

АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МАССИВНЫХ ЯЗВЕННЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Багненко С.Ф., Вербицкий В.Г.

Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

УДК: 616.331.34-005.1-085-089

Резюме

Представлен опыт применения транексамовой кислоты у больных с язвенными кровотечениями.

Ключевые слова: Хроническая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, противорецидивное лечение, антифибринолитическая терапия.

ANTIFIBRINOLYTIC THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF MASSIVE ULCERATIVE GASTROINTESTINAL BLEEDING

Bagnenko S.F., Verbitsky V.G.

An experience of application of tranexamic acid in patients with ulcer bleeding is presented.

Keywords: Chronic gastric ulcer and duodenal ulcer, bleeding, treatment against recurrence, antifibrinolytic therapy.

Проблема желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) уже на протяжении многих десятилетий остается одной из самых актуальных проблем современной медицины. ЖКК относятся к числу наиболее частых причин экстренной госпитализации в стационары хирургического профиля, причем в последние десятилетия количество таких пациентов увеличивается [1, 4]. Летальность от ЖКК на протяжении последних 50 лет сохраняется на уровне около 10% [2, 3, 8]. По данным НИИСП им. И.И. Джанелидзе за последнее десятилетие общая летальность при язвенных кровотечениях составила 2,9–7,8% и имеет тенденцию к снижению. В то же время послеоперационная летальность в отмеченный период колебалась от 7 до 17%, с тенденцией роста в последние годы. Необходимо отметить, что, по нашим данным, оперативная активность при язвенных кровотечениях неуклонно снижается (с 53% в 2000–2003 гг. до 17–15% в 2007–2008 гг.). Иными словами, большинство больных с гастродуоденальными кровотечениями успешно лечатся консервативно, а оперативному вмешательству подвергаются пациенты с рецидивами язвенных кровотечений, т.е. при неэффективности консервативной терапии. Как правило, это больные с тяжелой степенью кровопотери и выраженной сопутствующей патологией жизненно важных органов и систем, для которых риск операции порой существенно превышает риск рецидива состоявшейся геморрагии. Выполняемые в таких случаях «операции отчаяния» сопровождаются послеоперационной летальностью до 30–50%. По нашим данным, летальность среди пациентов с рецидивом кровотечения в стационаре достигает 11%, при тяжелой степени кровопотери – 37%, а в группе с высоким риском операции – 28%.

Таким образом, современное состояние проблемы лечения кровотечений из хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки характеризуется следующими положениями:

1. Без полноценного консервативного лечения за счет одного только хирургического метода не представляет-

ся возможным существенно улучшить результаты лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений.

2. Адекватное консервативное лечение язвенных кровотечений не является абсолютной альтернативой хирургическим методам, должно проводиться сразу после поступления больного в стационар и включать: коррекцию постгеморрагических нарушений гомеостаза после тяжелой кровопотери, комбинированное применение современных методик лечебной эндоскопии и противорецидивную терапию с использованием антисекреторных и гемостатических препаратов. К числу последних относится транексамовая кислота, выпускаемая в Российской Федерации ООО «Мир-Фарм» с 2008 года.

Патогенетической основой для применения транексамовой кислоты у больных с язвенными кровотечениями является нарушение тромбообразования и повышение фибринолиза в условиях повышенной кислотности желудочного содержимого. Соляная кислота нарушает формирование тромбов путем ингибирования агрегации тромбоцитов и усиления их дезагрегации, а также ускоряет тромболизис за счет кислотостимулированного пепсинового механизма [11, 13, 14]. Кроме того, постгеморрагические нарушения в системе гемостаза при тяжелой степени кровопотери характеризуется не только гипокоагуляцией, но и значительной активацией фибринолиза у 40% больных с язвенными кровотечениями [2, 3].

Цель исследования состояла в изучении клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата Транексам в качестве средства для предупреждения рецидива кровотечения из хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы исследования

В исследование включены 47 пациентов, поступившие в Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи имени

И.И. Джанелидзе по поводу кровотечения из хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки с тяжелой кровопотерей в 2009 году. Лечебно-диагностические мероприятия всем 47 больным проводились согласно региональным «Протоколам организации лечебно-диагностической помощи при язвенных кровотечениях», утвержденным Ассоциацией хирургов Санкт-Петербурга в 2006 году. Инфузионно-трансфузионная терапия и лечебно-диагностическая гастроскопия выполнялись сразу после поступления в стационар в условиях хирургической реанимации. Антисекреторная терапия состояла во внутривенном болюсном введении фамотидина по 40 мг 4 раза в сутки.

