

**Е.А. СОРОКИНА,
Н.А. МОРОВА,
В.Н. ЦЕХАНОВИЧ,
В.А. АХМЕДОВ,
С.А. КОПЕЙКИН,
В.В. САФЕЧУК,
М.В. МИЛЬЧЕНКО,
Д.В. ЧЕРКАЩЕНКО**

Государственное учреждение
здравоохранения Омской области
«Областная клиническая больница»

ПРОФИЛАКТИКА СТРЕСС-ЗАВИСИМОГО ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ГАСТРОДУ- ОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРУЕМЫХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

В исследовании приведена сравнительная оценка различных режимов профилактики стресс-зависимого поражения слизистой гастродуоденальной зоны у кардиохирургических пациентов, оперируемых с применением искусственного кровообращения: М-холинолитические средства, H₂-гистаминоблокаторы парентерально коротким курсом, H₂-гистаминоблокаторы парентерально с последующим назначением ингибиторов протонной помпы внутрь, ингибиторы протонной помпы парентерально коротким курсом, ингибиторы протонной помпы парентерально с последующим назначением внутрь. Проанализированы все клинические случаи пациентов, которые были оперированы в отделении кардиохирургии ГУЗОО «ОКБ» за период январь 2003 г. — декабрь 2005 г. в условиях искусственного кровообращения (559 человек). Оценивались клиническая (частота гастродуоденальных кровотечений и клинически значимых эрозий и язв, не осложненных кровотечением) и фармакоэкономическая эффективность проводимых мероприятий. Наиболее эффективным для профилактики гастродуоденальных осложнений было применение омепразола внутривенно в течение 3-х дней с последующим назначением его внутрь сроком на 3 недели. Использование H₂-гистаминоблокаторов коротким курсом внутривенно с внезапной их отменой увеличивало частоту кровотечений и летальность от них за счет возникновения «синдрома отмены».

Понятие «стресс-зависимое поражение слизистой оболочки» (stress related mucosal damage - SRMD) определяется как континуум состояний от поверхностных повреждений гастродуоденальной зоны до стрессовых язв (фокальные глубокие поражения слизистой) [1]. Данный термин в наибольшей степени отражает общность патогенетических механизмов эрозий и язв верхнего отдела желудочно — кишечного тракта, формирующихся при критических состояниях, подчеркивая что различия между ними определяются в основном степенью повреждения слизистой оболочки. Эти состояния объединены также в МКБ-10 и обычно рассматриваются вместе также потому, что оба являются субстратом серьезного осложнения — гастродуоденального кровотечения [2]. При этом частота развития стресс — зависимого повреждения сли-

зистой с формированием эрозий и язв у кардиохирургических пациентов намного больше, чем частота гастродуоденальных кровотечений (0.4% — 3.6% [3]), и составляет 75-100% [4], т.е. в большинстве случаев оно является бессимптомным и часто не диагностируемым.

Патогенетическим обоснованием применения антисекреторных препаратов для профилактики гастродуоденальных кровотечений является постулат о снижении кислотной устойчивости клеток слизистой желудка в условиях гипоксии, которое подчиняется определенным правилам [5]:

1. Слизистая желудка при отсутствии влияния гипоксии устойчива к низким значениям pH (менее 4.0). Её повреждение (за исключением симптоматических язв при различных заболеваниях) может вызвать исключительно внешняя агрессия: *Helicobacter pylori*,

приём нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), химический ожог.

2. Ишемизированная слизистая гастродуоденальной зоны «переваривается» желудочным соком при значениях внутрижелудочного pH 4.0 и менее. При этом каких-либо дополнительных условий для этого процесса не требуется.

3. В случае наличия язвы, осложненной кровотечением, для кислотного «переваривания» тромба достаточно pH ниже 6.0.

