



ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Е. М. КОН

Пермская государственная
медицинская академия

- Стресс-повреждения ЖКТ развиваются у 70-90% больных в критических состояниях
- У 75% больных эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки выявляются в первые часы пребывания в ОРИТ
- Частота желудочно-кишечных кровотечений у больных ОРИТ достигает 14%
- Желудочно-кишечные кровотечения возникают в течение 8 суток пребывания в ОРИТ (в среднем на 4 сутки)
- Летальность при этом осложнении составляет

*Lewis JD et al. Crit Care Med 2000;28:46-50D.
Krippen, 2002*

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЕННЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Общая летальность по России составляет
10-14%

Основная причина:

Рецидив кровотечения – **15%**

В ранние сроки развивается в **11,2-34%**
случаев

Б.С. Брискин, 1991 г., И.И. Затевахин, 1990 г., А.А. Щеголев 2005 г.

Послеоперационная летальность – **40-60%**.

У пациентов пожилого и старческого возраста
достигает **60-70%**

Гостищев В. К., 2005 г.

СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА

Железы слизистой желудка вырабатывают 2-3 литра желудочного сока в сутки.

Компоненты желудочного сока:

*Соляная кислота (рН 0,8-1,5) – до 1,5 л
вырабатывается обкладочными клетками.*

*Пепсиноген – вырабатывается главными
клетками.*

Электролиты:

катионы Na^+ , K^+ , Mg^+ , ионы H^+ , Cl^+ .

Бикарбонаты

Гормоны

Содержание H^+ в желудочном соке –
150 ммоль/л,
в плазме – 0,00004 ммоль/л.

Градиент концентрации H^+ по обе стороны
обкладочных клеток составляет 1:1000 000.

В создании градиента концентрации H^+
активное участие принимает
 K^+ -зависимая АТФаза.

Катализирует процесс транспорта протонов
из обкладочных клеток
фермент H^+ - K^+ -АТФаза

(протонная помпа или протонный насос).

ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОТ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ПЕПСИНА

- *Желудочная слизь* – способствует формированию бикарбонатной выстилки. При неблагоприятных условиях разрушается в течение нескольких минут.
- *Регенераторный потенциал эпителия.*
- *Адекватный кровоток* в слизистой оболочке желудка – обеспечивает быстрое вымывание избытка водородных ионов, диффундирующих в клетки слизистой.

КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

- Язвенная болезнь
- Эрозивный гастродуоденит
- Гастро- и дуоденопатии, обусловленные приемом НПВС
- Стресс-язвы
- Синдром короткой тонкой кишки
- Неязвенная диспепсия
- Карциноидный синдром
- Гиперпаратиреозидизм
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- Хронический и острый панкреатит

Суточный ритм интрагастральной кислотности у больных с кислотозависимыми заболеваниями

- Минимальная интрагастральная кислотность в ранние утренние часы (6-8 час)
- Максимальный уровень интрагастральной кислотности в ночные часы (с 23.00 до 4.00)
- Прием пищи оказывает оцелачивающий эффект у здоровых людей в течение 60 минут, при кислотозависимых заболеваниях – 10-30 минут
- Буферная емкость компонентов пищи:
белки > жиры > углеводы

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПОВРЕЖДЕНИЮ ЖКТ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ










- Централизация кровообращения, приводящая к циркуляторной гипоксии с развитием дефицита свободной энергии (гипоэргоза)
- Интенсификация симпатических влияний, неблагоприятно действующих на кишечную перистальтику
- Парез кишечника, усугубляющий водно-электролитные расстройства

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПОВРЕЖДЕНИЮ ЖКТ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

(продолжение)

- Бактериемия и эндогенная микробная интоксикация вследствие потери кишечной стенкой своих барьерных свойств
- Повышенное выделение в кровь клетками пищеварительной системы биологически активных аминов и цитокинов, которые становятся факторами развития эндотоксикоза

Факторы риска стресс-повреждений желудка

-  Искусственная вентиляция легких > 48 часов
-  Выраженная артериальная гипотензия и шок
-  Сепсис
-  Длительная назогастральная интубация
-  Хроническая почечная недостаточность
-  Лечение глюкокортикоидами
-  Тяжелая черепно-мозговая травма
-  Ожоги > 30% площади поверхности тела
-  Алкоголизм

Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений у больных в критическом состоянии

Фактор	Отношение риска (RR)
ОДН	15,6
Коагулопатия	4,3
Артериальная гипотензия, шок	3,7
Сепсис	2,0
Печеночная недостаточность	1,6
Почечная недостаточность	1,6
Лечение глюкокортикоидами	1,5
Энтеральное питание	1,0

**Повреждение верхнего отдела ЖКТ
при критических состояниях
(синдром острого повреждения
желудка – СОПЖ)**



**75% больных в первые часы
пребывания в ОРИТ**

Синдром острого повреждения желудка (СОПЖ)

СОПЖ – повреждение желудка, возникающее при нарушении механизмов его защиты у больных, находящихся в критическом состоянии



Нарушение эффективности слизистого барьера



Действие желудочной кислоты

Синдром острого повреждения желудка включает

▶ Повреждение целостности слизистой оболочки (стресс-гастрит → стресс-язвы) вследствие:

- Ишемии/реперфузии слизистого слоя
- Продукции кислородных радикалов
- Снижения синтеза простагландинов
- Воспаления, гибели клеток

Синдром острого повреждения желудка включает

(продолжение)

- ▶ Нарушение моторики
- ▶ Отек слизистой оболочки вследствие
 - Гипоальбуминемии
 - Гипопротеинемии

Последствия: угнетение абсорбции аминокислот, белков и лекарственных средств

Синдром острого повреждения желудка (СОПЖ)

- ✓ Нарушение моторики
 - Гастростаз у 50-80 % больных

Цитокиногенез
Продукция киназ
Энтеронейронарушения

Эндотоксин
Стресс-
гормоны

Ишемия

Лекарственные
средства (наркотики,
малые дозы
допамина)

Фармакотерапия часто мало
эффективна

СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

I тип – поверхностные эрозии
диффузной распространенности

низкий риск кровотечений

II тип – локализованные глубокие язвы

высокий риск кровотечения

Этиология и патогенетические факторы развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки

Частые причины развития язв и язвенных кровотечений

- **Helicobacter pylori**

Патогенез:

- нарушение защитных свойств слизистой оболочки (бактериальные токсины, воспаление);
- гиперсекреция соляной кислоты (ацидопептическая агрессия)

Частота кровотечений 15%

(продолжение)

• Прием НПВП

Патогенез:

- нарушение защитных свойств слизистой оболочки (дефицит простагландинов)
- ацидопептическая агрессия

Частота кровотечений до 50%

(продолжение)

- **Тяжелые стрессовые ситуации**

Патогенез:

- нарушение защитных свойств слизистой оболочки (нарушение кровотока, повреждающий эффект провоспалительных цитокинов)
- ацидопептическая агрессия, даже при нормальной и сниженной секреции HCL

Частота кровотечений 30 – 70%

Редкие причины развития язв

- **Заболевания, сопровождающиеся повышением сывороточного гастрина**

- синдром Золлингера – Эллисона
- множественная эндокринная неоплазия
- резекция тонкой кишки

- **Заболевания, сопровождающиеся повышением сывороточного гистамина**

- системный мастоцитоз
- базофильная лейкемия
- гиперплазия тучных клеток/базофилов

(продолжение)

- вирусные и другие инфекции
- болезнь Крона
- нарушение абдоминального кровотока
- генетические нарушения (амилоидоз III типа, порфирия и др.)