В соответствии с задачами исследования больные были рандомизированно распределены в 2 группы: контрольную (n=25), в которой проводилась базисная консервативная терапия в соответствии с «Протоколами...» и основную (n=22) группу пациентов, получавших кроме базисного лечения – транексам (табл. 1). Транексам вводили внутривенно по 750 мг (10 мг/кг) на 200 мл физ. раствора 3 раза в сутки в течение 1–3 суток и через желудочный зонд – 750 мг препарата в 50 мл физ. раствора – 3 раза в 1-е сутки. Раствор для зондового введения готовили из таблетированной формы транексама непосредственно перед введением (immediate-release TXA solution, TXA-IR).

Как видно из табл. 1, группы сопоставимы по возрасту, полу больных, локализации источника кровотечения. Большинство больных в обеих группах поступили в стационар с тяжелой степенью кровопотери, что потребовало первичной трансфузии не менее 2 доз эритроцитарной массы. Основным критерием отбора больных являлись эндоскопические признаки язвенного кровотечения. Так, с клиничко-эндоскопическими признаками продолжающегося кровотечения (F I a, b) поступали 36% больных основной и 32% контрольной групп, а с эндоскопическими признаками состоявшегося кровотечения и высоким риском рецидива (F II a, b) – соответственно 64 и 68% пациентов исследуемых групп.

Как видно из табл. 2, при балльной оценке тяжести общего состояния по шкале АРАСНЕ II пациенты основной и контрольной групп оказались сравнимы. При этом III–IV ст. тяжести соматического состояния по классификации ASA имели 36% больных основной и 32% – кон-

трольной групп. Таким образом, каждый третий пациент в обеих исследуемых группах имел высокий риск возможной анестезии и операции по совокупности тяжести кровопотери и степени выраженности сопутствующей патологии жизненно важных органов и систем.

Клиничко-лабораторное обследование и лечебно-диагностическую фиброгастроуденоскопию выполняли при поступлении и в течение 24 часов после начала введения транексама в условиях хирургической реанимации.

Результаты исследования

Одним из критериев эффективности применения

Табл. 2. Оценка тяжести общего состояния больных основной и контрольной групп

Критерии	Транексам*, n-22	Контроль, n-25
По шкале АРАСНЕ II, балл	14±5	16±6
III–IV ст. тяжести соматического состояния по классификации ASA	8 (36%)	8 (32%)

Примечание: * >0,05.

транексама при тяжелых язвенных кровотечениях является динамика эндоскопических признаков геморрагии при контрольной гастроскопии в течение 24 часов после поступления. Под благоприятной динамикой эндоскопических признаков кровотечения понимается отсутствие крови в просвете желудка (двенадцатиперстной кишки), изменение признаков кровотечения с F I a, b; F II a, b до Forrest II c, III (Табл. 3). По полученным нами данным, снижение риска рецидива язвенного кровотечения по эндоскопическим данным в течение суток в группе больных, получавших транексам, отмечено в 77% случаев, а в контрольной группе у 68% пациентов. Этот показатель определял показания для выполнения лечебной эндоскопии в ходе контрольной фиброгастроскопии. Так, повторная лечебная эндоскопия чаще выполнялась в контрольной группе (32% больных) по сравнению с основной (18%). В итоге, на фоне комплексного консервативного лечения с применением транексама частота рецидивов ЯК по клиничко-эндоскопическим данным составила 10% (2 случая из 22) и была существенно ниже, чем в контрольной группе – 20% (5 случаев из 25-и).

Табл. 1. Критерии отбора больных язвенным кровотечением с тяжелой степенью кровопотери

Критерии	Транексам*, n-22	Контроль, n-25
Возраст	62 (53–71)	64 (54–74)
Мужчин/женщин	14/8	15/10
Язва желудка/12-п.к.	7/15	8/17
F I a, b-после остановки	8 (36%)	8 (32%)
F II a, b-лечебная ФГДС	14 (64%)	17 (68%)
Первичная трансфузия ≥2 доз эр.массы	13	14

Примечание: * >0,05.

Табл. 3. Результаты контрольной ФГДС в течение 24 час.

Критерии	Транексам, n-22	Контроль, n-25
Благоприятная динамика эндоскопических признаков ЯК (F I a, b; F II a, b = F II c, F III)	17 (77%)	17 (68%)
Потребность в повторной лечебной эндоскопии	4 (18%)	8 (32%)
Рецидив ЯК	2 (10%)	5 (20%)

В ходе настоящего исследования нами отмечена тенденция к снижению потребности в объеме трансфузионной терапии в группе больных с тяжелым язвенным кровотечением, получавших транексам (Табл. 4). Критериями адекватности восстановления ОЦК после массивной кровопотери служили уровень САД – 80–100 мм рт.ст., величина ЦВД – не более 12 см вод. ст., скорость диуреза – не менее 40 мл/час и насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом не менее 95% ($\text{FiO}_2 < 0,3$).

