

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.М.Щербенков

После выделения в 1823 г. соляной кислоты как основного компонента желудочного сока идет непрерывный поиск возможности ее нейтрализации и подавления образования для терапии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Первыми практическими врачами были использованы антациды, в последующем - неселективные и селективные холинолитики. В результате успешного направленного поиска антагонистов гистаминовых рецепторов на базе «утяжеления» молекулы гистамина в 70-е годы был синтезирован первый H₂-блокатор рецепторов гистамина - циметидин, а его изобретатель удостоен Нобелевской премии.

И хотя многолетний опыт показал, что это сравнительно малотоксичные и безопасные лекарственные средства, «синдром рикошета» и далеко не полная блокада желудочной секреции заставили продолжить поиски новых антисекреторных препаратов. И только благодаря внедрению сравнительно нового класса лекарственных средств, непосредственно блокирующих H⁺, K⁺-АТФазу - протонную помпу париетальной клетки, была реализована возможность наиболее мощного антисекреторного эффекта при лечении кислотозависимых заболеваний.

Эти препараты вошли в арсенал врача относительно недавно: первый ингибитор протонной помпы (ИПП) омепразол появился в 1988 г., затем были созданы лансопразол, пантопразол и рабепразол. Последней разработкой стал эзомепразол (2000 г.) - ИПП, являющийся продуктом технологии стереоселективного синтеза и представляющий собой оптический моноизомер. ИПП являются производными бензимидазола. Они отличаются друг от друга структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. Механизм действия различных представителей этого класса одинаков, различия относятся в основном к фармакокинетике и фармакодинамике.

Механизм действия ИПП

Процесс секреции соляной кислоты париетальными клетками основан на трансмембранном переносе протонов и непосредственно осуществляется специфическим протонным насосом - H⁺,K⁺-зависимой АТФазой. При активизации молекулы этого фермента встраиваются в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки и за счет энергии АТФ переносят ионы водорода из клетки в просвет железы, обменивая их на ионы калия из внеклеточного пространства. Из цитозоля париетальной клетки (благодаря градиенту концентраций K⁺) выходят хлорид-ионы (Cl⁻), в результате чего в просвете секреторного канальца обкладочной клетки появляется соляная кислота. Благодаря функционированию H⁺,K⁺- АТФазы создается существенный концентрационный градиент ионов водорода и устанавливается значительная разница рН между цитозолем париетальной клетки (рН 7,4) и просветом секреторного канальца (рН~1).

При нейтральном рН ИПП представляют собой стабильные липофильные слабые основания, фармакологически неактивные. Являясь слабыми основаниями, ИПП легко проникают из плазмы крови в кислую среду секреторного канальца париетальной клетки в непосредственной близости к молекуле-мишени. Там бензимидазолы претерпевают ряд изменений: происходит их протонирование и превращение в тетрациклический сульфенамид. Таким образом, из предшественника (пролекарство) они переходят в свою функциональную форму. Для активации бензимидазолов важны кислые значения рН, которые должны быть ниже рK_a для азота пиридинового кольца.

Упомянутые выше различия в структуре ИПП, касающиеся, главным образом, радикалов на пиридиновом кольце, определяют особые свойства отдельных представителей этого класса. Так, например, рабепразол за счет наиболее выигрышных значений pK_a может превращаться в активную форму в более широком диапазоне pH, чем омепразол, лансопразол; он переходит в сульфенамид быстрее, чем другие ингибиторы протонного насоса, что обуславливает быструю блокаду H^+,K^+ -АТФазы. Благодаря значению pK_a накопление рабепразола в париетальной клетке десятикратно превосходит накопление других ИПП.

Следует, правда, отметить, что клинического выигрыша это свойство не дает: концентрация ИПП в секреторных канальцах париетальной клетки в 1000 раз превосходит их концентрацию в крови; кроме того, значения pH в секреторных канальцах благоприятствуют быстрой активации этих препаратов.

