Однако кровотечения из данных образований наблюдаются в небольшом количестве случаев — около 5% [2]. Результаты одного из наиболее крупных проспективных когортных исследований, выполненного Cook и соавт. и включавшего 2252 пациентов отделения интенсивной терапии, показали, что риск клинически значимых кровотечений у пациентов со стрессовыми язвами составляет 1,5% (95%-ный доверительный интервал [ДИ] 1,0; 2,1) [4]. Критериями клинически значимых кровотечений являлись: внешнее кровотечение (гематемезис, кровь в аспирате назогастрального зонда, гематохезия или мелена) в течение 24 часов, осложнившееся (при отсутствии альтернативных причин) спонтанным снижением систолического артериального давления (САД) на 20 мм рт. ст., увеличением ЧСС более чем на 20 ударов в минуту или снижением САД более чем на 10 мм рт. ст. в сидячем положении. Либо снижением уровня Hb более чем на 2 г/л и последующей трансфузией, после которой уровень Hb не увеличился на ожидаемое значение. Также в этом исследовании было показано, что клинически значимые кровотечения многократно увеличивали риск смерти: 48,5 и 9,1% для пациентов с кровотечениями и без кровотечений, соответственно ($p < 0,001$). Было показано, что желудочно-кишечные кровотечения, вызванные стрессовыми язвами, кроме увеличения риска смертности приводили к увеличению длительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии в среднем на 4–8 дней, тем самым увеличивая общую стоимость госпитализации.

В другом ретроспективном когортном исследовании, проведенном Lewis и соавт., проводилось сравнение пациентов, госпитализированных с кровотечением из желудочно-кишечного тракта, с больными, у которых данное состояние развилось как осложнение основного заболевания [5]. Это исследование также продемонстрировало, что развитие кровотечения из желудочно-кишечного тракта после госпитализации значительно увеличивает риск смерти по сравнению с пациентами, у которых кровотечение являлось причиной госпитализации: 42 и 5% соответственно ($p < 0,00001$, отношение шансов [ОШ] = 12,9).

Ряд отечественных авторов отмечают, что желудочно-кишечные кровотечения встречаются в послеоперационном периоде с той же частотой, что

и тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт миокарда, являясь одной из самых сложных проблем в клинической практике [6–9]. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта могут возникать при самых различных хирургических вмешательствах: у 60% больных — после тяжелых операций на легком, у 2,8% пациентов — после операций на сердце и крупных сосудах, у 22% — после трансплантации почки [9; 10]. Подобные осложнения наиболее часто возникают после операций на органах брюшной полости [9; 11; 12]. Летальность при осложненном течении острых гастродуоденальных язв достигает 80% [13–15].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

В дебюте стресс-индуцированные болезни слизистой оболочки представляют собой множественные петехиальные кровоизлияния, прогрессирующие до эрозий, которые в ряде случаев могут изъязвляться. Язвы при стресс-индуцированной болезни слизистой оболочки клинически отличаются от таковых при язвенной болезни. Также следует дифференцировать их от ятрогенных язв, обусловленных, например, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов и т.д. В отличие от пептических стрессовые язвы, как правило, небольших размеров, поверхностные (редко проникают дальше подслизистой основы) и не имеют признаков хронизации в виде индурации или фиброза [1]. Они могут быть как одиночными, так и множественными. Стрессовые язвы располагаются преимущественно в кислотопродуцирующей части желудка, то есть в области тела и дна, тогда как пептические язвы располагаются в антральной части и луковице 12-перстной кишки. Однако при утяжелении состояния и прогрессировании стресс-индуцированной болезни слизистой оболочки язвенные дефекты могут также обнаруживаться и в антральной части желудка и в 12-перстной кишке, а в редких случаях — и в дистальном отделе пищевода [3]. Стресс-индуцированная болезнь слизистой оболочки развивается остро. При отсутствии лечения оно может в дальнейшем прогрессировать до стрессовых язв. В то же время отличительной чертой стрессовых язв является их быстрое заживление при ликвидации критического состояния организма.

Сведений о характере течения стрессовых язв в послеоперационном периоде у урологических пациентов найдено не было.

ПАТОГЕНЕЗ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

В настоящее время патогенез стресс-индуцированной болезни слизистой оболочки до конца не изучен. Считается, что он представляет собой

взаимодействие нескольких факторов, приводящих к нарушению естественного защитного механизма слизистой оболочки желудка, не позволяя ей противостоять воздействию различных агрессивных факторов, способных вызвать ее повреждение.

Всего выделяют несколько основных факторов, участвующих в патогенезе стрессовых язв, основными из которых являются ишемия слизистой оболочки желудка (как результат гипоперфузии внутренних органов), повышенная продукция соляной кислоты и рефлюкс дуоденального содержимого. В ходе экспериментов на животных было показано, что для формирования язвенного дефекта строго обязательным является наличие всех трех перечисленных факторов, тогда как ни один из них по отдельности или в сочетании с каким-либо другим к этому не приводил [16].

