

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра Анестезиологии и реаниматологии ИПО

Реферат

«Профилактика стресс повреждений ЖКТ у больных в критическом состоянии »

Выполнил: ординатор 1-го года

кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО

Баранов Антон Андреевич

Красноярск 2019

План реферата:

1. Введение
2. Патофизиология желудка у больных в критических состояниях
3. Синдром острого повреждения желудка
4. Профилактика и лечение стрессовых повреждений ЖКТ
5. Протокол профилактики стресс-повреждения ВО ЖКТ у больных в критическом состоянии
6. Принципы лечения больных в критическом состоянии с острыми желудочно-кишечными кровотечениями
7. Заключение
8. Список литературы

Введение

Система пищеварения является одной из мишеней постагрессивной реакции при критических состояниях вследствие действия ряда первичных и вторичных факторов, среди которых наиболее важными являются:

- централизация кровообращения, которая на уровне ЖКТ приводит к циркуляторной гипоксии с развитием гипозергоза (дефицита свободной энергии);
- интенсификация симпатических влияний, которая неблагоприятно действует на кишечную перистальтику, извращает эндокринную и паракринную функции эпителия ЖКТ;
- парез кишечника различной степени выраженности, который может стать фактором, усугубляющим водно-электролитные расстройства;
- 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 дополнительными факторами развития посттравматического эндотоксикоза.

Наиболее выраженные нарушения микроциркуляции возникают в проксимальных отделах ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка) вследствие наибольшего содержания в них сосудистых альфа-адренорецепторов. Это отражается на структурных изменениях и функционировании этих органов. Типичными моторно-эвакуаторными расстройствами являются гастродуоденальная дискинезия, недостаточность пилорического сфинктера и дуоденогастральный рефлюкс, играющий важную роль в патогенезе эрозивно-язвенных поражений ЖКТ в критических состояниях [1,8,10]. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки выявляют у 75 % (40 - 100%) больных в первые часы пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) [23,36]. Этиологическая взаимосвязь и последовательность развития нарушений: повреждение целостности слизистой оболочки (стресс-гастрит----->• стресс-язвы), нарушение моторики, отёк слизистой (гипоальбуминемия), позволяет объединить их в синдром острого повреждения желудка (СОПЖ).

Проблема профилактики стресс-повреждений ЖКТ обсуждалась на 31-ом Конгрессе Общества Критической Медицины (Сан-Диего, 2002), Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов (Омск, 2002), Пленуме Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ) (Иматра, 2003), заседании Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР) (Москва, 2003), Съезде анестезиологов-реаниматологов Южного Федерального округа РФ (май, 2004),

Съезде анестезиологов-реаниматологов Центрального Федерального округа РФ (ноябрь 2005), VI, VII, VIII научно-практических конференциях Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) (2007, 2008, 2009), XI Съезде Федерации анестезиологов-реаниматологов (Санкт-Петербург, 2008), 21-м Конгрессе Европейского общества интенсивной терапии (Лиссабон, 2008), 22-м Конгрессе Европейского общества интенсивной терапии (Вена, 2009), Пленуме Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Омск, 2009), X Всемирном конгрессе по интенсивной и критической медицине (Флоренция, 2009), междисциплинарных конференциях (Москва, 2009), что свидетельствует о её актуальности.

Вопросу профилактического и лечебного применения антацидных препаратов в интенсивной терапии было посвящено специальное приложение к журналу *Critical Care Medicine* (2002 г). В 2006 году была защищена кандидатская диссертация, посвященная стресс поражениям желудка у больных, перенесших операции на сердце (А.В.Бобкова, Москва, 2006). Эта работа показала значение антисекреторных препаратов и, в частности, ингибиторов протонной помпы, в лечении кардиохирургических больных.

Патофизиология желудка у больных в критических состояниях

Желудок выполняет в организме человека многообразные функции. Желудок обеспечивает не только физическую и химическую обработку пищи, но и принимает участие в межклеточном обмене, гемопоэзе (выделяет [внутренний фактор Кастла](#), только при наличии которого возможно всасывание витамина B12), поддержании водно-электролитного и кислотно-основного баланса. Недаром работы И.П. Павлова по регуляции желудочной секреции и авторов, синтезировавших блокаторы H₂-рецепторы, удостоены Нобелевской премии.