Тетрациклический сульфенамид заряжен, поэтому не способен проникать через мембраны и не покидает кислого компартмента внутри секреторных канальцев париетальной клетки. В этой форме ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H^+, K^+ -АТФазы, что блокирует конформационные переходы фермента, и он оказывается «выключенным из работы». Ингибирование H^+,K^+ -АТФазы замещенными бензимидазолами необратимо. Чтобы париетальная клетка вновь начала секрецию кислоты, необходим синтез новых протонных помп, свободных от связи с ингибитором.

Продолжительность лекарственного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп. Известно, что половина молекул H^+,K^+ -АТФазы обновляется у человека за 30-48 ч, что и обуславливает длительное подавление кислотной продукции. При первом приеме ИПП антисекреторный эффект не бывает максимальным, так как не все молекулы H^+,K^+ -АТФазы активированы (встроены в секреторную мембрану) и частично могут находиться в цитозоле. Когда эти молекулы, а также вновь синтезированные помпы появляются на мембране, они вступают во взаимодействие с последующими дозами препарата, и его антисекреторный эффект реализуется полностью.

Исходя из механизма действия, антисекреторная эффективность ИПП определяется: 1) состоянием H^+,K^+ -АТФазы (количество активных помп, скорость их обновления) и 2) площадью под кривой, описывающей зависимость концентрации препарата в крови от времени (AUC - area under curve), - функцией биодоступности и дозы.

Фармакокинетика ИПП Абсорбция и распределение

После приема внутрь всасывания ИПП происходит в тонкой кишке (препараты энтеросолюбильны) и препарат попадает в кровоток. Он транспортируется к месту действия - париетальной клетке слизистой оболочки желудка - и путем диффузии накапливается в просвете секреторных канальцев. Там происходит переход в активную форму - сульфенамид, благодаря чему становится возможным связывание с тиоловыми группами цистеина в составе протонной помпы и блокирование этого фермента. ИПП распределяются главным образом внеклеточно и имеют небольшой объем распределения. Принципиальным свойством этого класса лекарственных препаратов является избирательное накопление в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки. Заряженные (протонированные) формы замещенных бензимидазолов проникают через биологические мембраны хуже, чем незаряженные, поэтому они концентрируются там, где $pH < pK$.

Биодоступность, метаболизм и элиминация

После всасывания в тонкой кишке любой ИПП попадает в печень, где совершается так называемый метаболизм «первого прохождения». Метаболизм любого ИПП осуществляется двумя изоферментами системы цитохрома P-450 - CYP2C19 и CYP3A4. Образующиеся метаболиты неактивны. Так, омепразол под действием CYP2C19 превращается в гидроксидомепразол, а под действием CYP3A4 - в сульфон. Затем гидроксидомепразол под действием CYP3A4, а сульфон под действием CYP2C19 превращаются в омепразол гидроксисульфон. Метаболиты выводятся почками и с калом (в соотношении 80:20 соответственно). Различия в фармакокинетике ИПП обусловлены особенностями их взаимодействия с системой цитохрома P-450.

Из-за возможности мутации гена, кодирующего CYP2C19, в человеческой популяции существуют три группы людей с разным метаболизмом ИПП: 1) гомозиготы с интенсивным метаболизмом; 2) гетерозиготы (одна мутантная аллель) с промежуточным вариантом метаболизма и 3) гомозиготы (две мутантные аллели) с низкой скоростью метаболизма. Период полувыведения, клиренс, АУС ИПП зависят от полиморфизма гена, кодирующего CYP2C19. Например, период полувыведения в группе людей с интенсивным метаболизмом составляет около 1 ч, у людей с низкой скоростью метаболизма - от 2 до 10 ч. При понижении потенциала печеночной биотрансформации с возрастом или при печеночной недостаточности биодоступность ИПП увеличивается. Кинетика препаратов при нарушении функции почек существенно не меняется.