С учётом изложенной информации, была выдвинута гипотеза, предполагающая формирование стратегии профилактики гастродуоденальных осложнений у кардиохирургических пациентов. При этом проводимые мероприятия могут считаться целесообразными при следующих условиях:

- они должны быть эффективными, т.е. среди пациентов должна снижаться частота послеоперационных кровотечений и перфораций и летальность от них;

- профилактика должна проводиться у тех больных, у которых наиболее вероятно возникают гастродуоденальные кровотечения. Это оправдано с позиций фармакоэкономики и предполагает выделение факторов риска этого осложнения.

Цель исследования: сравнить клиническую и фармакоэкономическую эффективность различных схем профилактики этого осложнения для оптимизации врачебной тактики у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы. По дизайну исследование являлось сплошным, открытым, одноцентровым.

Критерии включения: все пациенты, оперированные в отделении сердечной хирургии ГУЗ «Омская областная клиническая больница» в условиях искусственного кровообращения за период «январь 2003 г. – декабрь 2005 г.» в возрасте 14 лет и старше. Обследовано 559 человек (378 мужчин и 181 женщина) в возрасте 14-74 лет (средний возраст $48,76 \pm 13,21$ ($M \pm \sigma$) лет).

Критерии исключения: возраст менее 14 лет, операция без применения искусственного кровообращения.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от способа профилактики гастродуоденальных осложнений.

1. Профилактика не проводилась ($n = 58$).

2. М-холинолитики: гастроцепин внутримышечно 2 раза в сутки по 10 мг в течение 3-х дней ($n = 65$).

3. H₂-гистаминоблокаторы: фамотидин (квamatел) 20 мг или ранитидин (ранисан, зантак) 50 мг парентерально (внутримышечно или внутривенно) 2 раза в день в течение 3-х дней ($n = 266$).

4. H₂-гистаминоблокаторы: фамотидин (квamatел) 20 мг или ранитидин (ранисан, зантак) 50 мг парентерально (внутримышечно или внутривенно) 2 раза в день в течение 3-х дней с последующим назначением ингибитора протонной помпы – омепразол (омез) внутрь 20 мг 2 раза в день 2 недели, затем 20 мг 1 раз в день 1 неделя ($n = 62$).

5. Ингибиторы протонной помпы: омепразол (лосек) внутривенно в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней ($n = 41$).

6. Ингибиторы протонной помпы: омепразол (лосек) внутривенно в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней с последующим назначением внутрь препарата этой группы (омез) 20 мг 2 раза в день 2 недели, затем 20 мг 1 раз в день 1 неделя ($n = 67$).

Группы 2-6 существенно не различались по возрасту, полу, тяжести основного заболевания ($p < 0.05$). Группу 1 составили в основном пациенты, которые были оперированы по поводу дефекта межпредсерд-

ной перегородки; возраст, степень недостаточности кровообращения, время искусственного кровообращения и окклюзии аорты у них были меньше, чем в других группах.

Исследуемые параметры.

- Клиническая эффективность профилактических мероприятий с применением кислотоподавляющих препаратов, а именно: частота клинически значимых язв и эрозий, частота и сроки возникновения кровотечений и перфораций, летальность от них в каждой из групп пациентов. При этом клинически значимыми считались состояния, проявляющиеся абдоминальной болью или симптомами желудочно-кишечного кровотечения, при которых была выполнена неотложная фиброгастродуоденоскопия и выявлены эрозивно – язвенные изменения слизистой, а также (у части пациентов) признаки продолжающегося или состоявшегося кровотечения.

- Экономическая эффективность перечисленных мероприятий, определяемая величиной коэффициента затратной эффективности для каждой группы, который вычислялся как отношение затрат на профилактику и лечение гастродуоденальных осложнений (на 100 человек) к их эффективности: $K_{\text{эф}} = \text{Cost}/\text{Eff}$.

Вычисления и графический анализ производились с привлечением следующих компьютерных программ: «Microsoft Excel 2003 for Windows 2000 XP», «Primer of Biostatistics v.4.03 (1998) for Windows 98», Microsoft Office Picture Manager 2003 for Windows 2000 XP».