Слизистая оболочка желудка уникальна: её железы вырабатывают 2-3 литра желудочного сока в сутки. Важнейшими его компонентами являются пепсиноген, вырабатываемый главными клетками и соляная кислота (HCl), секретируемая обкладочными (париетальными) клетками тела и дна желудка. Экзокринным секретом кардиального и пилорического отделов является слизь (муцин). Желудочный сок, выделение которого стимулировано пищей, изотоничен крови, обладает сильнокислой реакцией (pH 0,8-1,5), содержит, как уже было сказано выше, внутренний фактор, а также гастрин, ацетилхолин, гистамин, простагландины, липазу, катионы натрия, калия, магния и анионы - HPO₄²⁻ и SO₄²⁻. В связи с этим, резекция желудка и гастрэктомия являются калечащими операциями и их количество во всем мире резко уменьшается. Реакция внутренней среды обкладочных клеток такая же, как и в других клетках - pH - 7.2, тогда как реакция в их секреторных канальцах - резко кислая - pH - 1. Содержание в желудочном соке ионов водорода и хлора составляет 150 ммоль/л, в плазме же уровень ионов водорода равен 0,00004 ммоль/л, а хлора - 105 ммоль/л. Таким образом, по обе стороны обкладочных клеток создается градиент концентрации H⁺, составляющий примерно 1:1000000. В создании градиента концентрации H⁺ принимает активное участие K⁺-зависимая АТФаза (протонная помпа). Из неактивного предшественника пепсиногена, HCl «запускает» образование пепсина, обладающего высокой пищеварительной активностью. Можно представить, что было бы, если желудок не имел защитных механизмов от повреждающего действия HCl и пепсина. К этим механизмам относят продукцию слизи и бикарбоната, адекватный кровоток и важнейшее звено - высокий регенераторный потенциал эпителиальных клеток. Остановимся отдельно на каждом из этих

защитных механизмов и их нарушениях.

Желудочная слизь, вырабатываемая добавочными клетками слизистой оболочки желудка, представляет собой сложную динамическую систему коллоидных растворов, состоящую из низкомолекулярных органических компонентов (протеинов, липидов), минеральных веществ, лейкоцитов и опущенных эпителиальных клеток. В состав желудочной слизи входит две группы веществ: гликозаминогликаны и гликопротеиды. Гликопротеиды могут быть нейтральными и кислыми, к последним относят сульфогликопротеиды и сиаломуцины. Из сиаловых кислот наиболее важная N-ацетилнейроминовая, обеспечивающая способность желудочной слизи образовывать водонерастворимое вязкое покрытие слизистой оболочки желудка. Эта гелеобразная прослойка способствует формированию бикарбонатной выстилки между слизистым слоем и нижележащими клетками. Нарушение целостности этого барьера вследствие уменьшения синтеза простагландинов, характерного для стресса, действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), создает условия для диффузии HCl в слизистую оболочку и воздействия на субмукозную микроциркуляцию, что способствует образованию стресс-язв [1,9]. Следует отметить, что при неблагоприятных условиях слизисто-бикарбонатный барьер разрушается в течение нескольких минут: происходит гибель клеток эпителия, возникают отёк и кровоизлияния в собственном слое слизистой оболочки желудка [9].

При постоянном химическом и физическом повреждении эпителиальных клеток, их высокий регенераторный потенциал является самым важным механизмом защиты. Небольшие повреждения слизистой оболочки заживают в сроки, не превышающие 30 минут, а полное обновление всех клеток поверхностного эпителия гастродуоденальной зоны происходит в течение 2-6 дней [1, 4, 8, 9]. Нарушение этого механизма ведёт к повреждению слизистой даже при сохранении других защитных факторов: слизиобразования и кровотока.