Антисекреторный эффект ИПП

Однократный прием ИПП обеспечивает дозозависимое подавление желудочной секреции. Исходя из механизма действия при повторном приеме этих препаратов их антисекреторный эффект возрастает в течение 4 дней и стабилизируется на 5-й день.

Поскольку для образования действующей формы ИПП необходима кислая среда активированной париетальной клетки, оптимальная эффективность достигается при приеме препарата за 30 мин до еды. Менее постоянный эффект наблюдается при приеме натошак на ночь или при сочетании с другими антисекреторными препаратами.

Характер первичной фармакологической реакции (необратимое ингибирование H⁺, K⁺-АТФазы) влечет за собой следующие особенности фармакотерапевтического эффекта ИПП:

- Высокая степень антисекреторного воздействия. При достаточной дозе секреция практически полностью подавляется.
- Несоответствие временных характеристик фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Максимальный антисекреторный эффект отмечается тогда, когда препарат в плазме крови уже отсутствует.
- Феномен функциональной кумуляции, т.е. в силу необратимости ингибирования протонной помпы происходит накопление эффекта, а не препарата.
- Восстановление секреторной функции после прекращения приема ИПП в течение 4-5 дней, которые требуются для синтеза фермента.
- Отсутствие после отмены ИПП феномена «рикошета».

В клиническом плане наряду с антисекреторным эффектом чрезвычайно важными свойствами, которые учитываются при выборе ИПП, являются низкий уровень взаимодействия с другими лекарственными средствами и отсутствие кумулятивного эффекта при длительном применении. По этим параметрам выделяется пантопразол, у которого потенциал лекарственных взаимодействий значительно уже, чем у других

представителей группы ИПП. Способность пантопразола взаимодействовать с другими одновременно введенными препаратами очень мала из-за его низкого аффинитета к метаболизирующему изоферменту цитохрома P-450 и проходящей во II фазе реакции конъюгации.

Так, в ряде клинических исследований показано, что пантопразол не взаимодействует с рядом препаратов (антацидные препараты, кофеин, оральные контрацептивы, этанол, глибекламид, левотироксин, метопролол, пироксикам, теофиллин, амоксициллин, кларитромицин, диклофенак, напроксен, диазепам, карбамазепин, дигоксин, нифедипин, варфарин, циклоспорин и др.), что позволяет использовать его в комплексном лечении у больных в критических состояниях, для поддержания жизненных функций которых требуется применение широкого ассортимента лекарственных средств.

- Начиная с первой дозы, пантопразол обладает высокой биодоступностью (77%).

Благодаря высокой биодоступности начиная с первого приема пантопразола быстро оказывает выраженное подавление секреции соляной кислоты. Например, в течение первых 3 суток лечения препаратом пантопразол (40 мг) отмечено более быстрое проявление действия и более выраженное снижение желудочной кислотной секреции, чем при лечении омепразолом (20 мг).

- Пантопразол обладает постоянной линейной предсказуемой фармакокинетикой.

При удвоении дозы ИПП, имеющих нелинейную фармакокинетiku, их концентрация в сыворотке крови будет либо ниже, либо выше ожидаемой, т. е. она непредсказуема. Это может привести к неадекватному контролю секреции кислоты или оказать влияние на безопасность использования препарата.

Применение пантопразола, обладающего линейной фармакокинетикой, дает возможность оптимального лечения, которое соответствует тяжести заболевания и общему состоянию больного.

- Пантопразол длительно подавляет образование соляной кислоты, что дает возможность добиться снижения ее секреции на протяжении суток.

Пантопразол обладает самым длинным полупериодом угнетения секреции соляной кислоты (до 45,9 ч) по сравнению с омепразолом (до 27,5 ч) и лансопразолом (до 12,9 ч). Это обусловлено специфическим связыванием его с расположенным в 822 положении цистеином, который погружен в транспортный домен желудочного кислотного насоса. Связывание именно с этой аминокислотой определяет самое длительное действие пантопразола по сравнению с другими ИПП. Это является важным фактором, поскольку восстановление продукции кислоты полностью зависит от самообновления белков протонного насоса.