Гипоперфузия внутренних органов и желудка указывается в качестве ключевого фактора патогенеза стрессовых язв. Она является следствием централизации кровообращения — неспецифической защитной реакции организма как ответ на различные критические для него состояния, например гипотензию и гиповолемию (шок), и заключающейся в перераспределении кровотока в пользу жизненно важных органов, преимущественно от кожи, желудочно-кишечного тракта и почек к головному мозгу и мышцам. Эта реакция является следствием активации симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарной систем с последующим повышением продукции катехоламинов и глюкокортикостероидов, вазоконстрикцией и высвобождением провоспалительных цитокинов. Однако при длительно сохраняющемся критическом состоянии централизация кровообращения приводит к негативным последствиям — наступает ишемия внутренних органов, в частности желудка. В свою очередь ишемия ведет к снижению оксигенации, развитию тканевой гипоксии, тем самым нарушая процесс жизнедеятельности клеток эпителия слизистой желудка. В частности, это сопровождается снижением секреции бикарбоната и простагландинов, входящих в состав слизи и являющихся основными защитными факторами эпителия от агрессивного желудочного содержимого [17]. Бикарбонатный буфер является главным механизмом нейтрализации ионов водорода. Защитное действие простагландинов по большей части связано с их способностью оказывать прямой цитопротективный эффект против агентов, вызывающих гибель клетки при непосредственном контакте с ними [18]. Вдобавок простагландины способны подавлять продукцию соляной кислоты.

Выключение защитных механизмов ведет к снижению способности слизистой оболочки желудка противостоять его агрессивному содержанию. Проницаемость слизистой становится выше нормы, что сопровождается обратной диффузией ионов водорода, вызывающей гибель клеток эпителия. При гипоксии последние также утрачивают

способность эффективно их обезвреживать. Помимо этого, вызванный дефицитом бикарбонатного буфера рост концентрации ионов водорода вызывает повышенную активацию пепсина, оказывающего протеолитическое действие непосредственно на незащищенный эпителий слизистой желудка. Также пепсин может вызывать лизис тромбов в поврежденных сосудах. Снижение моторики желудочно-кишечного тракта, вызванное как ишемией, так и активацией симпатической нервной системы, ведет к замедленной эвакуации желудочного содержимого, что увеличивает время экспозиции слизистой содержащимся в нем пепсину и другим агрессивным факторам. Повышение концентрации протонов также подавляет процесс агрегации тромбоцитов, нарушая гемостаз. Общая ишемия стенки желудка, в свою очередь, замедляет и ослабляет процессы регенерации слизистой.

Порочный круг замыкается в момент восстановления перфузии в стенке желудка после длительного периода ишемии, приводя к развитию воспаления в месте повреждения, которое стимулируется избытком провоспалительных цитокинов. Все вместе перечисленные факторы вызывают повреждение слизистой с риском возникновения язвенного дефекта.

ФАКТОРЫ РИСКА СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

Популяция пациентов, находящихся в группе риска стрессовых кровотечений желудочно-кишечного тракта, значительно гетерогенна. По этой причине было проведено несколько исследований, ставивших своей целью идентифицировать возможные факторы риска, что позволило бы выделить группу пациентов с наибольшей вероятностью развития кровотечений. Наиболее крупным является упомянутое проспективное когортное исследование Cook и соавт. [4]. В нем было выявлено два наиболее сильных и независимых предиктора клинически значимых кровотечений при стресс-индуцированной болезни слизистой оболочки: дыхательная недостаточность ([ДН], ОШ = 15,6, $p < 0,001$) и коагулопатия (ОШ = 4,3, $p < 0,001$). Среди 33 пациентов с клинически значимыми кровотечениями у 22 наблюдались оба фактора риска, у 8 — только ДН, у 1 — только коагулопатия и у 2 — ни одного из этих факторов. Оба перечисленных фактора риска позволяли прогнозировать исход как у пациентов получавших профилактику (ОШ = 18,2 и 2,6, соответственно), так и у пациентов без профилактики (ОШ = 8,9 и 7,7, соответственно). Принимая во внимание затратность профилактического лечения, связанные с ним нежелательные явления, а также относительно низкий риск клинически значимых



кровотечений, авторы исследования пришли к выводу, что профилактика может быть назначена избирательно лишь пациентам с высоким риском данных осложнений.

Среди других возможных факторов риска были отмечены гипотензия, сепсис, почечная или печеночная недостаточность, хирургическое лечение, наличие ожогов и травма. Однако именно дыхательная недостаточность и коагулопатия в настоящее время считаются наиболее точными предикторами риска стрессовых кровотечений.

Не было найдено отдельных исследований, изучавших возможные факторы риска стрессовых желудочно-кишечных кровотечений у урологических пациентов в послеоперационном периоде.