Результаты исследования и их обсуждение. Среди обследованных больных в послеоперационном периоде было выявлено 47 случаев (8.4%) гастродуоденальных эрозий и язв, в том числе 23 (4.1%) осложненных кровотечением ($n = 22$) или перфорацией ($n = 1$).

В таблице 1 приведена сравнительная оценка клинической эффективности различных схем медикаментозной профилактики клинически значимых эрозий и язв, а также гастродуоденальных кровотечений.

Как видно из таблицы, значительно увеличивался риск кровотечений, а также клинически значимых эрозий и язв у больных, которые получали только внутривенно H₂-гистаминоблокаторы в течение 3-х дней. Очевидно, это объясняется развитием «синдрома отмены», который существует в отношении препаратов этой группы, что подтверждается и сроками развития гастродуоденальных кровотечений – 6-7 дней после операции (при этом пациент обычно уже переводится из реанимации в профильное отделение) (рис. 1). Среди всех летальных случаев от кровотечений ($n = 6$) большая часть ($n = 5$) также приходится на эту группу.

Самым эффективным было внутривенное с последующим назначением внутрь применение ингибиторов протонной помпы: случаев кровотечений, а также клинически значимых эрозий и язв у этих пациентов отмечено не было.

Что касается пациентов групп 2,3,4 и 5, профилактика была несколько более эффективной, по сравнению с теми больными, которым она не проводилась (хотя эта группа исходно отличалась от других), а также с применением H₂-гистаминоблокаторов коротким курсом.

Следует также обратить внимание, что у больных, которым назначались ингибиторы протонной помпы внутривенно в течение 3 дней с последующей их отменой осложнения возникали в среднем на 17-й день, когда пациент обычно уже покидает хирургический стационар, и быстрое оказание ему медицинской помощи оказывается проблематичным. Этот отсроченный эффект объясняется, видимо, пролон-



Рис. 1

гированным защитным действием ингибиторов протонной помпы. Вместе с тем, описанная ситуация определяет целесообразность пролонгированной защиты слизистой желудка сроком не менее 3-х недель, когда слизистая оболочка гастродуоденальной зоны испытывает влияние гипоксии, обусловленное последствиями временного замещения жизненно важных функций, стресса и влиянием собственно сердечно - сосудистого заболевания.

Клинический анализ эффективности мероприятий, направленных на профилактику гастродуоденальных кровотечений у кардиохирургических пациентов мы дополнили фармакоэкономической оценкой эффективности.

Для этого был выполнен анализ затратной эффективности для групп 2, 3, 4, 5 и 6, в которых использовались разные схемы профилактики ($K_{eff} = Cost/Eff$).

Затраты для каждой группы включали сумму стоимости препаратов для профилактики (на 100 пациентов) и расходы, связанные с развитием кровотечений и клинически значимых некровоточащих эрозий и язв в этой группе (произведение расходов на 1 пациента на частоту осложнений), т.е. непосредственно прямые затраты. Непрямые и косвенные затраты из расчетов были исключены, поскольку пациент, который перенес операцию на сердце в условиях искусственного кровообращения в течение какого-то периода однозначно нуждается в реабилитации и не производит социальные блага вне зависимости от того, осложнился или нет у него послеоперационный период гастродуоденальным кровотечением.

Стоимость препаратов, которая учитывалась в затратах, была получена из источника сети internet «<http://www.med.sgg.ru/farmsklad.htm>», где изложены данные об оптовых ценах (со склада в г. Москве) на все фармацевтические препараты, разрешенных к применению на территории Российской Федерации (данные от 24.07.2006 г.):

- Гастроцепин («Берингер Инг-м Фарма») – 5 ампул по 2 мл (10 мг) - 226,57 руб.
- Квамател («Гедеон Рихтер») – 5 ампул по 5 мл (20 мг) – 203,81 руб.
- Омез («Д-р Реддис Лабораториз») - 30 капсул по 20 мг – 119,08 руб.
- Лосек (Астра Зенека) – 5 флаконов (40 мг) – 1539,71 руб.