- Необходимость в удвоении дозы пантопразола возникает намного реже, по сравнению с другими ИПП, что снижает расходы на приобретение препарата и уменьшает число посещений врача в связи с неэффективностью лечения.

Многолетний клинический опыт показывает, что 40 мг пантопразола является идеальной дозой для лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ. При лечении 20 мг омепразола или 30 мг лансопразола удваивать дозы приходится значительно чаще, чем при использовании пантопразола. Повышение доз ведет к повышению расходов на лечение.

- Пантопразол — это единственный препарат из ИПП, который не включается в известные метаболические пути взаимодействия с другими лекарственными средствами.

По сравнению с другими ИПП пантопразол, благодаря специфичности I и II фаз биотрансформации, в меньшей степени влияет на систему цитохрома P-450.

В частности, он в меньшей степени угнетает систему цитохрома P-450, чем омепразол или лансопразол.

Многие больные наряду с антисекреторными принимают также и другие лекарственные средства. Наиболее серьезными последствиями полипрагмазии являются повышение риска развития побочных реакций и взаимодействие принятых препаратов. Так, при приеме 2 препаратов потенциальный риск их взаимодействия составляет 6 %, а при приеме 5 - 50%.

Для предотвращения этих неблагоприятных последствий (вне зависимости от количества одновременно принимаемых лекарств) предпочтительно принимать препарат, потенциально слабо взаимодействующий с другими медикаментами. Для блокады кислотной продукции препаратами выбора являются ИПП, вводимые парентерально, такие как пантопразол, назначаемый по 40 мг каждые 12 ч. Так как кислотоассоциированные поражения слизистой оболочки желудка возникают в течение 24-48 ч от начала стрессовой ситуации, парентеральное введение ИПП должно начинаться сразу же после поступления больного в отделение интенсивной терапии.

Парентеральное введение ИПП жизненно необходимо больным при невозможности их перорального приема и нарушении всасывания (рвота, диарея), гастроинтестинальном кровотечении, для профилактики кислотно-аспирационного синдрома во время проведения анестезии, а также для проведения дифференциального диагноза при наличии загрудинных болей. По мере стабилизации состояния больного и его перевода на энтеральное питание инъекционное введение ИПП отменяют и назначают их пероральный прием, продолжительность которого и суточную дозу определяют индивидуально.

Применение ИПП в хирургической практике

Одними из актуальнейших проблем современной неотложной хирургии являются профилактика и лечение острых эрозий и язв ЖКТ, а также желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), обусловленных стрессовым повреждением, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Основным методом лечения ЖКК является эндоскопический гемостаз, однако у 15-20% больных он неэффективен. В многочисленных исследованиях и метаанализах, проведенных в последние годы, показано, что исходы лечения ЖКК значительно улучшаются при сочетании эндоскопических методов терапии с фармакологическими. Среди лекарственных средств оптимальные условия для прекращения процессов деструкции в язвенном кратере создают ИПП. Преимущества ИПП перед антисекреторными препаратами других групп обусловлены их фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами и подтверждены результатами клинических исследований и метаанализов.

Патогенетической основой для применения ИПП у больных с язвенными кровотечениями является нарушение тромбообразования в условиях повышенной кислотности. Соляная кислота нарушает формирование тромбов путем ингибирования агрегации тромбоцитов и усиления их дезагрегации, а также ускоряет тромболизис за счет кислотостимулированного пепсинового механизма. Ингибирование секреции кислоты облегчает образование тромбов и угнетает фибринолиз.

Таким образом, быстрое и сильное угнетение продукции соляной кислоты и пепсина является необходимым условием для остановки кровотечения. Более того, для профилактики раннего рецидива критически важно длительное поддержание внутрижелудочного pH на уровне не ниже 6,0. Единственным практически возможным способом достижения этого является постоянная внутривенная инфузия ИПП. Антисекреторные средства других фармакологических групп, включая антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов, не позволяют достичь этой цели.