Адекватный кровоток в слизистой оболочке желудка, наряду с экскрецией бикарбоната и высоким регенераторным потенциалом эпителия, является важным механизмом защиты желудка от повреждения, т.к. обеспечивает быстрое вымывание избытка водородных ионов, диффундирующих в клетки слизистой. Следует отметить, что кровоток в слизистой оболочке желудка нарушается у всех больных, находящихся в критическом состоянии, в то время как общий желудочный кровоток может не страдать.

Синдром острого повреждения желудка

Повреждение желудка, возникающее при нарушении механизмов его защиты у больных, находящихся в критическом состоянии, мы называли по аналогии с синдромом острого повреждении лёгких (СОПЛ) синдромом острого повреждения желудка - СОПЖ, который включает: отёк и повреждение целостности слизистой оболочки, нарушение моторики (опорожнения) желудка. 75 % (от 40 до 100%) больных, находящихся в критическом состоянии, имеют эти нарушения, выраженные в той или иной степени [23,36] (таблица 1-4).

Таблица 1. Повреждение верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при критических состояниях (синдром острого повреждения желудка - СОПЖ)



Fennerty M.B., 2002

Основными причинами повреждения целостности слизистой оболочки желудка являются: локальная ишемия/реперфузия, сопровождающаяся избыточным/аномальным синтезом оксида азота, радикалов O_2 , цитокинов, снижением синтеза защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации.

Таблица 2. Синдром острого повреждения желудка (СОПЖ)

Повреждение целостности слизистой оболочки: - Ишемия/реперфузия слизистого слоя - Продукция O_2 - Снижение синтеза простагландинов - Воспаление, гибель клеток
--

Таблица 3. Синдром острого повреждения желудка (СОПЖ)

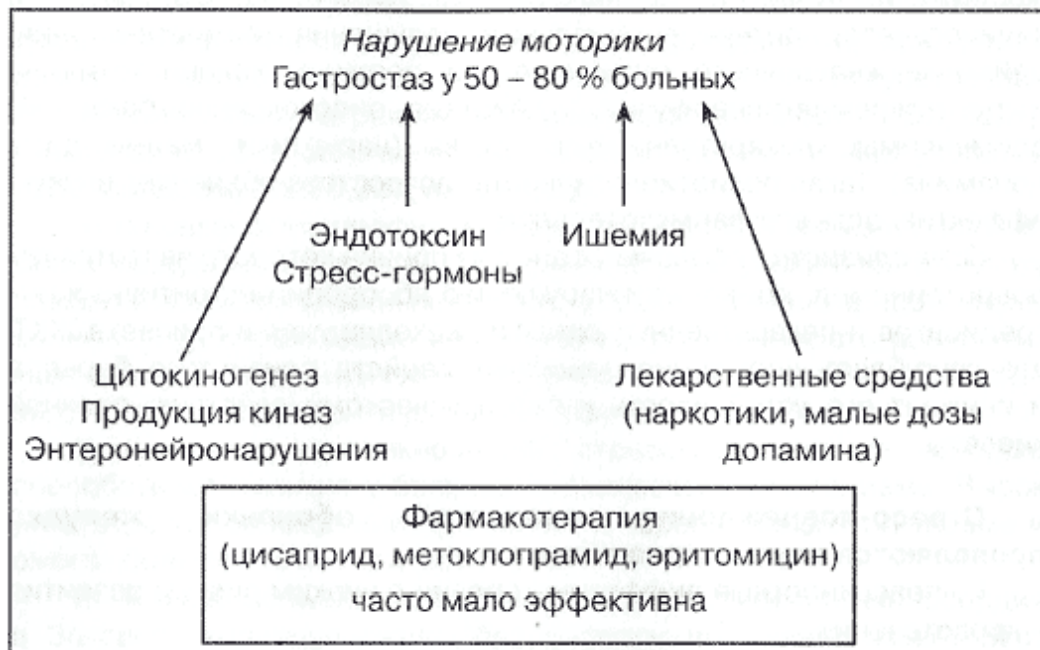


Таблица 4. Синдром острого повреждения желудка (СОПЖ)

Несмотря на адекватную перистальтику кишечника, у 50 - 80 % больных этой категории развивается парез желудка. Развитию гастростаза способствуют дисфункция синтеза медиаторов боли и воспаления (в частности, цитокино- и кининогенеза), энтеронейрональные нарушения (симпатикотония, действие желудочного ингибиторного пептида, холецистокинина и т.д.), ишемия/реперфузия, действие эндотоксинов бактерий, применяемые лекарственные средства (наркотики, малые дозы допамина). Такая полиэтиологичность гастростаза объясняет низкую эффективность его фармакотерапии.