ПРОФИЛАКТИКА СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

Исходя из патогенеза, становится очевидно, что ключевым моментом в лечении стресс-индуцированной болезни слизистой оболочки является ликвидация физиологического стресса и восстановление нормальной циркуляции. Тем не менее необходимость профилактики стрессовых кровотечений является вполне обоснованной. Основной терапевтический подход к профилактике стрессовых язв направлен на снижение кислотности, играющей важную роль в патогенезе стресс-индуцированной болезни слизистой оболочки. Результаты метаанализа 42 рандомизированных контролируемых испытаний, показали, что достижение $pH = 3,5$ уже является достаточным для снижения риска кровотечений из стрессовых язв [19].

Среди препаратов, регулирующих кислотность желудка, наиболее часто для профилактики кровотечений из стрессовых язв предлагается использовать антациды, антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы. Альтернативным подходом является назначение препаратов, защищающих слизистую желудка. К ним относятся аналоги простагландинов и сульфат.

АНТАЦИДЫ

Эффективность антацидов для профилактики стрессовых кровотечений является достаточно хорошо изученной. Результаты одного из наиболее ранних рандомизированных контролируемых испытаний показали, что профилактика с использованием антацидов снижает риск кровотечений из стрессовых язв по сравнению с отсутствием профилактики: 4 и 21%, соответственно ($p < 0,005$) [18]. Однако при этом отмечена тенденция к увеличению числа смертей на фоне профилактики антацидами: 11 человек против 7. В упоминавшемся выше метаанализе Cook и соавт. также было показано, что антациды снижали вероятность внешних стрессовых кровотечений из желудочно-кишечного тракта

по сравнению с плацебо: отношение шансов (ОШ) = 0,40 (95% ДИ 0,20; 0,79). В отношении же клинически значимых кровотечений наблюдалась лишь статистически незначимая тенденция к снижению их вероятности при использовании антацидов: ОШ = 0,35 (95% ДИ 0,08; 1,33). Влияния на риск смерти у антацидов по сравнению с плацебо выявлено не было: ОШ = 1,06 (95% ДИ 0,67; 1,66).

Несмотря на наличие определенного эффекта, антациды уступают по эффективности, например, антагонистам H_2 -гистаминовых рецепторов. Дополнительно необходимо отметить крайне трудоемкий режим дозирования первых, требующий частой титрации и мониторинга. Это особенно актуально при использовании назогастрального зонда. Вдобавок в этой ситуации антациды повышают риск аспирации желудочного содержимого с последующим развитием бактериальной пневмонии, трудно поддающейся лечению. В настоящее время антациды практически не используются для профилактики желудочно-кишечных кровотечений из стрессовых язв.

Отдельных рандомизированных контролируемых испытаний, посвященных профилактике стрессовых желудочно-кишечных кровотечений у урологических пациентов с использованием антацидов, найдено не было.

АНТАГОНИСТЫ H_2 -ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Наиболее часто используемыми препаратами для профилактики стрессовых желудочно-кишечных кровотечений являются антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов. Согласно результатам опроса врачей, проведенного в США, они являются препаратами первой линии профилактики стрессовых язв и выбираются врачами в 67% случаев [20]. Препараты данной группы подавляют стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты, блокируя H_2 -гистаминовые рецепторы на базолатеральной поверхности париетальных клеток. Антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов различаются по своему блокирующему потенциалу: он наименее выражен у циметидина, сильнее — у ранитидина и низатидина и наиболее сильно выражен у фамотидина [2]. Одним из потенциальных недостатков антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов является необходимость постоянной внутривенной инфузии, поскольку при периодическом болюсном назначении эти препараты не могут обеспечить стабильного подавления секреции из-за короткого периода их полужизни (4–8 часов). Отрицательной стороной постоянной инфузии является развитие толерантности в течение 72 часов после начала терапии, что требует повышения дозы препарата для поддержания достигнутого эффекта [18; 20].

Эффективность антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов (как группы) для профилактики стрессовых кровотечений является хорошо доказанной. В сравнении с плацебо антагонисты

H₂-гистаминовых рецепторов значительно снижают риск как внешних, так и клинически значимых кровотечений: ОШ = 0,29 (95% ДИ 0,17; 0,45) и 0,35 (95% ДИ 0,15; 0,76) [19]. Вдобавок была отмечена статистически незначимая тенденция к снижению смертности на фоне их применения: ОШ = 0,80 (95% ДИ 0,50; 1,18). Сходные результаты были получены в обновленном метаанализе этих же авторов, включавшем значительно большее количество рандомизированных контролируемых испытаний: ОШ = 0,58 (95% ДИ 0,42; 0,79) для внешних кровотечений, 0,44 (95% ДИ 0,22; 0,88) для клинически значимых кровотечений [19]. Однако в отношении риска смертности выявлена противоположная, но также статистически незначимая тенденция: ОШ = 1,15 (95% ДИ 0,86; 1,53).