Стрессовые язвы

Сепсис, шок различной этиологии, обширные операции (особенно связанные с трансплантацией органов), тяжелые ранения, обширная травма или ожоги, синдром полиорганной дисфункции, дыхательная недостаточность и проведение длительной (>48 ч) искусственной вентиляции легких (ИВЛ), коагулопатия являются факторами риска развития стрессовых эрозивноязвенных повреждений ЖКТ (стресс-обусловленное повреждение слизистой оболочки ЖКТ, stress-related mucosal damage, стресс-повреждения слизистой оболочки желудка).

Статистика показывает, что частота стрессовых язв в последние годы увеличивается, что связывается с ростом стрессовых ситуаций, тяжелого травматизма, а также улучшением диагностики и интенсивным лечением больных. Стрессовые язвы чаще всего локализуются в теле желудка, реже в его антральном отделе и луковице ДПК. Обычно острые язвы бывают множественными и их диаметр не превышает 1 см.

Как следствие нарушения микроциркуляции происходят кровоизлияния в слизистую оболочку. Затем в месте кровоизлияния в условиях сниженной защиты слизистой оболочки происходит разрушение ее поверхностного слоя с образованием эрозии. Эрозия постепенно углубляется и, достигая мышечного слоя желудка или ДПК, превращается в язву. Чаще всего такие симптоматические стрессовые язвы образуются на слизистой оболочке дна и тела желудка, реже - в ДПК.

Эрозии и язвы встречаются более чем у 50% пациентов с перечисленными состояниями. К группе «высокого риска» относят больных с черепно-мозговой травмой, тетраплегией, анамнезом язвенной болезни; пациентов, принимающих лекарственные средства с ulcerogennym действием на ЖКТ (НПВП, кортикостероиды). Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка возникают в 75-100% случаев в течение первых суток после поступления больного в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР).

Но не всегда эти язвы диагностируются. Достаточно часто они излечиваются самостоятельно при стабилизации состояния больного и лечении основного заболевания. Опасность стрессовых язв состоит в возможности возникновения опасных для жизни осложнений: массивных кровотечений из язв или перфорации язвы с развитием воспаления брюшины (перитонит).

Предложено много теорий патогенеза стрессовых эрозий и язв; большинство из них отводит главную роль ишемии слизистой оболочки и повреждению стенки желудка соляной кислотой. Наличие гиперхлоргидрии не доказано, но у экспериментальных животных при отсутствии кислоты эрозии не развивались.

В.А.Кубышкин и К.В.Шишин (2005 г.) полагают, что основным патогенетическим механизмом образования эрозивноязвенного поражения является усиление факторов внутрижелудочной агрессии по отношению к факторам защиты. Оценка кислотообразующей функции желудка с помощью внутрижелудочной рН-метрии показала, что в первые 10 дней после операции происходит максимальная стимуляция кислотообразующей функции желудка, при этом ее «пик» приходится на 35-е сутки, т.е. на период наиболее вероятного язвообразования.

При этом наибольшее повышение протеолитической активности регистрируется в области дна - места, наиболее часто подверженного эрозивно-язвенному процессу.

Б.Р.Гельфанд и соавт. (2004 г.) полагают, что наиболее выраженные нарушения микроциркуляции у больных в ряде тяжелых состояний возникают именно в проксимальных отделах пищеварительной трубки вследствие наибольшего содержания в их артериях α -адренорецепторов. В этой связи основными причинами возникновения гастродуоденальных стресс-язв являются локальная ишемия, активация свободнорадикального окисления при недостаточности систем антиоксидантной защиты,

снижение содержания простагландина E1, которые реализуются возникновением очагов типичных ишемических некрозов. Восстановление регионарного кровообращения после длительной гипоперфузии вызывает неокклюзионное нарушение спланхического кровотока, что, приводя к реперфузионному синдрому, еще больше усугубляет повреждение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Симптомы и течение острых язв желудка полиморфны, могут протекать определенное время бессимптомно, маскируясь клиническими проявлениями основного заболевания (инфаркт миокарда, травма, ожоговая болезнь и т.д.), могут наблюдаться боли в животе и диспептические явления неопределенного характера, иногда заболевание протекает с типичной симптоматологией язвенной болезни.