Отек слизистой оболочки, одной из причин которого является гипопроотеинемия, приводит к нарушению абсорбции нутритивных ингредиентов и лекарственных средств, находящихся в просвете ЖКТ, что усугубляет нарушение защитных свойств слизистого барьера и снижает его устойчивость к патологическому действию соляной кислоты.

Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка проявляются двумя вариантами:

- I - поверхностные диффузные эрозии с низким риском развития кровотечения;
- II - глубокие локализованные язвы с высоким риском геморрагических осложнений, частота которых у больных, находящихся в ОИТ, достигает 14%, а летальность при них - 64 % [39].

Желудочно-кишечные кровотечения чаще возникают в течение 8 суток пребывания больных в ОИТ, в среднем на 4-е сутки [19,20]. По степени выраженности выделяют:

- I - скрытое кровотечение (скрытая кровь в желудочном содержимом или кале);
- II - явное кровотечение (цельная кровь или "кофейная гуща" в желудочном содержимом, кал с кровью или мелена);
- III - клинически значимое кровотечение (явное кровотечение, осложненное в течение 24 ч нарушением гемодинамики, требующее проведения гемотрансфузии и, нередко, хирургического вмешательства). Следует отметить, что соляная кислота и пепсин при развившемся кровотечении ингибируют тромбообразование и вызывают лизис уже образовавшихся тромбов. Агрегация тромбоцитов (сосудисто-тромбоцитарный гемостаз) происходит только при значениях $pH > 6,0$ [29].

Профилактика и лечение стрессовых повреждений ЖКТ

Согласно доказательным исследованиям (доказательства I-II уровня) абсолютными показаниями для проведения профилактики развития стрессовых язв (эрозий) являются: искусственная вентиляция легких/острая дыхательная недостаточность (ИВЛ/ОДН),

гипотензия, обусловленная септическим шоком, и коагулопатия (ДВС-синдром) [25,30,36] (таблица 5).

Установлено, что профилактика стресс-язв ЖКТ снижает риск развития желудочно-кишечных кровотечений и не увеличивает частоту развития нозокомиальной пневмонии [19,30]. В табл. 6 представлены данные [19], отражающие прогностическую значимость различных факторов риска развития желудочно-кишечных кровотечений у больных, находящихся в критическом состоянии.

Кроме того, возникновению стресс-повреждения желудка способствуют наличие у больных хронического алкоголизма. Высок риск стресс-повреждений при тяжелой черепно-мозговой травме и ожогах более 30 % поверхности тела.

В 1910 г. К. Schwarz, главный врач Госпиталя братьев милосердия в Загребе, выдвинул тезис "без кислоты не бывает язвы". Этот тезис и сегодня является постулатом, в связи с чем основными направлениями профилактики и лечения являются антацидная, антисекреторная и гастропротекторная терапия, направленные на поддержание pH выше 3,5 (до 6,0), нормализацию моторики желудка, повышение устойчивости слизистого барьера.

Таблица 5. Факторы риска стресс-поражения желудка

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

Исходя из физиологического соотношения между моторно-эвакуаторной функцией желудка и секрецией соляной кислоты, для профилактики и лечения стресс-язв используют (таблица 7):

- антацидные средства и гастропротекторы;
- антагонисты H₂-рецепторов (H₂-блокаторы); ингибиторы протонной помпы;
- раннее энтеральное питание (NB!).