Затраты, связанные с развитием кровотечений, включали стоимость фиброгастродуоденоскопии (в том числе эндоскопический гемостаз) и пребывания в отделении гастрохирургии в течение 14 дней (включая стоимость диагностических и лечебных процедур, медикаментов и питания) - по калькуляции Госу-

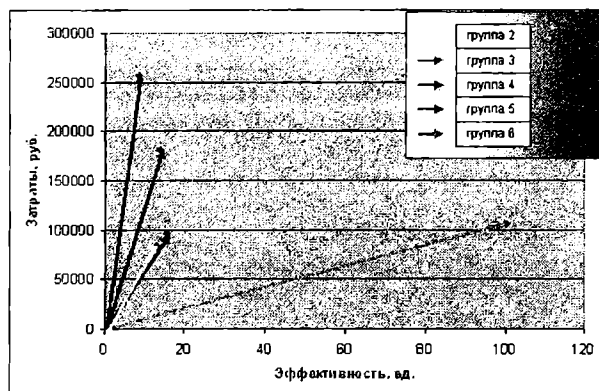


Рис. 2

дарственного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» (2006г.). Стоимость 1 случая кровотечения составила:

$$1000,00 + 2498,00 \times 14 = 35972,00 \text{ (руб.)}$$

Затраты, связанные с развитием клинически значимых язв, не осложненных кровотечением, включали стоимость фиброгастродуоденоскопии и антисекреторных препаратов на курс лечения (омез 20 мг 2 раза в день 2 недели, затем 20 мг 1 раз в день 1 неделя, т.е. 42 капсулы). В этих случаях фиброгастродуоденоскопия была выполнена в порядке неотложной помощи, исследования на *Helicobacter pylori* не проводились. Стоимость 1 случая клинически значимых язв без кровотечения составила:

$$340,00 + 167,00 = 507,00 \text{ (руб.)}$$

Для каждой группы общие затраты с учётом стоимости вероятных осложнений вычислялись следующим образом:

$$З = З_п + З_{кт} + З_{кзяз}, \text{ где}$$

З – общие затраты для каждой группы;

З_п – стоимость медикаментов для профилактики кровотечений у 100 пациентов (в рублях);

З_{кт} – затраты на диагностику и лечение гастродуоденальных кровотечений (в рублях): произведение стоимости 1 случая кровотечения на частоту этого осложнения в группе (в долях единицы);

З_{кзяз} – затраты на диагностику и лечение клинически значимых гастродуоденальных эрозий и язв, не осложненных кровотечением (в рублях): произведение стоимости 1 случая этого осложнения на его частоту в группе (в долях единицы).

В группе №6 случаев кровотечений и клинически значимых эрозий и язв в послеоперационном периоде не было, поэтому затраты, связанные с развитием осложнений составили 0,00 рублей.

За единицу эффективности мы выбрали величину, обратную частоте клинически значимых язв (в том числе осложненных кровотечением или перфорацией) для каждой группы. При этом в группе 6 частота кровотечений составила 0%. Поскольку деление на ноль невозможно, было условно принято, что показатель частоты 0% заменен на значение <1%, а K_{eff} (группа 6) = $Cost/Eff = (< Cost/100)$.

В таблице 2 представлены затраты, значения эффективности и коэффициенты затратной эффективности для пациентов всех групп. При этом для группы 6 коэффициент затратной эффективности оказался наименьшим. Значение коэффициента затратной эффективности K_{eff} совпадает со значением тангенса угла, образованного отрезком, соединяющим точку, соответствующую терапии на диаграмме, с началом координат (стоимость = 0, эффективность = 0) и осью абсцисс (эффективность) (рис. 2). Чем меньше

Результаты медикаментозной профилактики гастродуоденальных осложнений у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения

№	Группы пациентов	Частота клинически значимых эрозий и язв (n=47)		Частота кровотечений и перфораций (n=23)		Сроки развития кровотечений – день после операции, М±σ	Летальность от гастродуоденальных осложнений в группе (n=6), %
		%	ОР – отношение рисков в сравнении с пациентами других групп	%	ОР – отношение рисков в сравнении с пациентами других групп		
1	Профилактика не проводилась (n=58)	6,9	0.80	5.2	1.18	7.5±4.80	1.72
2	М-холинолитики 3 дня внутримышечно (n=65)	7,7	0.91	1.5	0.34	10.2±9.58	0
3	H2-гистаминобло-каторы 3 дня парентерально (n=266)	11,7	5.46	6.4	3.12	6.81±2.39	1.90
4	H2-гистаминобло-каторы 3 дня парентерально, затем ингибиторы протонной помпы внутрь 3 недели (n=62)	6,5	0.75	1.6	0.36	9,75±7,32	0
5	Ингибиторы протонной помпы 3 дня внутривенно (n=41)	7,3	0.86	2.4	0.56	17,0±4,58	0
6	Ингибиторы протонной помпы 3 дня внутривенно, затем внутрь 3 недели (n=67)	0	0	0	0	0	0

Таблица 2

Затратная эффективность для различных схем антибактериальной профилактики гастродуоденальных осложнений у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения

Группы	Наименования затрат	Затраты, руб.	Эффектив-ность, ед.	Коэффициент затратной эффективности
2	Препараты: гастроцепин 2 мл (10мг) внутримышечно 2 раза в день в течение 3-х дней (6 ампул по 2 мл)	26448,00	13,0 (1/0,077)	6388
	Расходы на осложнения	56594,00		
	Общие затраты (на 100 человек)	83042,00		
3	Квамател 5 мл (20 мг) внутривенно 2 раза в день в течение 3-х дней (6 ампул по 5 мл)	24457,00	8,5 (1/0,117)	30278
	Расходы на осложнения	232908,00		
	Общие затраты (на 100 человек)	257365,00		
4	Квамател 5 мл (20 мг) внутривенно 2 раза в день в течение 3-х дней (6 ампул по 5 мл), затем омез по 1 капсуле 2 раза в день 2 недели, 1 капсуле 1 раз в день – 1 неделя (35 капсул)	36427,00	15,4 (1/0,065)	6270
	Расходы на осложнения	60141,00		
	Общие затраты (на 100 человек)	96568,00		
5	Лосек 40 мг внутривенно 1 раз в день 3 дня (3 флакона по 40 мг)	92340,00	13,7 (1/0,073)	13223
	Расходы на осложнения	88817,00		
	Общие затраты (на 100 человек)	181157,00		
6	Лосек 40 мг внутривенно 1 раз в день 3 дня (3 флакона по 40 мг), затем омез по 1 капсуле 2 раза в день 2 недели, 1 капсуле 1 раз в день – 1 неделя (35 капсул)	106195,00	>100,0 (>1/0,01)	<1062
	Расходы на осложнения	0,00		
	Общие затраты (на 100 человек)	106195,00		

коэффициент затратной эффективности, тем меньшую стоимость надо заплатить за единицу эффекта и тем меньше величина угла, образованного отрезком, соединяющим точку, соответствующую терапии на диаграмме, с началом координат, и осью эффективности [6]. Графическая иллюстрация соотношений затрат и эффективности показывает, что результирующий вектор данных затрат и эффективности для группы 6 расположен ниже всех других (рисунок 2).

Таким образом, пролонгированное применение ингибиторов протонной помпы для профилактики гастродуоденальных осложнений у кардиохирургических пациентов не только клинически эффективно, но и фармакоэкономически оправдано.

Выводы: 1. Наиболее эффективной с клинических и фармакоэкономических позиций схемой ме-

дикаментозной профилактики стрессовых гастродуоденальных язв и эрозий осложнения является применение лосека внутривенно в течение 3-х дней с последующим назначением омеза внутрь сроком на 3 недели. 2. Использование H2-гистаминоблокаторов коротким курсом внутривенно с внезапной их отменой нецелесообразно и увеличивает летальность от кровотечений у данной категории больных за счет возникновения «синдрома отмены».

Библиографический список

1. Spirt M.J. Stress — related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. Clin. Ther. 2004; 26(2): 197-213.
2. Международная классификация болезней, X пересмотр. - 1995.