Наиболее хорошо изученным антагонистом H₂-гистаминовых рецепторов является циметидин, относящийся к препаратам первого поколения. В настоящее время он является единственным препаратом, разрешенным Управлением по надзору за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами США (FDA) к применению для профилактики стрессовых кровотечений. Это разрешение было выдано по результатам многоцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого испытания, выполненного Martin и соавт. [21]. Всего в нем приняли участие 131 пациент, которым требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии в связи с критическим состоянием. Пациенты случайным образом были разделены на две группы, получавшие циметидин в виде внутривенной инфузии в дозе 50–100 мг/ч или плацебо. В качестве показателя сравнения использовалась вероятность внешних кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Результаты этого исследования показали, что в группе, получавший циметидин, риск кровотечений был значительно ниже, чем в группе, получавшей плацебо: 14 и 33% соответственно ($p = 0,009$). Также на фоне назначения циметидина был отмечен более высокий средний pH: 5,7 и 3,9 соответственно ($p = 0,0001$), и больший период времени, в течение которого pH оставался больше 4: 82 и 41% соответственно ($p = 0,0001$).

Другим препаратом из группы антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов является ранитидин, относящийся к препаратам второго поколения. Наиболее крупное из имеющихся рандомизированных контролируемых испытаний, посвященное изучению ранитидина, было выполнено Cook и соавт. и включало в себя 1200 пациентов отделения интенсивной терапии, которым требовалась искусственная вентиляция легких [22]. Пациенты распределялись случайным образом в две группы, получавшие ранитидин 50 мг болюсно внутривенно каждые 8 часов или сукральфат 1 грамм через назоинтестинальный зонд каждые 6 часов. Результаты данного рандомизированного контролируемого испытания продемонстрировали снижение риска

клинически значимых кровотечений у пациентов, получавших ранитидин, в сравнении с пациентами, получавшими сукральфат: 1,7 и 3,8% соответственно (отношение рисков [OR] = 0,44; 95% ДИ 0,21; 0,92; $p = 0,02$). Однако разницы по риску смерти между группами не наблюдалось: 23,5 и 22,8% соответственно (OR = 1,03; 95% ДИ 0,84; 1,26; $p = 0,79$).

Более поздний метаанализ пяти рандомизированных контролируемых испытаний ранитидина для профилактики стрессовых кровотечений из желудочно-кишечного тракта показал лишь выраженную, но статистически незначимую тенденцию к снижению риска клинически значимых кровотечений у ранитидина в сравнении с плацебо: ОШ = 0,72 (95% ДИ 0,30; 1,70); $p = 0,46$ [23].

Наименее изученной является клиническая эффективность фамотидина, относящегося к третьему поколению антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов. В настоящий момент опубликовано только одно рандомизированное контролируемое испытание, выполненное Kantorova и соавт., в котором проводилось сравнение фамотидина в дозе 40 мг дважды в день с плацебо [24]. Особенностью исследования являлось участие в нем пациентов с высоким риском кровотечений: с коагулопатией и тех, кому требовалась искусственная вентиляция легких длительностью более 48 часов. Результаты показали отсутствие статистически значимых различий по риску клинически значимых кровотечений между фамотидином и плацебо — 3 и 1%, соответственно ($p > 0,28$).

В ходе анализа работ нами не было обнаружено отдельных рандомизированных контролируемых испытаний, в которых бы изучалась эффективность профилактики стрессовых желудочно-кишечных кровотечений у урологических пациентов с использованием антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Альтернативой антагонистам H₂-гистаминовых рецепторов являются препараты группы ингибиторов протонной помпы. Основными представителями группы являются омепразол, лансопризол, пантопризол, эзомепразол и рабепразол. Согласно упоминаемому ранее опросу, ингибиторы протонной помпы назначаются в 23,1% случаев профилактики желудочно-кишечных кровотечений из стрессовых язв [20]. На данный момент ингибиторы протонной помпы являются наиболее сильными средствами подавления желудочной секреции, позволяя достичь и удерживать pH > 6 [18]. Ингибиторы протонной помпы по сравнению с антагонистами H₂-гистаминовых рецепторов предлагают ряд преимуществ: они необратимо ингибируют H⁺/K⁺-АТФазу (протонную помпу) париетальных клеток, подавляя последний этап

кислотопродукции — транспорт протонов, тем самым обеспечивая длительный и устойчивый эффект, что позволяет применять более редкий режим дозирования; подавляют не только стимулированную, но и базальную секрецию. Вдобавок к данным препаратам не развивается толерантность.