*Спорные (недоказанные) причины
развития язв*

- прием кортикостероидов
- идиопатические

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

- } Соляная кислота и пепсин препятствуют заживлению язвы.
- } Соляная кислота и пепсин при развившемся кровотечении ингибируют тромбообразование и вызывают лизис уже образовавшихся тромбов.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

} Скрытое кровотечение

} Явное кровотечение

} Клинически-значимое кровотечение

Классификация язвенных кровотечений по Forreest

- **F-I-A** – струйное (артериальное) кровотечение из язвы
- **F-I-B** – капельное (венозное) кровотечение из язвы
- **F-II-A** – тромбированные сосуды в дне язвы
- **F-II-B** – сгусток крови, закрывающий язву
- **F-II-C** – язва без признаков кровотечения

□ F-III

Оценка тяжести кровопотери при гастродуоденальном кровотечении

(В. К. Гостищев, М. А. Евсеев, 2005 г.)

Тяжесть кровопотери	Дефицит ОЦК(%)	Клинические проявления	Лаборат. данные
I степень	$\leq 15\%$	Ортостатическая тахикардия или отсутствие симптомов	Hb > 100 г/л Ht 40-45%
II степень	15-25%	Ортостатическая гипотензия (снижение АД > 15 мм Hg), тахикардия (повыш. ЧСС > 20 в мин)	Hb 80-100 г/л Ht 30-40%
III степень	25-35%	Артер. гипотензия ($80 < \text{АД}_{\text{сист.}} < 100$), тахипное ($30 > \text{ЧДД} > 25$ в мин), периф. дисциркуляция, диурез < 20 мл/час, ортостатический коллапс	Hb > 60-80 г/л Ht 20-30%
IV степень	> 35%	$\text{АД}_{\text{сист.}} < 80$, тахикардия (ЧСС > 120 в мин), тахипное (ЧДД > 30 в мин), периф. дисциркуляция, анурия, нарушение сознания	Hb < 60 г/л Ht < 20%

Основные принципы профилактики кровотечений из ЖКТ

- **Оперативное вмешательство**

- Высокий риск
- Высокая летальность
- Увеличение сроков лечения

- **Эндоскопические методы**

- Современный стандарт
- Низкая эффективность при диффузных кровотечениях и кровотечениях из крупных сосудов
- Требуется наличия оборудования и высокой квалификации эндоскописта

Основные принципы профилактики кровотечений из ЖКТ

(продолжение)

- **Консервативная терапия**

- Достижение устойчивого гемостаза путем подавления факторов агрессии, способствующих лизису тромба
- Коррекция гемодинамических нарушений

Выраженное и продолжительное подавление желудочной секреции обеспечивает значимое снижение частоты рецидивов кровотечений.

Основное направление профилактики и лечения СОПЖ



поддержание рН выше 6,0)



антисекреторная терапия

усиление локальной
агрегации
тромбоцитов и
свертывания

предотвращение
лизиса
локальных
свертков крови

заживление
слизистой

Внутрижелудочный рН и гемостаз

Значение рН	Агрегация тромбоцитов (%)
5,9	20
6,8	40-50
7,4	90

Процесс гемокоагуляции происходит только при значениях рН выше 6



Для агрегации тромбоцитов, полной и быстрой остановки кровотечения необходимым условием является уровень внутрижелудочного $pH > 6$

Angel Lanos; Aurelio Mortol. J. Clin. Gastroenterology 1995; 21(2):103-6

Пути предотвращения повреждающего действия кислоты на слизистую желудка

После остановки язвенного кровотечения основной целью терапии пептических язв является снижение факторов агрессии

- Нейтрализация кислоты
- Повышение защитных свойств слизистой оболочки желудка
- Защита слизистой желудка от действия кислоты
- Уменьшение секреции желудочной кислоты, пепсина

Для профилактики стресс-язв у больных в ОРИТ могут быть использованы

- Антацидные средства и гастропротекторы
- Антагонисты H_2 -рецепторов
- Ингибиторы протонной помпы

ПРОФИЛАКТИКА СТРЕСС-ЯЗВ

✓ Антациды и гастропротекторы

- Антациды – образуют углекислоту → растяжение желудка, повышение в нем давления → опасность регургитации и аспирации
- Гастропротектор сукральфат (вентер) → в кислой среде полимеризуется, образует гель на 6 часов; стимулирует синтез простагландинов, что повышает устойчивость слизистой к действию соляной кислоты

ПРОФИЛАКТИКА СТРЕСС-ЯЗВ

✓ Подавление продукции кислоты в желудке (H_2 -блокаторы)



- Эффект тахифилаксии (усталость H_2 -рецепторов) → толерантность → необходимость увеличения дозы для поддержания рН
- Действие на H_2 -рецепторы в ЦНС → беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы

✓ Подавление продукции кислоты в желудке (H₂-блокаторы) (продолжение)

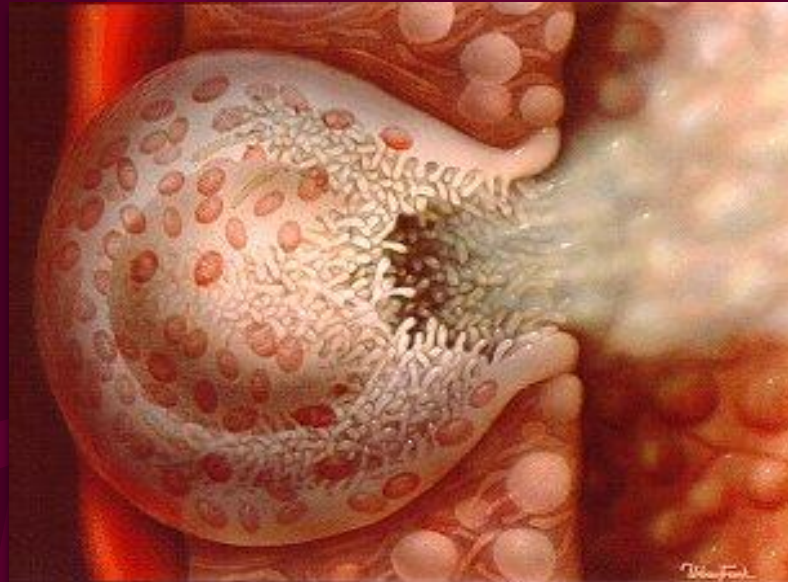
- Отрицательный инотропный и хронотропный эффект → экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада
- Тромбоцитопения
- H₂-блокаторы не могут поддерживать pH ≥ 6 дольше суток, а большинство рецидивов происходит на 2-4 сутки