Острые эрозии и язвы также протекают бессимптомно и выявляются, как правило, при возникновении массивного кровотечения (рвота кровью или кофейной гущей, примесь крови в отделяемом по назогастральному зонду, мелена или гематохезия). Характерна редкость болевого синдрома, в то время как развитие ЖКК при стрессовых гастродуоденальных язвах достигает, по данным разных авторов, 80%. У 36% больных со стрессовыми язвенными поражениями наблюдается прободение язвы. Клиническая картина массивного ЖКК, которое сопровождается нестабильной гемодинамикой, анемией, необходимостью в гемотрансфузии, развивается у 3,5% больных, находящихся на длительной ИВЛ. В комплексе интенсивной терапии у таких пациентов используют в первую очередь ИПП и гастропротекторы.

Острые ЖКК как осложнение язвенной болезни желудка и ДПК

Острые ЖКК как осложнение язвенной болезни желудка и ДПК составляют 20-60% от всех кровотечений из верхних отделов ЖКТ, летальность при этом достигает 6-14%. Эндоскопическое исследование с проведением гемостаза является стандартом лечения больных с ЖКК. Повторные эпизоды кровотечения, возникающие в 4-30% случаев после эндоскопического гемостаза, обуславливают высокую летальность.

В исследованиях *in vitro* показано, что образование кровяного сгустка происходит эффективнее, а его растворение протеолитическими ферментами замедляется в условиях высоких значений pH. Пепсин растворяет тромбы, находящиеся на поверхности кратера язвы, и его активность является pH-зависимой. Кроме того, *in vitro* функция тромбоцитов существенно нарушается при низких значениях pH.

Не менее важным патофизиологическим фактором в развитии острых язв ЖКТ и ЖКК считается общее время (при 24часовой pH-метрии), в период которого pH внутри желудка регистрируется на уровне выше 4. Увеличение этого интервала сопровождается снижением частоты случаев повреждения слизистой оболочки ЖКТ и частоты ЖКК. Все это дает полное основание для назначения ИПП.

Применение ИПП при таком осложнении язвенной болезни желудка и ДПК, как кровотечение, приводит к значительному снижению частоты ЖКК. O.Schaffalitzky и соавт. показали, что внутривенное введение ИПП, а затем прием *per os* с 3-го по 21й день по сравнению с плацебо приводили к значительному сокращению пребывания больного в стационаре, снижению продолжительности и интенсивности кровотечения, частоты переливаний крови, уменьшению частоты оперативных вмешательств и дополнительных эндоскопических манипуляций.

Медленное капельное венозное кровотечение из язвы возможно остановить у значительного числа пациентов с помощью внутривенного введения ИПП.

Струйное артериальное кровотечение из язвы не поддается эффективной остановке при использовании как ИПП, так и любых других антисекреторных препаратов, и такие

пациенты должны быть оперированы. ИПП нельзя рассматривать в качестве альтернативы хирургического или эндоскопического гемостаза. По-видимому, для остановки кровотечения эти препараты целесообразно использовать у пациентов, которым в силу каких-либо причин невозможно провести эндоскопическую остановку кровотечения, а тяжесть их состояния, обусловленная в первую очередь сопутствующей и возрастной патологией, делает риск оперативного вмешательства чрезвычайно высоким.

Профилактика рецидива кровотечений

Своевременная диагностика и проведение профилактики рецидива кровотечений входят в компетенцию врача ОРИТ.