Первым и наиболее старым препаратом в группе ингибиторов протонной помпы является омепразол. И первое рандомизированное контролируемое испытание, в котором проводилось его сравнение с ранитидином, было выполнено Levy и соавт. [25]. В нем участвовали пациенты с высоким риском стрессовых кровотечений (всего 67 человек), которые случайным образом разделялись на две группы, получавшие ранитидин в дозе 50 мг внутривенно каждые 8 часов или омепразол 40 мг один раз в сутки, в том числе через назогастральный зонд. Критерием эффективности являлись клинически значимые кровотечения (снижение Hb \geq 2 г/л с необходимостью трансфузионной терапии или приведшее к нестабильности гемодинамики). Результаты исследования показали превосходство омепразола над ранитидином: риск кровотечений составлял 31 и 6%, соответственно ($p = 0,013$).

Другое схожее небольшое рандомизированное контролируемое испытание, выполненное Phillips и соавт., также продемонстрировало снижение риска клинически значимых кровотечений при использовании омепразола [26]. Среди пациентов, получавших омепразол 20 мг/сутки в виде раствора через назогастральный зонд, риск кровотечений составлял 3%, тогда как в группе пациентов, получавших ранитидин в дозе 150–200 мг/сутки, риск кровотечений составлял 16% ($p < 0,05$).

Самое крупное из имеющихся исследований омепразола при стресс-индуцированной болезни слизистой оболочки было выполнено Conrad и соавт. [27]. Оно представляло собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание, в котором участвовали пациенты с высоким риском стрессовых кровотечений из желудочно-кишечного тракта, требующие искусственной вентиляции легких (всего 359 человек). В нем проводилось сравнение омепразола, вводимого через желудочный или назогастральный зонд в виде формы для немедленного высвобождения (80 мг в первые сутки, далее — 40 мг/сутки), и циметидина (300 мг болюсно, далее — 50 мг/час.). Показателями сравнения выступали клинически значимые кровотечения, определявшиеся как светлая кровь в лаважной жидкости, не исчезающая через 5–10 минут после промывания, или наличие в ней «кофейных зерен». Его результаты показали более низкий риск кровотечений в группе омепразола: 3,9 и 5,5% соответственно. На основании полученных результатов авторы исследования пришли к выводу, что омепразол не уступает циметидину по способности снижать риск стрессовых кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Имеется только одно пилотное рандомизированное контролируемое испытание, сравнивавшее различные дозировки пантопразола и циметидина у пациентов со стресс-индуцированной болезнью слизистой оболочки и выполненное Morris и соавт. [28]. В нем проводилась сравнительная оценка эффективности препаратов по влиянию на pH желудка. Его результаты показали, что циметидин обеспечил удержание pH > 4 в 77% случаев. Сравнимые значения были получены для пантопразола в режиме дозирования по 40 и 80 мг дважды в день (73 и 77% соответственно), тогда как пантопразол 80 мг при введении трижды в день продемонстрировал большую эффективность, чем циметидин — значения pH оставались больше 4 в 83% случаев.

Опубликовано только одно небольшое одноцентровое рандомизированное контролируемое испытание, сравнивавшее лансопразол и фамотидин у нейрохирургических пациентов в критическом состоянии [29]. Всего в исследовании приняли участие 51 пациент, которым назначался либо лансопразол 30 мг в виде раствора через назогастральный или назоинтестинальный зонд, либо фамотидин 20 мг в виде раствора каждые 12 часов. Его результаты показали, что в первый день лечения у пациентов, получавших фамотидин, был достигнут pH ≥ 4 в 80% случаев по сравнению с лансопразолом (74 и 36% соответственно ($p = 0,01$)). Во 2-й и 3-й дни лечения различий уже не наблюдалось.

Ингибиторы протонной помпы в целом обладают хорошей переносимостью. Однако у них имеется достаточно выраженный потенциал к лекарственному взаимодействию. Наиболее высоким он является у омепразола, ингибирующего основной фермент системы цитохрома CYP2C19 и влияющего на метаболизм антипсихотиков и варфарина. Наименьший потенциал к лекарственному взаимодействию отмечен у пантопразола [18].

Отдельных рандомизированных контролируемых испытаний, изучавших клиническую эффективность ингибиторов протонной помпы для профилактики стрессовых желудочно-кишечных кровотечений у урологических пациентов, найдено не было.

Общим нежелательным явлением, которое связывают со всеми препаратами, влияющими на кислотность желудка и вызывающим наибольшие опасения является риск нозокомиальной пневмонии. В норме выраженный кислый pH желудка подавляет рост бактерий. Следовательно, смещение pH в щелочную сторону в сочетании со сниженной моторикой желудочно-кишечного тракта может приводить к колонизации желудка условно патогенной флорой. В подобной ситуации аспирация желудочного содержимого создает очень высокий риск нозокомиальной пневмонии. Кроме того, отмечается возможность бактериальной колонизации ротоглотки, также потенциально способствующей ее развитию [27].