Bihui Z. et al., 2001; Kpinnen D., 2002

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

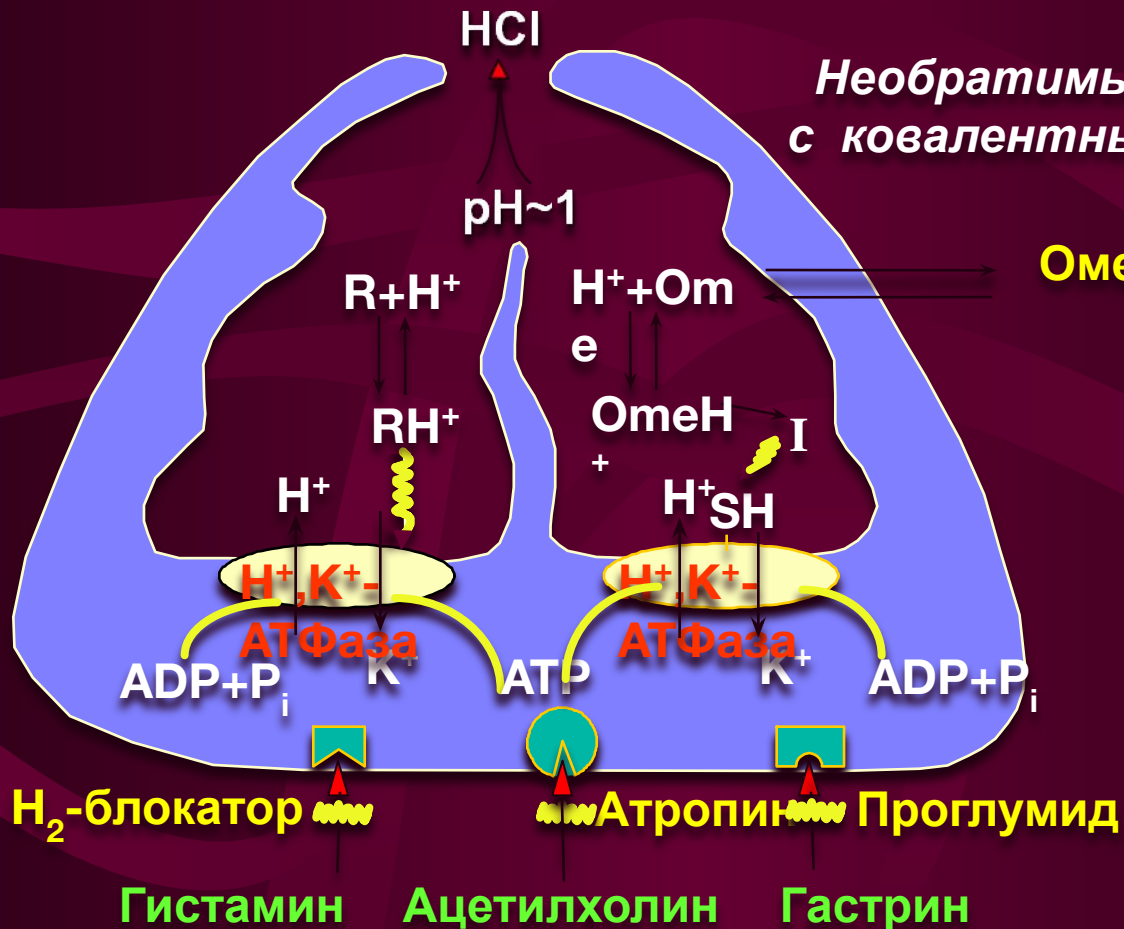
ИПП в кислой среде париетальных клеток через 2-4 минуты необратимо блокируют работу непосредственно протонной помпы (блокада H^+ - K^+ -АТФазы)

ИПП превосходят другие антисекреторные препараты – снижают общий объем желудочной секреции, угнетают выделение пепсина



Механизм действия ингибиторов $H^+ - K^+ - АТФазы$

ОБКЛАДОЧНАЯ КЛЕТКА



ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

- ИПП легко проникают в париетальную клетку
- В кислой среде париетальных клеток, при низких значениях pH, препараты через 2-4 минуты активизируются, связываются с одной или двумя из аминокислот протонной помпы и полностью блокируют работу непосредственно протонной помпы (блокада H^+ - K^+ -АТФазы) и тем самым необратимо блокируют продукцию соляной кислоты на определенный период времени

Роль ИПП в профилактике повторных кровотечений

ИПП, благодаря подавлению секреции соляной кислоты желудка, уменьшают агрессивное воздействие соляной кислоты, которое препятствует формированию тромба и стимулирует его лизирование, что обеспечивает более эффективную профилактику рецидивов язвенных кровотечений по сравнению с любыми блокаторами H_2 -рецепторов гистамина

Внутривенные ингибиторы протонной помпы при лечении язвенной болезни обеспечивает:

- Снижение продолжительности и тяжести кровотечений
- Снижение числа повторных эндоскопических манипуляций
- Снижение частоты хирургических вмешательств
- Уменьшение объема кровопотери и длительности кровотечения
- Снижение частоты рецидивов кровотечений и гемотрансфузий
- Снижение летальности

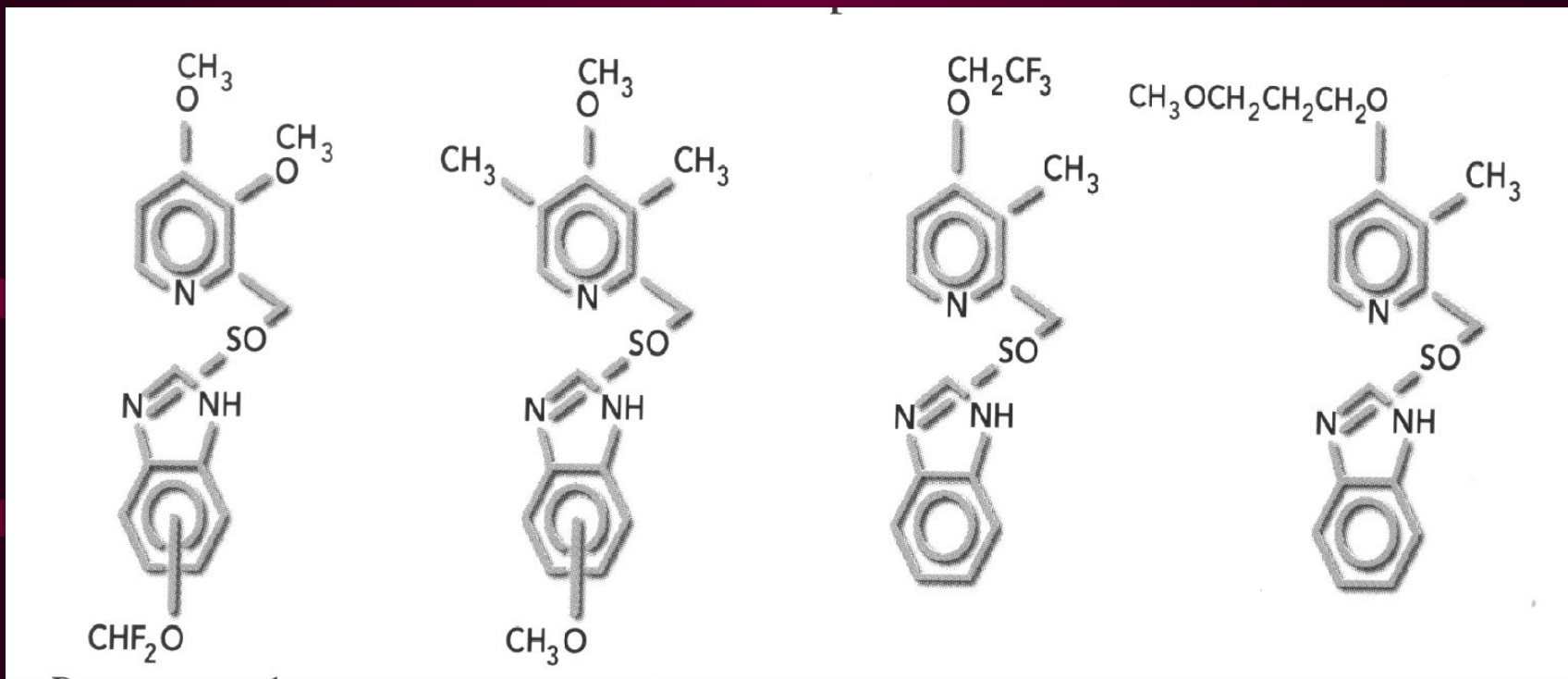
ЛЕЧЕНИЕ ПЕПТИЧЕСКИХ ЯЗВ

- Основным препаратом является **ингибитор протонной помпы**. Чрезвычайно важно продолжить терапию тем же препаратом, который использовался для купирования или профилактики желудочного кровотечения
- В терапии пептических язв, а тем более язвенных кровотечений, **блокаторы H_2 -рецепторов гистамина не используются**