Так, пациентам основной группы, получавшей транексам, для коррекции постгеморрагических нарушений в среднем потребовалось 4,3 дозы эритромасты, 1,2 л свежзамороженной плазмы и 8,4 дозы криопреципитата. В контрольной группе больных потребность в препаратах крови была несколько выше.

Табл. 4. Объем трансфузионной терапии ($M \pm m$)

Препараты крови	Транексам, n-22	Контроль, n-25
Эритромаста, в дозах	4,3 $\pm$ 1,2	5,5 $\pm$ 1,6
Свежзамороженная плазма, л	1,2 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,6
Криопреципитат, в дозах	8,4 $\pm$ 1,5	10,2 $\pm$ 2,5

Анализ непосредственных результатов лечения пациентов в исследуемых группах больных представлен в табл. 5. Применение транексама в комплексном консервативном лечении массивных язвенных кровотечений позволило уменьшить частоту рецидивов с 20% в контрольной группе до 10% и соответственно снизить оперативную активность с 16% до 10%. В результате нами отмечена тенденция и к снижению общей летальности с 12% до 6%.

В ходе исследования побочных эффектов и тромбоэмболических осложнений при применении транексама нами не отмечено.

Табл. 5. Результаты лечения больных с тяжелыми язвенными кровотечениями

Критерии	Транексам, n-22	Контроль, n-25
Рецидив ЯК	2 (10%)	5 (20%)
Оперативная активность	2 (10%)	4 (16%)
Общая летальность	1 (5%)	3 (12%)

Обсуждение результатов исследования

Зарубежный опыт использования препаратов транексамовой кислоты в лечении язвенных гастроуденальных кровотечений основывается на клинико-экспериментальных исследованиях, проведенных в 70–80 года прошлого столетия [6, 8, 12].

Так A. Berstad et al. (1988) изучали влияние внутривенных инфузий транексамовой кислоты на желудочные кровотечения у крыс. В эксперименте повреждения слизистой оболочки желудка крыс омывали солевым раствором, что позволяло смоделировать рецидив кровотечения после его спонтанной остановки. В результате авторы пришли к

мнению, что транексамовая кислота существенно снижает объем кровопотери и число рецидивов кровотечений, подтверждая роль обусловленного плазмином фибринолиза в развитии и рецидивировании желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Датские исследователи S. Adamsen et al. (2007) в многоцентровом исследовании, включавшем 42 ведущие клиники, специализирующиеся на оказании помощи больным с язвенными кровотечениями, отметили, что в 40% отделений адьювантно с блокаторами протонной помпы применяют транексамовую кислоту. D. Collins et L.I. Worthley (2001) считают целесообразным введение транексамовой кислоты при тяжелых язвенных кровотечениях в суточной дозе 3–6 г внутривенно в течение 1–3 сут.

В современной литературе обсуждается вопрос о терапии первой линии при желудочно-кишечных кровотечениях, т.е. необходимость медикаментозного лечения до выполнения лечебно-диагностической ФГДС или при невозможности по каким-либо причинам ее выполнения. R.K. Breckan et al. (2003) в подобных случаях предлагают использовать внутривенное введение ранитидина и транексамовой кислоты (ТК), другие авторы – лансопразол и ТК (Hawkey G.M., Cole A.T., McIntyre A.S., 2002).

Национальные консенсусы и рекомендации по лечению неварикозных гастроуденальных кровотечений (американский (1995), британский (2002), канадско-французский (2003)) не исключают использование ТК в комплексном лечении ЯК по показаниям. Многоцентровой мета-анализ показал, что применение ТК достоверно не снижает число рецидивов, однако отмечена тенденция к снижению потребности в операции и летальности.

M. Sabovic et al. (2003) представили результаты пилотного нерандомизированного исследования по оценке эффективности ТК в комплексном лечении массивных гастроуденальных кровотечений у диализных больных. ТК вводили в дозе 10 мг/кг веса внутривенно в течение первых 3-х суток после факта язвенного кровотечения, далее переходили на пероральный прием препарата в течение месяца. Авторами отмечено достоверное снижение частоты ранних (первая неделя) и поздних (в течение месяца) рецидивов язвенных кровотечений, снижение потребности в повторной эндоскопии и необходимости гемотрансфузий в течение месяца ($P < 0,05$).

По мнению R.M. Mannucci (1998), несмотря на результаты применения ТК, препарат широко не используется в лечении пациентов с кровотечением из верхних отделов пищеварительного тракта из-за эффективности других препаратов, в первую очередь, антисекреторных и лечебной эндоскопии.