Несмотря на имеющиеся опасения, однозначных данных, подтверждающих увеличение риска нозокомиальной пневмонии на фоне применения препаратов, подавляющих кислотопродукцию, нет. Наиболее крупный из имеющихся метаанализов, выполненный Cook и соавт., показал статистически незначимую тенденцию к увеличению риска нозокомиальной пневмонии в случае профилактики с использованием антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов по сравнению с ее отсутствием: ОШ = 1,25 (95% ДИ 0,78; 2,00) [30]. Также в нем было отмечено, что в отношении риска нозокомиальной пневмонии, возможно, имеются различия между предлагаемыми для профилактики стрессовых кровотечений препаратами. В частности, была обнаружена тенденция к более низкому риску пневмонии при использовании сукральфата по сравнению с антацидами (ОШ = 0,80 (95% ДИ 0,56; 1,15)) и антагонистами H_2 -гистаминовых рецепторов (ОШ = 0,77 (95% ДИ 0,60; 1,01)). Для проверки данных гипотез и было проведено упоминавшееся ранее рандомизированное контролируемое испытание Cook и соавт., в котором сравнивались ранитидин и сукральфат [22]. Его результаты показали отсутствие статистически значимых различий между ранитидином и сукральфатом: 19,1 и 16,2% соответственно (ОР = 1,18; 95% ДИ 0,92; 1,51; $p = 0,19$). В упоминавшемся рандомизированном контролируемом испытании Martin и соавт. также не было выявлено увеличения риска пневмонии на фоне применения циметидина по сравнению с плацебо: 0 и 7% соответственно [21]. Сходным образом не было показано статистически значимых различий между омепразолом и ранитидином по риску нозокомиальной пневмонии: рандомизированное контролируемое испытание Levy и соавт. — 3 и 14% соответственно; рандомизированное контролируемое испытание Phillips и соавт. — 18 и 16%, соответственно ($p > 0,05$) [25; 26].

АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Протективный эффект простагландинов, как уже указывалось ранее, приписывают двойному механизму действия этих цитокинов. В настоящее время группа препаратов простагландинов представлена только мизопростолом, являющимся синтетическим аналогом простагландина E_1 . Его эффективность для профилактики стрессовых кровотечений из желудочно-кишечного тракта мало изучена. Одним из первых опубликованных исследований, изучавших данный вопрос, являлось двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание, выполненное Zinner и соавт. [31]. Данное рандомизированное контролируемое испытание было проведено в США в 16 клиниках. В нем принимали участие пациенты (всего 371 человек), которым планировалось хирургическое вмешательство и последующее наблюдение в отделении интенсивной терапии не менее 48 часов. Пациенты были случайным

образом разделены на две группы, первая из которых получала мизопростол в дозе 200 мкг, растворенный в 200 мл воды, каждые 4 часа перорально или через назогастральный зонд; вторая — антацид (смесь гидроксидов магния и алюминия) каждые 2 часа. Доза антацида титровалась в течение первых 72 часов, пока не был достигнут $pH \geq 4$. В качестве критериев эффективности использовались клинически значимые кровотечения. Также проводилась эндоскопическая оценка состояния слизистой желудка и 12-перстной кишки перед началом исследования, через 72 часа после начала лечения и в конце исследования. Результаты исследования показали отсутствие статистически значимых различий по риску клинически значимых кровотечений (в действительности ни в одной из групп не было зафиксировано данных событий). Не было обнаружено различий по количеству пациентов с отсутствием изменений слизистой желудка на фоне лечения в сравнении с ее исходным состоянием (70,5 и 69,2% в группе мизопростолола и антацида соответственно ($p = 0,820$)). Профили безопасности препаратов также были схожими, и наиболее частым нежелательным явлением была диарея (25,3 и 22,8% соответственно ($p = 0,58$)), что значительно выше, по сравнению с результатами применения других препаратов для профилактики стрессовых язв. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что в исследованной популяции пациентов нет различий между мизопростолом и антацидами. В упоминавшемся ранее метаанализе Cook и соавт. также не было выявлено различий между простагландинами и антацидами ни по риску внешних кровотечений (ОШ = 0,99; 95% ДИ 0,00; 22026,00), ни по риску клинически значимых кровотечений (ОШ = 1,04; 95% ДИ 0,03; 38,86), ни по риску смерти (ОШ = 0,80; 95% ДИ 0,39; 1,79) [30].

В другом многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом испытании, выполненном Martin и соавт., мизопростол (режим дозирования тот же) сравнивался с циметидином, назначавшимся внутривенно болюсно в дозе 300 мг каждые 6 часов [32]. В исследовании принимали участие пациенты в послеоперационном периоде, которым требовалась искусственная вентиляция легких. Результаты показали тенденцию к большему риску кровотечений в группе мизопростолола по сравнению с циметидином (11 и 5% соответственно). Однако разница не достигала уровня статистической значимости ($p = 0,179$), что, вероятнее всего, было связано с недостаточным размером выборки исследования.

Не было найдено отдельных рандомизированных контролируемых испытаний, изучавших клиническую эффективность мизопростолола для профилактики стрессовых желудочно-кишечных кровотечений у урологических пациентов.