Ингибиторы протонной помпы

1-е поколение

2-е поколение



Омепразол
«Омес»

Лансопразол

Пантопразол

«Контролок»

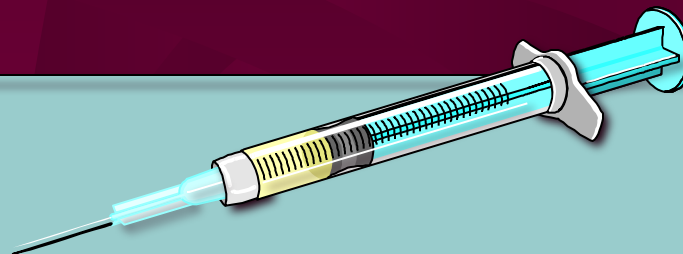
Рабепразол

«Париет»

- Первым представителем фармакологического класса – **ингибиторы протонной помпы** – был **омепразол**.
- Он был синтезирован в 1979 г. компанией Astra (с 1999 – AstraZeneca) и официально рекомендован для клинического применения в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ОМЕПРАЗОЛА (ЛОСЕКА)

80 мг в/в болюсно



ОМЕПРАЗОЛ (ЛОСЕК)

Вводится в физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы внутривенно в течение 20-30 минут каждые 6 часов или в виде постоянной инфузии со скоростью 8 мг/час.

Используется в течение всего периода риска, но не менее 3 дней.

Положительные свойства Омепразола (Лосека)

- Лосек обеспечивает более эффективную профилактику рецидивов язвенных кровотечений по сравнению с любыми блокаторами H_2 -рецепторов гистамина

Антисекреторная терапия при острых гастродуоденальных кровотечениях

- Наибольшей клинической эффективностью обладает продленная инфузия **в/в ИПП** и **комбинация в/в ИПП с октреотидом**
- Меньшей эффективностью обладает **комбинация фамотидина и октреотида**
- Наименьшая эффективность отмечена у пирензепина и фамотидина

Особенности фармакодинамики H₂-блокаторов и ИПП



Сравнительная эффективность Лосека и Фамотидина при в/в введении

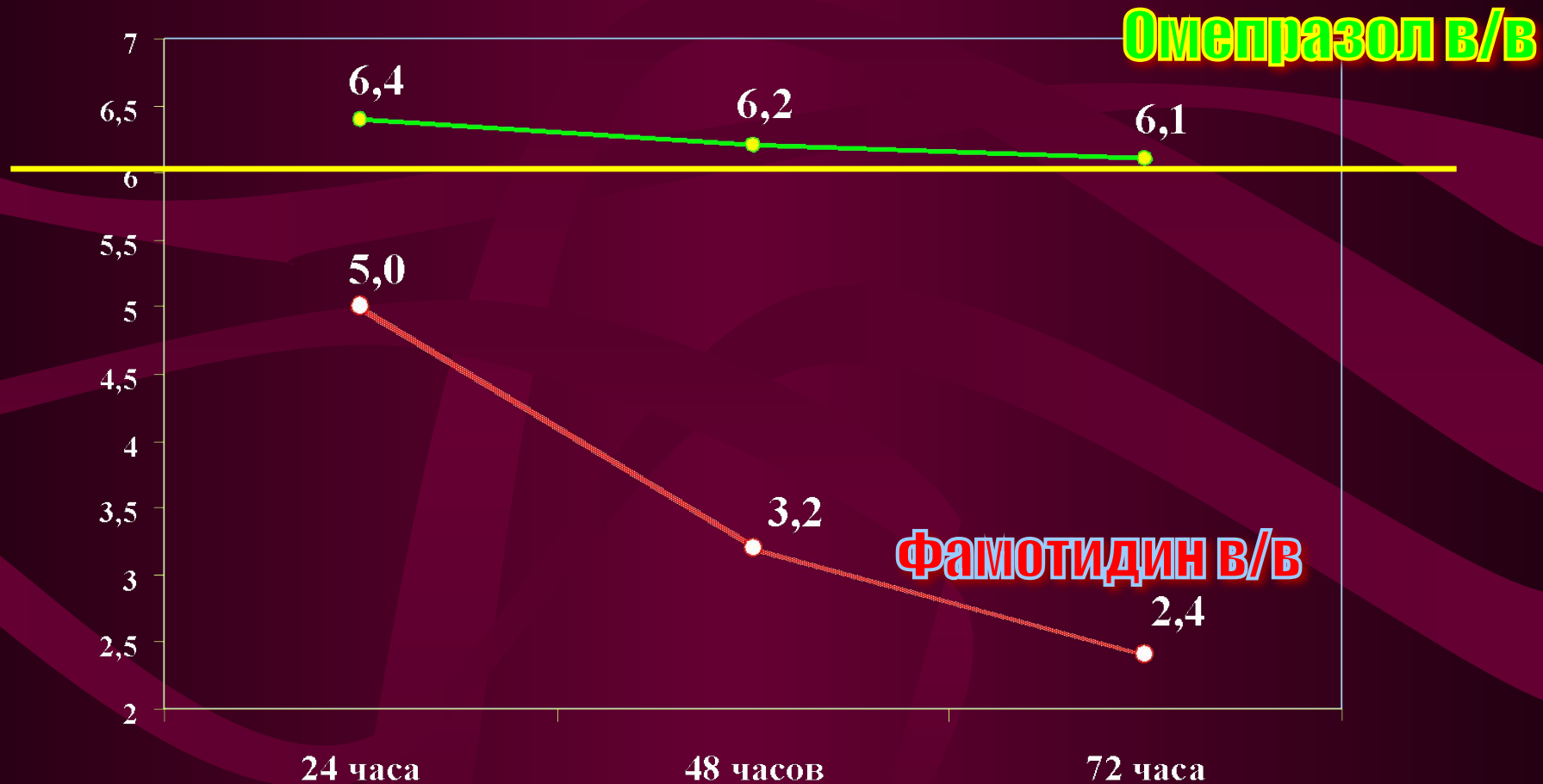
	Лосек	Фамотидин
Способ введения и доза	40 мг каждые 12 час (2 фл. в сут)	40 мг каждые 12 час (4 фл. в сут)
Среднесуточное рН в первые сутки	6,42	4,31
% времени с рН >6	77,5	38,04
Развитие резистентности при повторном введении	Нет	Да
Требуется ли повышение дозы при повторном введении	Нет	Да

Стабильность поддержания рН при в/в инфузии омепразола (лосека)