Таблица 6. Прогностическая значимость факторов риска желудочно-кишечных кровотечений у больных в критическом состоянии

Фактор	Отношение риска (RR)
ОДН	15,6
Коагулопатия	4,3
Гипотензия	3,7
Сепсис	2,0
Печеночная недостаточность	1,6

Почечная недостаточность	1,6
Назогастральная интубация	1,0
Лечение глюкокортикоидами	1,5

(CookD.J. et al., 1994)

Таблица 7. Профилактика стресс-язв. Современные тенденции в интенсивной терапии

- Анкетирование 519 членов Soc. Crit. Care Medicine
- Наиболее частое показание для назначения антисекреторных препаратов – длительная ИВЛ
- 64% клиницистов предпочитают H₂-блокаторы
- 23% - используют ИПП как препараты первой очереди
- 67% - используют ИПП при неэффективности H₂-блокаторов

R.J. Daley et al.
Crit. Care Med., 2004,32,10:2008-2013

Антациды и гастропротекторы

По нейтрализующей HCl-активности антациды располагаются следующим образом: [магния окись](#) > алюминия гидроокись > [кальция карбонат](#) > [магния трисиликат](#) > натрия гидрокарбонат [3,12].

Быстродействующие антациды - натрия гидрокарбонат и кальция карбонат - при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения в нем давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого в трахею (развитие СОПЛ), а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты. Кроме того, все антацидные средства не имеют антипепсиновой активности и не снижают секрецию соляной кислоты, следовательно, не эффективны при кровотечении из стресс-язв и эрозий [3,12].

Гастропротекторы включают группу средств, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижающих или препятствующих повреждающему воздействию на нее химических или физических факторов. Используют гастропротекторы для сохранения структуры и основных функций слизистой оболочки и ее компонентов (особенно эндотелия сосудов), обеспечивающих микроциркуляцию в слизистой оболочке. Наиболее изученным препаратом этой группы является сукралфат, или алюминия сахарозосульфат. При pH ниже 4,0, т.е. в кислой среде, происходит полимеризация препарата, образуется клейкое вещество, которое интенсивно покрывает язвенную поверхность. Сукралфат сохраняет вязкость и клейкость и в двенадцатиперстной кишке. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Язвенную поверхность гель прочно покрывает примерно на 6 ч. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость слизистой оболочки желудка к воздействию соляной кислоты [3,12].

Поскольку соляная кислота является активатором полимеризации сукралфата, нельзя

комбинировать последний с антацидами и блокаторами H_2 -рецепторов. Препарат не всасывается в ЖКТ и системным действием не обладает. Из побочных явлений возможны развитие запора и сухость в ротовой полости [3,12].

Блокаторы H_2 -рецепторов

Блокаторы H_2 -рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. В США применяют четыре препарата: циметидин, ранитидин, фамотидин и низатидин; в России - три первых. Наиболее выражено их эффект проявляется в виде угнетения секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка. Эти препараты способны значительно блокировать базальную секрецию. Однако активность H_2 -блокаторов в отношении стимулированной секреции намного ниже, чем у ингибиторов протонной помпы. Стимуляция гистамином H_2 -рецепторов, через аденилатциклазу, повышает содержание цАМФ в париетальных клетках желудка, что сопровождается повышением их секреторной активности. Увеличение цАМФ происходит и в тучных клетках, базофилах, Т-лимфоцитах, клетках миокарда, ЦНС. К сожалению, у 7 % госпитализированных больных отмечаются побочные реакции при назначении блокаторов гистаминовых рецепторов: беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы. Очевидно, что у больных, находящихся в ОИТ, многие из которых имеют ту или иную степень энцефалопатии, эти побочные эффекты являются нежелательными. Применение блокаторов H_2 -рецепторов может привести к отрицательному хроно- и инотропному эффектам, экстрасистолии и атриовентрикулярной блокаде. Особое значение имеет отрицательное действие блокаторов на тромбоциты, так как вызываемая ими тромбоцитопения является дополнительным фактором поддержания коагулопатии.

Кроме того, при применении H_2 -блокаторов развивается феномен "усталости рецепторов" (эффект [тахифилаксии](#)), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности [3,12]. Это требует увеличения дозы применяемого препарата, а следовательно, повышает риск развития побочных эффектов.