СУКРАЛЬФАТ

Другим препаратом с протективным действием, который предлагалось использовать для профилактики стрессовых кровотечений, является сукральфат. Он представляет собой алюминиевую соль сульфата сахарозы и по физико-химическим свойствам относится к невсасываемым антацидам [30]. В действительности он не приводит к значительному увеличению pH, и механизм его действия связывают с другими факторами: формированием защитного слоя на поверхности слизистой, стимуляцией секреции бикарбонатов, стимуляции регенерации слизистой, улучшением кровотока в слизистой и стимуляцией секреции простагландинов.

Основной интерес к сукральфату был связан с результатами метаанализа Cook и соавт., показавшего возможное уменьшение риска нозокомиальной пневмонии при его использовании по сравнению с другими группами препаратов [30]. Однако в дальнейшем эта гипотеза не подтвердилась. Клиническая эффективность сукральфата в отношении риска стрессовых кровотечений не отличается от таковой для антацидов: ОШ = 0,87 (95% ДИ 0,45; 1,67). При этом сукральфат неудобен в применении: требует частого режима дозирования и препятствует всасыванию других препаратов, что делает необходимым отсрочивание их назначения как минимум на 2 часа [22]. Также отмечено, что сукральфат может приводить к формированию безоаров, хотя вероятность этого нежелательного явления достаточно низкая. В настоящее время сукральфат практически не используется для профилактики стрессовых кровотечений.

Не было найдено отдельных рандомизированных контролируемых испытаний, изучавших клиническую эффективность сукральфата для профилактики стрессовых желудочно-кишечных кровотечений у урологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hubert, J. P. Jr. The surgical management of bleeding stress ulcers / J.P. Hubert, Jr., P. D. Kiernan, J. S. Welch et al. // *Ann. Surg.* — 1980. — Vol. 191, No. 6. — P. 672–679.
- Peura, D. A. Stress-related mucosal damage / D. A. Peura // *Clin. Ther.* — 1986. — Vol. 8, Suppl A. — 14–23.
- Cibert, J. Digestive tract hemorrhage started by urological operations / J. Cibert, J. L. Garbit, R. M. Mohajder et al. // *J. Urol. Nephrol. (Paris)*. — 1968. — Vol. 74, No. 6. — P. 437–444.
- Cook, D. J. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group / D. J. Cook, H. D. Fuller, G. H. Guyatt et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330, No. 6. — P. 377–381.
- Lewis, J. D. Characterization of gastrointestinal bleeding in severely ill hospitalized patients / J. D. Lewis, E. J. Shin, D. C. Metz // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 46–50.
- Hastings, P. R. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients / P. R. Hastings, J. J. Skillman, L. S. Bushnell et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 298, No. 19. — P. 1041–1045.
- Silen, W. The prevention and management of stress ulcers / W. Silen // *Hosp. Pract.* — 1980. — Vol. 15, No. 3. — P. 93–100.
- Metz, D. C. Preventing the gastrointestinal consequences of stress-related mucosal disease / D. C. Metz // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21, No. 1. — P. 11–18.
- Верхулецкий, И. Е. Лечение и профилактика острых эрозий, язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных острым панкреатитом (обзор литературы) / И. Е. Верхулецкий, Ю. Г. Луценко // *Укр. журн. хірургії*. — 2008. — № 2. — С. 133–138.
- Котаев А. Ю. Острые эрозии и язвы верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, осложненные кровотечением / А. Ю. Котаев // *Мед. неотложных состояний*. — 2007. — № 4 (11). — С. 9–12.
- Ritchie, W. P. Jr. Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid, and ischemia / W. P. Ritchie Jr. // *Gastroenterology*. — 1975. — Vol. 68. — P. 699–707.
- Stollman, N. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients / N. Stollman, D. C. Metz // *J. Crit. Care.* — 2005. — Vol. 20, No. 1. — P. 35–45.
- Хохля, В. П. Острые эрозии и язвы органов пищеварения у хирургических больных / В. П. Хохля // *Хирургия*. — 1988. — № 3. — С. 44–49.
- Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии / Бокерия Л. А. Ярустовский М. Б., Шипова Е. А. — М., 2004. — 186 с.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Имеющиеся иностранные клинические рекомендации по профилактике стрессовых кровотечений из желудочно-кишечного тракта не отдают предпочтения какому-либо из видов терапии. В частности, в рекомендациях Американского общества фармакологов системы здравоохранения указано, что выбор препарата для профилактики клинически значимых кровотечений из стрессовых язв желудочно-кишечного тракта в основном осуществляется между антацидами, антагонистами H₂-гистаминовых рецепторов и сукральфатом. Выбор должен осуществляться с учетом возможного способа введения, профиля безопасности и финансовых затрат [33]. Данных же о клинической эффективности ингибиторов протонной помпы и аналогов простагландинов недостаточно. Схожая позиция отражена в рекомендациях Восточного общества хирургической травматологии США [2]. Необходимо отметить, что опубликованных российских рекомендаций по профилактике стрессовых кровотечений в настоящее время нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стрессовые кровотечения из желудочно-кишечного тракта являются важной проблемой для любого критического состояния в медицине. Эта проблема в полной мере относится и к послеоперационному периоду урологических пациентов. Важность кровотечений определяется их потенциальной угрозой жизни и необходимостью дополнительного лечения, требующего серьезных затрат. В связи с этим становится очевидным значение профилактики стрессовых кровотечений в послеоперационном периоде. В данный момент доступны несколько групп препаратов, подходящих для применения с этой целью. Выбор конкретного представителя затруднен, так как данные об эффективности конкретных препаратов противоречивы.