К абсолютным критериям угрозы рецидива язвенного кровотечения относятся:

1. Большая каллезная язва (размеры более 3 см для язвы желудка и более 2 см для дуоденальной язвы) как источник кровотечения.
2. Уровень гемоглобина ниже 50 г/л при поступлении больного в стационар.

Пациенты с высоким риском развития повторного кровотечения из язвы нуждаются в срочном хирургическом вмешательстве, цель которого - выполнить операцию до развития рецидива геморрагии, т.е. в более благоприятных условиях, после полноценной и быстрой предоперационной подготовки.

Если пациент пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией, риск оперативного вмешательства крайне высок. Проводимое в таких случаях консервативное лечение должно рассматриваться как вынужденная мера. К группе препаратов, позволяющих адекватно поддерживать рН внутри желудка в необходимом интервале значений и демонстрирующих высокую клиническую эффективность в зарубежных и отечественных исследованиях, относят только ИПП.

ЖКК на фоне приема НПВП

В последние годы прослеживается рост частоты ЖКК, связанных с применением НПВП. Прием НПВП часто приводит к развитию гастропатии, а в последующем - к острой язве желудка или ДПК с возможным развитием кровотечения. Такие осложнения, как ЖКК и прободная язва, при использовании НПВП регистрируются в 1-4% случаев, а летальность больных, госпитализированных по поводу ЖКК, вызванных приемом НПВП, составляет 5-10%. К факторам, повышающим риск возникновения осложнений, обусловленных НПВП, относят: наличие в анамнезе гастродуоденальных язв или кровотечений; возраст 65 лет и старше; длительный прием высоких доз НПВП; одновременный прием кортикостероидов или антикоагулянтов, а также тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, сахарный диабет. Возможно, что наследственные нарушения активности изоформы цитохрома P-450 CYP2C9 также могут рассматриваться в качестве фактора риска развития серьезных нежелательных явлений у пациентов, принимающих НПВП.

Предупреждение НПВП-гастропатии и ее осложнений предполагает тщательный учет показаний и противопоказаний к назначению НПВП, профилактическое применение антисекреторных препаратов [28]. ИПП являются препаратами выбора в лечении язв, вызванных приемом НПВП. Осложнения, связанные с применением различных ульцерогенных препаратов, могут быть предупреждены приемом ИПП, блокаторов H₂-рецепторов гистамина, цитопротективных препаратов. Доказано, что H₂-блокаторы

предупреждают развитие язвы ДПК, но не желудка; сукральфат также не предупреждает развитие острой язвы желудка, а данные в отношении язв ДПК спорны. Только ИПП предотвращают развитие язв желудка и ДПК. Их применение позволяет быстро и надежно стабилизировать значения pH в интервале, превышающем 5,5. Для профилактики развития поврежденных ЖКТ прием ИПП рекомендуется пациентам, длительно принимающим НПВП и имеющим факторы риска, способные привести к массивным и рецидивирующим ЖКК.

Предоперационная подготовка больных

В рамках хирургической тактики лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями часть пациентов подлежит срочным оперативным вмешательствам в связи с высокой угрозой рецидива язвенного кровотечения. Короткая предоперационная подготовка этих больных проводится, как правило, в течение 12-24 ч и направлена на нормализацию волевических показателей (переливание растворов кристаллоидов, препаратов крови), коррекцию сопутствующих нарушений, подготовку кишечника и рациональную антибиотикопрофилактику.

Благодаря мощному кислотоподавляющему действию ИПП целесообразность их назначения для профилактики рецидива кровотечения пациентам этой группы очевидна. В рамках короткой предоперационной подготовки терапия ИПП проводится в течение 12-24 ч и продолжается в раннем послеоперационном периоде.