Омепразол в/в – 80 мг болюсно + 4 мг/ч

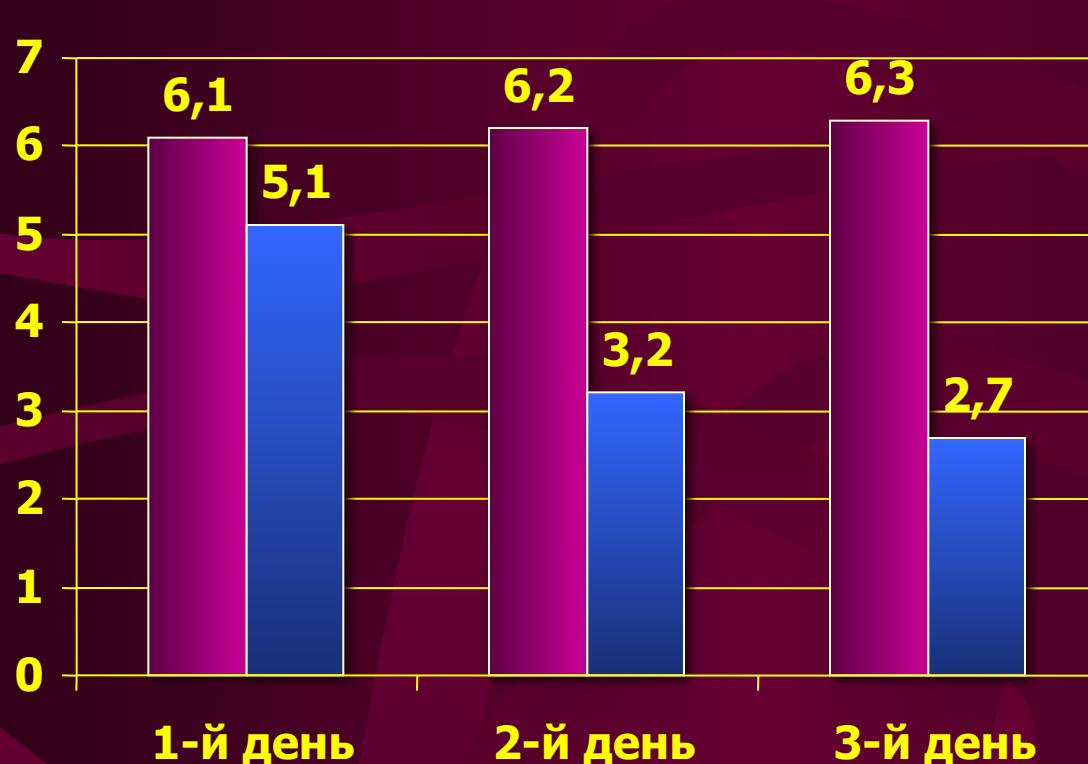
Фамотидин в/в – 50 мг болюсно + 0,25 мг/кг/ч

(n=61)



Внутрижелудочный pH на фоне лечения омепразолом или H₂-блокаторами

pH



$p < 0,0$

1

■ Омепразол

80 мг струйно,
затем 8 мг/час

■ Ранитидин

50 мг струйно,
затем 0,25
мг/час

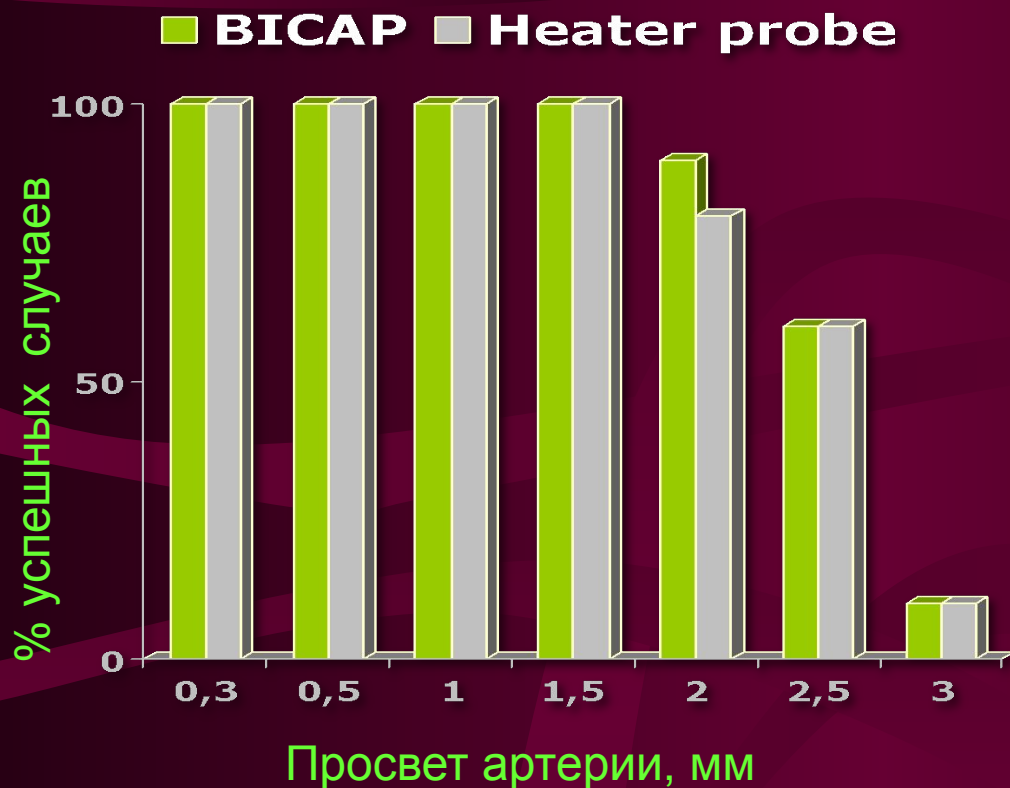
Эффективность антисекреторной терапии

Стабилизация гемостаза, % (n=126)