Ингибиторы протонного насоса (помпы) (ИПП)

Широкое применение блокаторов H_2 -рецепторов не могло полностью решить вопросы оптимальной антисекреторной терапии. Начатые в 1968 г. работы по созданию препаратов, блокирующих протонную помпу, привели к тому, что в конце 1978 г. был синтезирован омепразол. Омепразол, являющийся слабым основанием, при нейтральном pH не эффективен. Однако в кислой среде канальцев париетальных клеток он превращается в активный метаболит сульфенамид, который необратимо ингибирует мембранную H^+/K^+ -АТФазу, соединяясь с ней за счет дисульфидного мостика. Этим объясняется высокая избирательность действия омепразола именно на париетальные клетки, где есть необходимая среда для образования сульфенамида, который является катионом и не подвергается абсорбции [3,6,12].

Превращение омепразола в сульфенамид происходит быстро (через 2-4 мин), он эффективно подавляет базальную и вызванную любым раздражителем секрецию соляной кислоты, снижает общий объем желудочной секреции и угнетает выделение пепсина. Кроме того, у омепразола обнаружена гастропротекторная активность, механизм которой пока неясен.

Производство внутреннего фактора Кастла препарат не изменяет, не влияет на скорость эвакуации содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку. Препарат хорошо переносится; возможны диарея, тошнота, слабость, головная боль, однако они выражены незначительно и наблюдаются крайне редко, в 2,5 % случаев [3,6,12]. Очевидно, что применение внутривенного омепразола позволяет проводить эффективную профилактику

стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях, когда пероральная терапия невозможна.

Омепразол, вводимый внутривенно в дозе 40 мг каждые 6 ч (в течение 20-30 мин) или в виде постоянной инфузии со скоростью 8 мг/ч, более эффективен, чем H₂-блокаторы фамотидин или ранитидин (50 мг внутривенно 3 раза в сутки), так как устойчиво поддерживает рН в желудке 6,0 [15,23,31,33,34]. Инфузия омепразола позволяет поддерживать рН в желудке более 6,0 и при более низких дозировках, в частности 40 мг 2 раза в сутки.

В табл. 8 представлены данные, характеризующие устойчивость антисекреторной активности омепразола и H₂-блокаторов [26].

Для приготовления раствора препарата используют только физиологический раствор или 5 % глюкозу. Инфузионный раствор, приготовленный с использованием 5 % глюкозы, должен быть использован в течение 6 ч, а приготовленный с использованием физиологического раствора - в течение 12 ч.

В соответствии с данными литературы, подтверждаемыми нашим опытом, для профилактики стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях достаточно инфузии 40 мг омепразола 2 раза в сутки в течение всего периода риска, но не менее 3 дней. Для профилактики аспирационного повреждения легких при вводимой анестезии целесообразно однократное применение 40 мг омепразола.

Таблица 8. Внутрижелудочный рН (24 ч) после введения различных блокаторов

Повышение внутрижелудочного рН может усиливать бактериальную колонизацию в ротоглотке, что может быть фактором риска развития нозокомиальной пневмонии (НП). Однако это предположение многими исследованиями не подтверждается: риск развития НП при применении ингибиторов протонной помпы не увеличивается [19,21,22,30]. Важно, чтобы при этом не было увеличения риска аспирации. Колонизация бактерий в желудке редко приводит к патологической колонизации бактерий в ротоглотке. Профилактика стресс-язв омепразолом значительно снижает риск желудочно-кишечных кровотечений [15,24,25,30] и не увеличивает риск развития пневмонии (доказательства I уровня) [19,24].

В 2006 г. появился препарат Эзомепразол для внутривенного введения. Эзомепразол - моноизомер омепразола, который стал первым блокатором протонной помпы париетальных клеток желудка, созданным в виде чистого оптического изомера.

Эзомепразол - это S-изомер омепразола, в отличие от других ингибиторов протонной помпы, которые являются смесью изомеров (рацематами) [6].