Выводы

ИПП в хирургической гастроэнтерологии целесообразно использовать в следующих ситуациях:

- В составе консервативных мероприятий при лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений как основной метод или в комбинации с эндоскопическими методами лечения.
- Профилактика послеоперационных кровотечений после различных хирургических вмешательств.
- Лечение больных в послеоперационном периоде после ушивания прободной язвы.
- Применение ИПП при данных состояниях позволяет существенно увеличить возможности комплексного лечения больных с указанными тяжелыми патологиями.
- Введение ИПП в схему лечения больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями язвенного генеза увеличивает надежность консервативного и эндоскопического способов гемостаза, служит мерой профилактики рецидива кровотечения.

Литература

1. Гельфанд Б.Р., Гурьянов В.А., Мартынов А.Н. и др. Профилактика стресс-повреждений желудочнокишечного тракта у больных в критических состояниях. *Cons. Med.* 2005; 7 (6).
2. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. *Клиническая гастроэнтерология*. М., 2004.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии. *Рус. мед. журн.* 2001; 3 (1).
4. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Значение антисекреторной терапии в лечении острых гастродуоденальных язвенных кровотечений. *Рус. мед. журн.* 2004; 12 (24).

5. Аль-Сабунчи О.А. Антихеликобактерное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998; с. 121.
6. Гринберг А.А., Затевахин И.И., Щеголев А.А. Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. М.: Принтэкспресс, 1996.
6. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е. Новые технологии в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. СПб.: Курсив, 2001.
7. Старостин Б.Д. Ингибиторы протонной помпы в гастроэнтерологии. Рус. мед. журн. 1998; 6 (19).
8. Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., Шипова Е.А. Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечнососудистой хирургии. М., 2004.
9. Шагинян А.К. Отдаленные результаты операции ушивания перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у Нр-инфицированных больных. Дис.... канд. мед. наук. М., 2000.
10. Щеголев А.А. Обоснование принципов хирургического лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1993.
11. Кубышкин В.А., Шишин К.В. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде. Хирургия. Мед. 2004; 1: 17-20.
12. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. Crit Care Med 2002; 30 (Suppl.): S351-5.
13. Selby NM, Kubba AK, Hawkey CJ. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1119-26.
14. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. Clin Ther 2004; 262: 197-213.
15. Yacyshyn B. R. et al. Digestion 2002; 66 (2): 67-78.
16. Moss S. F. et al. Digestion 2003; 67 (3): 111-117.
17. Hartmann M. et al. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 (3): 359-366.
18. Scholtz H. et al. S Afr Med J 1995; 85: 915.
19. Bardhan K. D., van Rensburg C. Can J Gastroenterol 1999; 13 (Suppl B): 154B.
20. Korner T. et al. Can J Gastroenterol 2002; 16 (Suppl A): 135.
21. Scholten T. et al. Gut 2002; 51 (Suppl 3): A169.
22. Eissele R. et al. Can J Gastroenterol 2002; 16 (Suppl A): 137.
23. Simon B. et al. Am J Gastroenterol 2001; 96/9 (Suppl): S35.
24. Huber R. et al. Int J Clin Pharmacol Ther 1996; 34 (Suppl 1): S7-S16.
25. Pue M. A. et al. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44: 575-578.
26. Dammann H. G., Burkhardt F. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11 (11): 1277-1282.
27. Katashima M. et al. Eur J Drug Metab Pharmacokin 1998; 23:19-26.
28. Sachs G. et al. Am J Gastroenterology 2002; 96/9 (Suppl): 223.
29. Kromer W. et al. Digestion 1995; 56: 443-454.
30. Hartmann M. et al. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12/10:1027-1032.
31. Scholten T. et al. Gastroenterology 2000; 118/4 (Suppl 2): A1303.
32. Bardhan K. D. Drugs of Today 1999; 35 (10): 773-808.
33. De Caestecker J. et al. Am J Med 1997; 103 (5A): 138S-143S.
34. Lagergren J. et al. New Engl J Med 1999; 340: 825-831.
35. Steward R. B. and Cooper J. W. Drugs Aging 1994; 4 (6): 449-461.
36. Johnson A. G. et al. Int J Clin Pharmacol Ther 1994; 32 (10): 509-532.