В. К, Гостищев, М. А. Евсеев с соавт., 2004

Предел возможностей эндоскопии

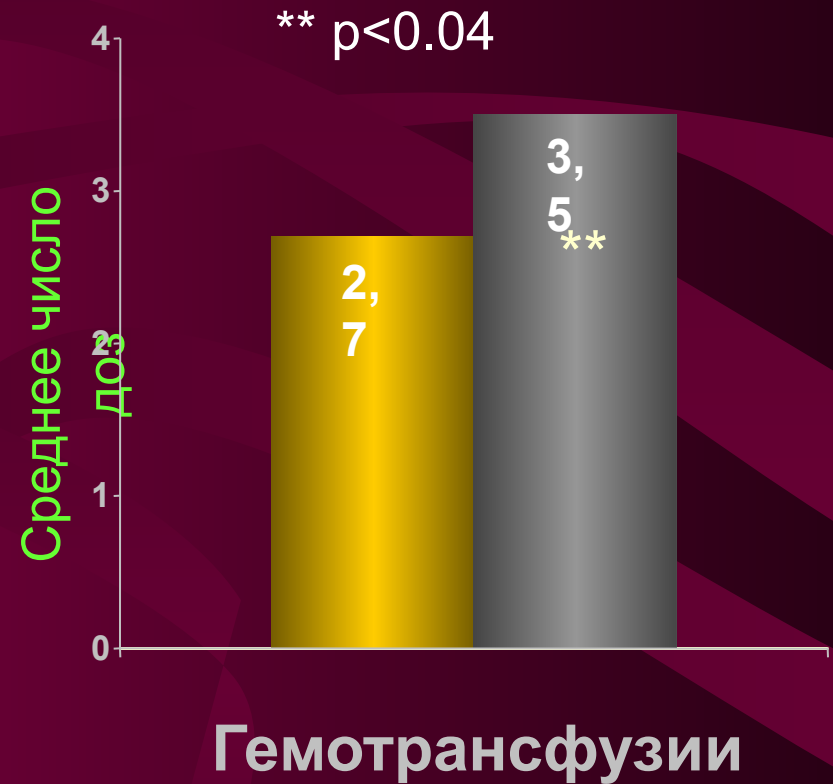
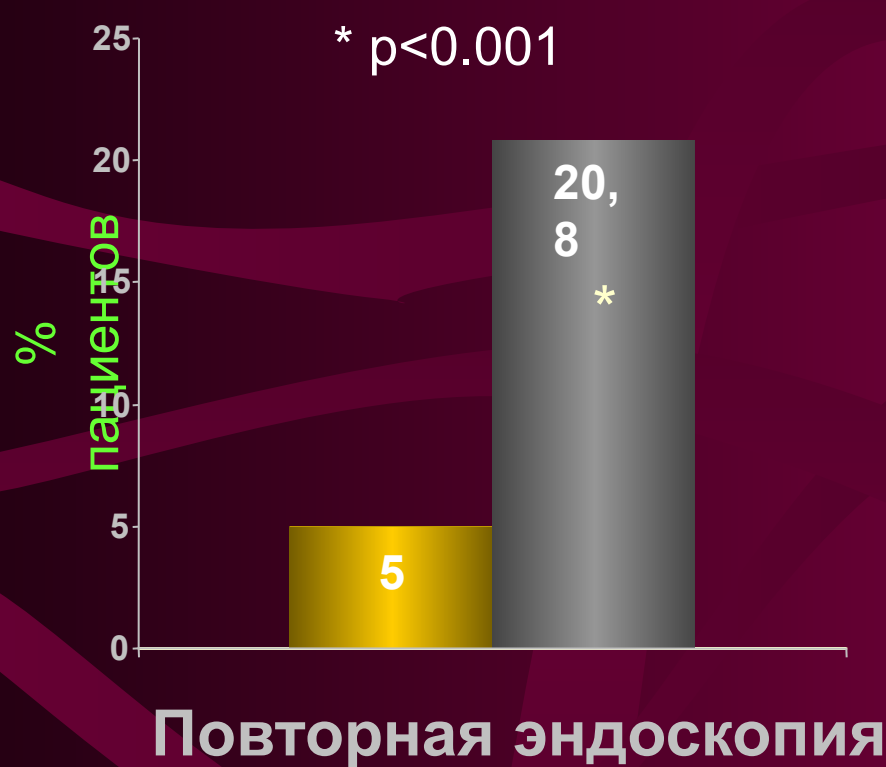


Надежная остановка кровотечения из сосуда диаметром более 3 мм только эндоскопическими методами практически невозможна

Лосек позволяет существенно снизить риск рецидивов кровотечений после эндоскопического гемостаза



Лосек значительно снижает потребность в повторном эндоскопическом гемостазе и заместительных гемотрансфузиях



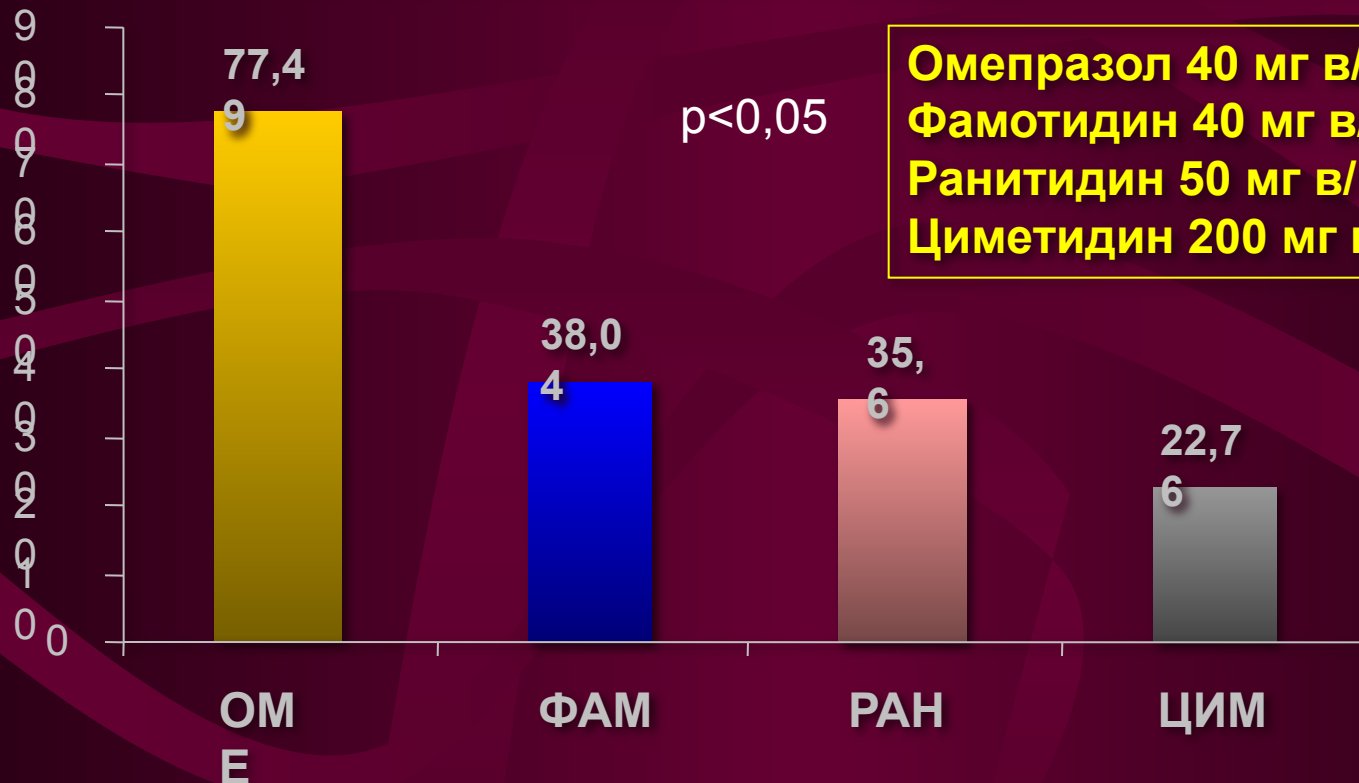
Лосек в/в значительно снижает необходимость в оперативном вмешательстве и смертность