В 2002 году E. M. Vreeburg et al. изучили влияние кислотосупрессии на повышение фибринолитической активности в биоптатах слизистой оболочки при язвенных гастроуденальных кровотечениях. По данным авторов, при внутрижелудочном pH менее 4 рецидивирование язвенных кровотечений обусловлено протеолитической

активностью пепсина, трипсина и соляной кислоты, что определяет эффективность применения блокаторов протонной помпы, H_2 -гистаминоблокаторов и синтетических аналогов соматостатина. При pH более 5 причиной рецидива геморрагии в большей мере является плазмин-зависимая фибринолитическая активность в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны. Проведенное исследование позволило авторам сделать вывод о том, что антифибринолитические препараты могут иметь самостоятельный терапевтический эффект при кровоточащих язвах желудка и двенадцатиперстной кишки.

Зарубежный и наш опыт применения транексама при язвенных кровотечениях свидетельствует о целесообразности включения препарата в противорецидивную консервативную терапию язвенных кровотечений с тяжелой степенью кровопотери и высоким риском операции. При стабильном состоянии больного и отсутствии клиники продолжающегося кровотечения оправдано также применение транексама в комплексе препаратов I-ой линии до ФГДС в случае задержки лечебно-диагностической эндоскопии, а также в процессе длительной транспортировки к лечебному учреждению.

Литература

- Багненко С.Ф., Вербицкий В.Г., Синенченко Г.И., Курыгин А.А. Применение протоколов организации лечебно-диагностической помощи при язвенных кровотечениях в клинической практике // Вестник хирургии им. И. Грекова. — 2007. — Т. 166, № 4. — С. 71–76.
- Вербицкий В.Г., Багненко С.Ф., Курыгин А.А. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): Руководство для врачей. — СПб.: Политехника, 2004. — 242 с.
- Синенченко Г.И., Вербицкий В.Г., Гмир С.В. Выбор тактики лечения тяжелых язвенных гастродуоденальных кровотечений у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2009. — № 2 (26). — С. 11–16.
- Синенченко Г.И., Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Курыгин Ал.А. Хирургические проблемы неотложной гастроэнтерологии. — М.: ГИС. — 2009. — 520 с.
- Adamsen S., Bendix J., Kallehave F. et al. Clinical practice and evidence in endoscopic treatment of bleeding peptic gastroduodenal ulcer // Scand. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42, № 3. — P. 318–23.
- Barer D., Ogilvie A., Henry D. et al. Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding // N. Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 308. — P. 1571–5.
- Berstad A., Almodovar K., Berstad K. Effect of tranexamic acid on gastric bleeding in rats // Scand. J. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 23, № 4. — P. 402–6.
- Biggs J.C., Hugh T.B., Dodds A.J. Tranexamic acid and upper gastrointestinal haemorrhage—a double-blind trial // Gut. — 1976. — Vol. 17, № 9. — P. 729–34.
- Breckan R.K., Wessel-Berg A.M., Jorde R. Non-endoscopic first-line treatment of bleeding peptic ulcer with ranitidine and tranexamic acid // Scand. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38, № 9. — P. 1000–1.
- Collins D., Worthley L.I. Acute gastrointestinal bleeding: Part I // Crit. Care Resusc. — 2001. — Vol. 3, № 2. — P. 105–16.
- Gluud L.L., Klingenberg S.L., Langholz S.E. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27, № 9. — P. 752–8.
- Green F.W.Jr., Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage // Gastroenterol. — 1978. — Vol. 74. — P. 38–43.
- Hawkey G.M., Cole A.T., McIntyre A.S. et al. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: value of endoscopic findings as surrogate end points // Gut. — 2001. — Vol. 49, № 3. — P. 372–9.
- Henry D.A., O'Connell D.L. Effect of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage // B.M.J. — 1989. — Vol. 298. — P. 1142–6.
- von Holstein C.C., Eriksson S.B., Kallen R. Tranexamic acid as an aid to reducing blood transfusion requirements in gastric and duodenal bleeding // Br. Med. J. — 1987. — Vol. 294. — P. 7–10.
- Mannucci P.M. Drug therapy: hemostatic drugs // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 245–53.
- Rivkin K., Lyakhovetskiy A. Treatment of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding // Am. J. Health-Sys. Pharm. — 2005. — Vol. 62, № 11. — P. 1159–70.
- Sabovic M., Lavre J., Vujkovic B. Tranexamic acid is beneficial as adjunctive therapy in treating major upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients // Nephrol. Dialys. Transplant. — 2003. — Vol. 18, № 7. — P. 1388–91.
- Vreeburg E. M., Levi M., Rauws E. A. J. et al. Enhanced mucosal fibrinolytic activity in gastroduodenal ulcer haemorrhage and the beneficial effect of acid suppression // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 15, Is. 5. — P. 639–46.

Контактная информация

Багненко Сергей Федорович
Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3