3. Mierdl S., Meininger D., Dogan S. et al. Abdominal complications after cardiac surgery. Ann. Acad. Med. Singapore. 2001; 3(3): 245-249.

4. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patients: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. Crit. Care Med. 2002; 30(6): 351-355.

5. Flannery J., Toker D.A. Pharmacologic prophylaxis and treatment of stress ulcers in critically ill patients. Crit. Care Nurs. Clin. North Am. 2002; 14(1): 39-51.

6. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). - М.: «НьюДиамед», 2000. - 80 с.

СОРОКИНА Елена Альбертовна, кандидат медицинских наук, врач кардиологического отделения восстановительного лечения.

МОРОВА Наталия Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1, заведующая кардиологическим отделением восста-

новительного лечения ГУЗОО «Областная клиническая больница», главный кардиолог Омской области.

ЦЕХАНОВИЧ Валерий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ОГМА, заведующий отделением кардиохирургии ГУЗОО «Областная клиническая больница», главный кардиохирург Омской области.

АХМЕДОВ Вадим Адильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2. **КОПЕЙКИН Сергей Александрович**, заведующий отделением эндоскопии.

САФЕЧУК Виктор Васильевич, врач отделения эндоскопии.

МИЛЬЧЕНКО Марина Валерьевна, врач отделения кардиохирургии.

ЧЕРКАЩЕНКО Денис Владимирович, врач отделения кардиохирургии.

Дата поступления статьи в редакцию: 05.09.2006 г.

© Сорокина Е.А., Морова Н.А., Цеханович В.Н., Ахмедов В.А., Копейкин С.А., Сафечук В.В., Черкащенко Д.В.

УДК 616.-002.5-058

Л.П. АКСЮТИНА

Омская государственная
медицинская академия

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СЕМЕЙНЫХ ОЧАГАХ С ЛЕКАРСТВЕННО- УСТОЙЧИВЫМИ ШТАММАМИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

В статье представлены данные о заболеваемости контактных в семейных очагах с чувствительными и устойчивыми к противотуберкулезным препаратам микобактериями туберкулеза.

Туберкулез на протяжении многих десятилетий остается актуальной проблемой здравоохранения Омской области. За последние сорок лет (1960-2005гг.) эпидемический процесс туберкулезной инфекции имел различные тенденции. После почти двадцати лет планомерного снижения основных показателей, отражающих распространение туберкулезной инфекции, в последнее десятилетие произошло резкое ухудшение эпидемиологической ситуации.

Наличие значительного резервуара инфекции в области привело к высокому уровню инфицированности и заболеваемости туберкулезом населения области. Длительно применяемая в связи с этим непрерывная химиотерапия послужила причиной выраженной изменчивости биологических, морфологических и типичных свойств микобактерий туберкулеза. Одной из значимых форм изменчивости возбудителя туберкулеза явилось нарушение чувствительности к противотуберкулезным препаратам [1, 2].

На сегодняшний день принято различать следующие типы устойчивости микобактерий туберкулеза к специфическим антибактериальным препаратам:

1. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза представляет собой одновременную устойчивость к действию изониазида и рифампицина с наличием или отсутствием устойчивости к любым другим противотуберкулезным препаратам. Изониазид — гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) — обладает высокой бактерицидной активностью против размножающихся микобактерий. Препараты ГИНК являются обязательным компонентом во всех схемах противотуберкулезной терапии, рекомендуемых в настоящее время для лечения, а также для профилактики передачи МБТ лицам, имеющим тесный бытовой контакт с бактериовыделителем. Рифампицин отличается бактерицидной активностью и выраженным стерилизующим эффектом по отношению к микобактериям туберкулеза, располагающимся как внутриклеточно, так и внеклеточно, благодаря способности легко растворять липиды клеточной стенки МБТ. Как и изониазид, рифампицин включен во все схемы лечения туберкулеза. Данный тип устойчивости имеет наибольшее клиническое значение. Микобактерии