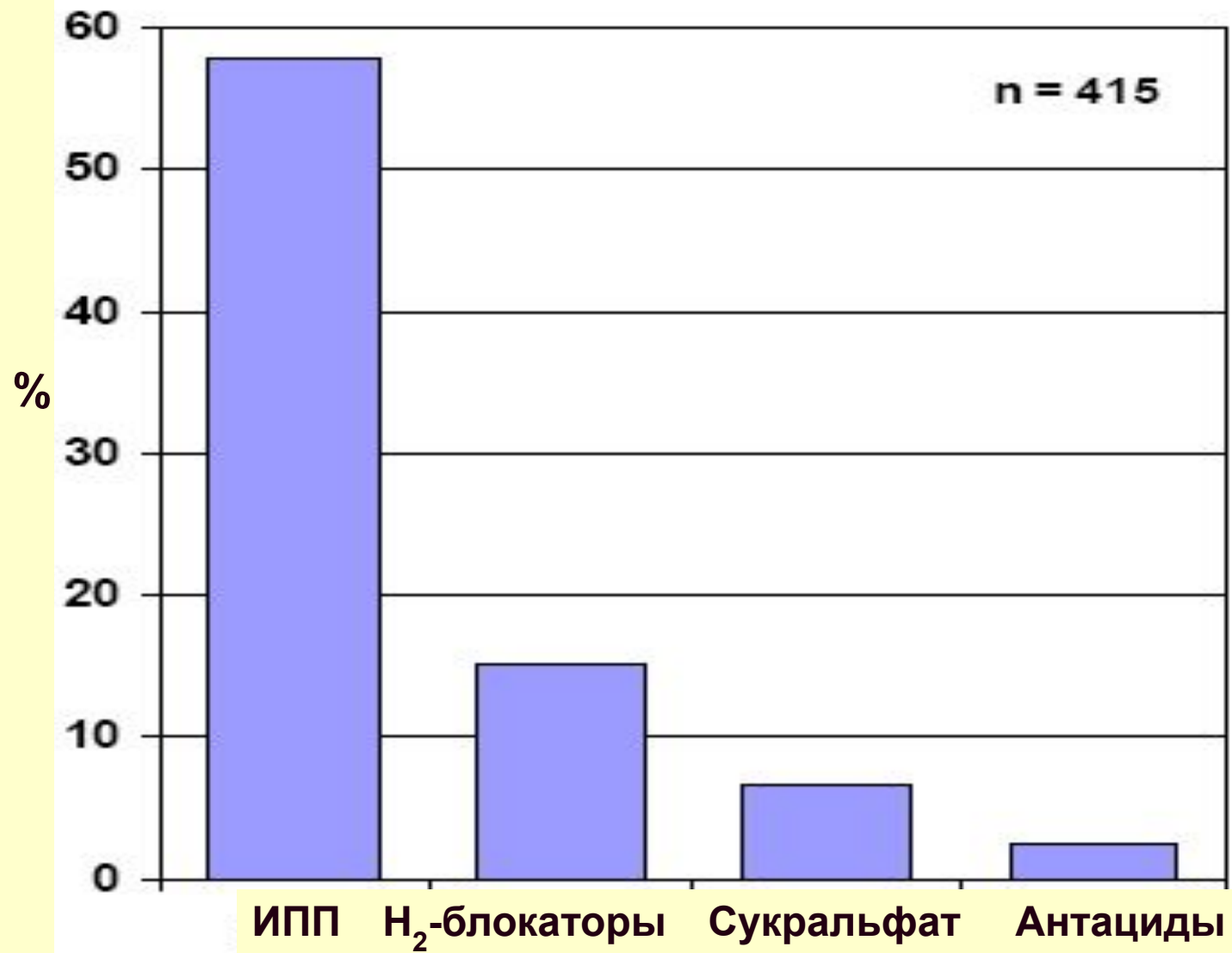
- Эндоскопия+омепразол в/в
- Эндоскопия+плацебо

Лосек создает необходимые условия для остановки внутрижелудочных кровотечений и профилактики их рецидивов

Процент времени в течение суток с $\text{pH} > 6$



Омепразол 40 мг в/в каждые 12 ч
Фамотидин 40 мг в/в каждые 12 ч
Ранитидин 50 мг в/в каждые 8 ч
Циметидин 200 мг в/в каждые 6 ч



Schmitz G. et al (SepNet, Germany). Stress ulcer prophylaxis in septic patients in Germany, 2005

КОНТРОЛОК

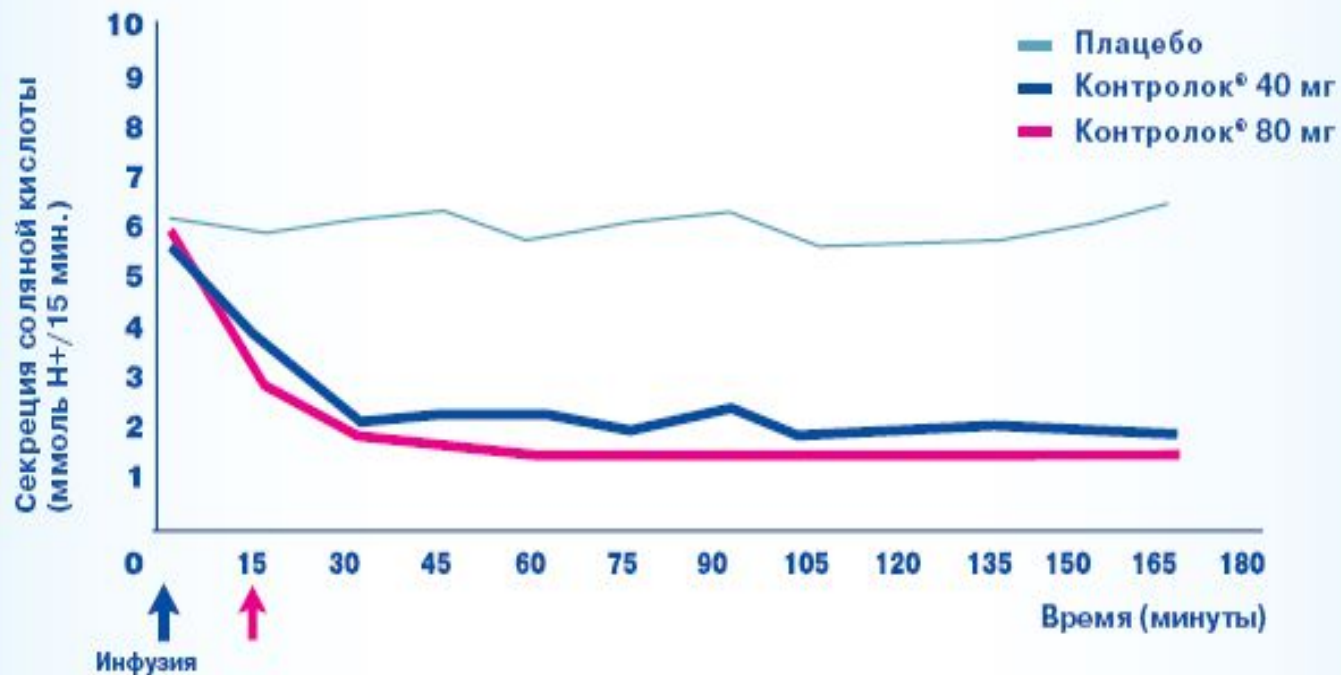
- Начиная с первой дозы обладает высокой биодоступностью (77 %).
Употребление пищи не влияет на биодоступность
- В/в доза эквивалентна (равноценна) пероральной дозе
- Быстрое наступление контроля уровня кислотности (через 15 мин после болюсного введения 80 мг)
- Длительно подавляет образование соляной кислоты, что дает возможность добиться снижения ее секреции на протяжении суток



КОНТРОЛОК

- Предсказуемая взаимосвязь между уровнем рН и дозировкой
- Пантопразол 80 мг + 8 мг/час = оптимальный контроль рН
- Возможность агрессивной терапии – увеличение дозы до 160 мг в сутки
- Обладает постоянной линейной предсказуемой фармакокинетикой
- Наименьшее взаимодействие с системой цитохром Р450, наименьший потенциал лекарственного взаимодействия