15. Кубышкин, В. А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / В. А. Кубышкин, К. В. Шишкин // Хирургия. Consilium medicum. — 2004. — № 1. — С. 29–32.
16. Kazon, M. Complications of the digestive tract, following urological operations / M. Kazon // Pol Przegl. Chir. — 1967. — Vol. 39, No. 4, Suppl. 20. — P. 409.
17. Евсеев, М. А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях / М. А. Евсеев // Рос. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 29. — С. 2012–2019.
18. Cook D. J. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients / D. J. Cook, L. E., Griffith S. D. Walter et al. // Crit. Care. — 2001. — Vol. 5, No. 6. — P. 368–375.
19. Abaitua Bilbao, J. M. Digestive hemorrhages and urological surgery. Apropos of 11 cases / J. M. Abaitua Bilbao, J. Manzanos Gutierrez // Acta Urol. Belg. — 1974. — Vol. 42, No. 1. — P. 7–27.
20. Дегтярева, И. И. Предупреждение стрессовых и медикаментозных эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта / И. И. Дегтярева, Х. Зухеир, Е. В. Лодяная и др. // Врач. дело. — 1995. — № 3/4. — С. 61–64.
21. Martin, L. F. Continuous intravenous cimetidine decreases stress-related upper gastrointestinal hemorrhage without promoting pneumonia / L. F. Martin, F. V. Booth, R. G. Karlstadt et al. // Crit. Care Med. — 1993. — Vol. 21, No. 1. — P. 19–30.
22. Cook, D. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group / D. Cook, G. Guyatt, J. Marshall et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, No. 12. — P. 791–797.
23. Никольский, В. И. Этиология и патогенез острых гастродуоденальных изъязвлений, осложненных кровотечением (обзор литературы) / В. И. Никольский, К. И. Сергацкий // Вестн. хирург. гастроэнтерол. — 2009. — № 4. — С. 53–63.
24. Kantorova, I. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial / I. Kantorova, P. Svoboda, P. Scheer et al. // Hepatogastroenterology. 2004. — Vol. 51, No. 57. — P. 757–761.
25. Levy, M. J. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis / M. J. Levy, C. B. Seelig, N. J. Robinson et al. // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Vol. 42, No. 6. — P. 1255–1259.
26. Phillips, J. O. A multicenter, prospective, randomized clinical trial of continuous I.V. ranitidine vs. omeprazole suspension in the prophylaxis of stress ulcer prophylaxis (abstract) / J. O. Phillips, M. H. Metzler, R. E. Huckfeldt et al. // Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 26. — A101.
27. Conrad, S. A. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients / S. A. Conrad, A. Gabrielli, B. Margolis et al. // Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 33, No. 4. — P. 760–765.
28. Morris, J. A. Intermittent intravenous pantoprazole rapidly achieves and maintains gastric pH > 4 compared with continuous infusion H₂-receptor antagonist in intensive care unit (ICU) patients [abstract 117] / J. A. Morris // Crit. Care Med. — 2002. — P. 30.
29. Brophy, G. M. Prospective, randomized comparison of lansoprazole suspension, and intermittent intravenous famotidine on gastric pH and acid production in critically ill neurosurgical patients / G. M. Brophy, M. L. Brackbill, K. L. Bidwell et al. // Neurocrit. Care. — 2010. — Vol. 13, No. 2. — P. 176–181.
30. Cook, D. J. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses / D. J. Cook, B. K. Reeve, G. H. Guyatt et al. // JAMA. — 1996. — Vol. 275, No. 4. — P. 308–314.
31. Zinner, M. J. Misoprostol versus antacid titration for preventing stress ulcers in postoperative surgical ICU patients / M. J. Zinner, E. B. Rypins, L. R. Martin et al. // Ann. Surg. — 1989. — Vol. 210, No. 5. — P. 590–595.
32. Martin, L. F. Stress ulcers and organ failure in intubated patients in surgical intensive care units / L. F. Martin, F. V. Booth, H. D. Reines et al. // Ann. Surg. — 1992. — Vol. 215, No. 4. — P. 332–337.
33. Spirt, M. J. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy / M. J. Spirt // Clin. Ther. — 2004. — Vol. 26, No. 2. — P. 197–213.