Контролок® быстро и эффективно подавляет секрецию соляной кислоты¹



- Начало действия – через 15 минут после внутривенного введения
- Подавляет секрецию соляной кислоты на 86% через 60 минут после внутривенного введения 80 мг

Лечение пептических язв, осложненных кровотечением

Отделение интенсивной терапии

1. Эндоскопическая остановка кровотечения
2. Парентеральное введение ингибиторов протонной помпы: **Контролок 40 мг каждые 12 часов не менее 3 суток**
3. Мероприятия по коррекции гемодинамических нарушений

После остановки кровотечения и стабилизации гемодинамики продолжение терапии в профильном отделении

Схема назначения Контролока

1 флакон содержит 40 мг пантопразола:
порошок развести в 10 мл физ. р-ра
(вводить в/в струйно или в/в капельно
в 100 мл физ. р-ра или 5–10% р-ра
глюкозы)



Болюсно
(40–80 мг в течении
2–15 минут)



Инфузионно
(40–160 мг в сутки —
в зависимости от
клинической ситуации)

Таблетки: 20–160 мг в сутки
в 1 или 2 приёма
(в зависимости от клинической ситуации)

Пациенты с нарушением функции почек



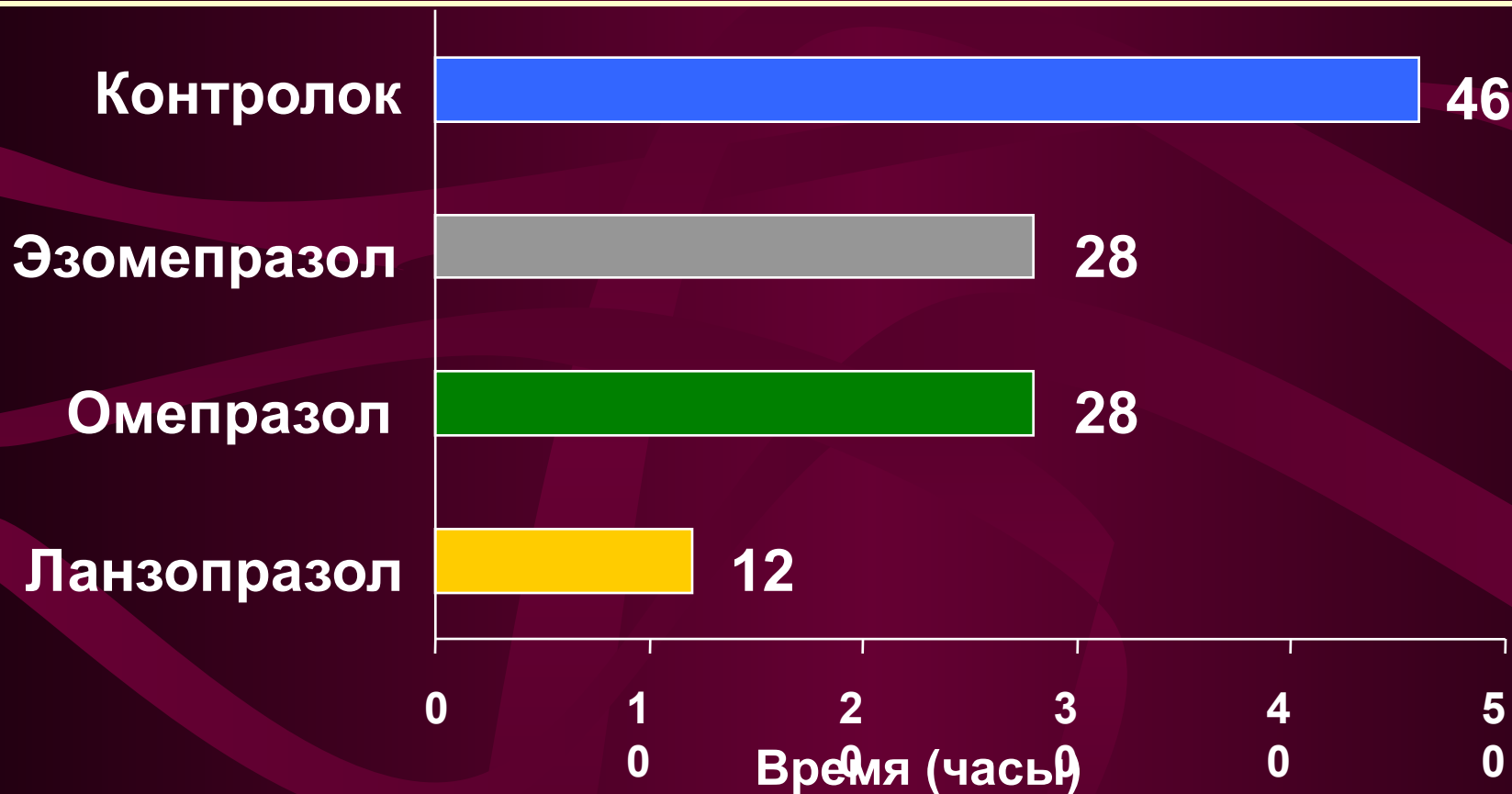
Пациентам с нарушением функции почек (включая пациентов, находящихся на гемодиализе) в снижении дозы нет необходимости. Не кумулирует. Суточная доза не должна превышать 40 мг.



Исключение – комбинированная терапия при эрадикации *H.pylori* (40 мг 2 раза в сутки в течение 1 недели).

Пантопразол (Контролок)

Обладает наиболее длительным полупериодом угнетения секреции соляной кислоты



Контролок vs ранитидин в предотвращении повторных желудочно-кишечных кровотечений



Пантопразол - 80 мг в/в болюсно, затем 8 мг/час в виде инфузии
Ранитидин - 50 мг в/в болюсно, затем 13.3 мг/час в виде инфузии
для профилактики повторного кровотечения.

Критерии оценки эффективности антисекреторной терапии

- Отсутствие рецидива геморрагии
- Состояние стабильного гемостаза
- ~ Имеется обратная зависимость между интенсивностью кровотечения и эффективностью антисекреторной терапии.
- ~ При кровотечениях класса Forest Ia, Ib возрастает число пациентов с нестабильным гемостазом.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗ

В ситуации, когда:

- Кровопотеря не превышает 1500 мл
- Нет картины геморрагического шока

Ингибиторы протеаз – контрикал 100 000 - 200 000 ЕД, гордокс до 500 000 ЕД.

В ситуации, когда:

- Кровопотеря превышает 1500 мл
- Геморрагический шок

Ингибиторы протеаз – контрикал 300 000 - 400 000 ЕД, гордокс до 1 000 000 ЕД.

Показания к применению Октреотида при острых гастродуоденальных кровотечениях

- Остановка продолжающегося кровотечения
- Предоперационная подготовка
- Профилактика рецидива геморрагии

Сандостатин купирует кровотечение из верхних отделов ЖКТ

Доза: 100 мкг в/в струйно
в 10 мл физиологического раствора,
далее 25 (до 50) мкг/час в/в капельно
(250-500 мкг в 100 мл физиологического
раствора, 10 мл/час) непрерывная инфузия.
Оценить эффект в течение первых 48 час.
Продолжительность до 5 суток.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ОКТРЕОТИДА

Профилактика рецидивов кровотечений:
100 мкг п/к – 3 раза в сутки
в течение 5 суток

**БЛАГОДАРЮ
ЗА
ВНИМАНИЕ**