Эзомепразол, как моноизомер, метаболизируется медленнее R-омепразола на 30%. После всасывания в тонкой кишке препараты этого класса попадают в печень, где происходит так называемый метаболизм "первого прохождения". Метаболизм любого блокатора протонной

помпы осуществляется печеночным ферментом цитохромом P450. И эзомепразол, и R-изомер омепразола биотрансформируются двумя изоформами цитохрома P450 -CYP2C19 и CYP3A4. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма. Клиренс эзомепразола ниже такового омепразола и R-изомера. Следствием этого является повышение биодоступности эзомепразола по сравнению с биодоступностью омепразола до 89 %. Эзомепразол ингибирует как базальную, так и стимулированную желудочную секрецию [6].

Следует отметить, что при введении 40 мг эзомепразола обеспечивается более высокая концентрация препарата в плазме крови, чем при внутривенном введении 40 мг омепразола [7] (рис. 1).

Т. Andersson и соавт. сравнили действие 20 мг эзомепразола и 20 мг омепразола на кислотную продукцию, стимулированную пентагастрином, у здоровых добровольцев: эзомепразол оказался более мощным ингибитором желудочной секреции [6,14].

Таким образом, внутривенное введение эзомепразола в дозировке 40 мг/сутки у пациентов в критическом состоянии с высокой вероятностью развития стресс-повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта ($RR > 2$), с целью профилактики СОПЖ более эффективно, чем омепразол в эквивалентных дозировках.

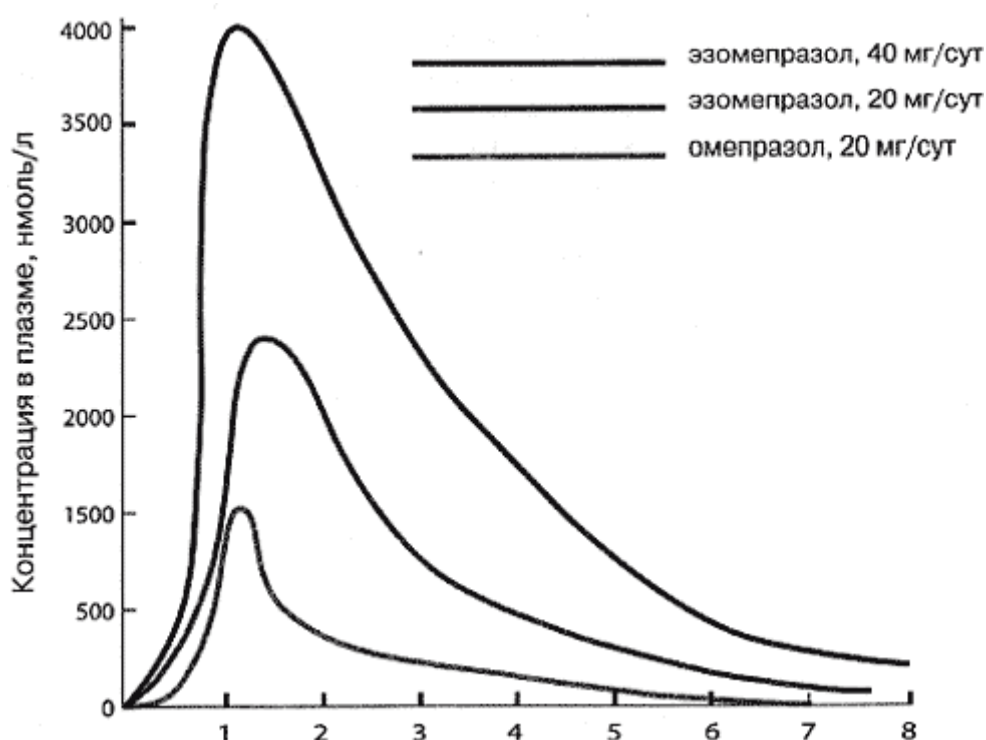


Рис. 1. Зависимость концентрации эзомепразола и омепразола в плазме от времени (на 5-й день)

Действие препарата наступает через 1 ч после его приема внутрь в дозе 20-40 мг. При ежедневном приеме препарата в течение 5 дней по 20 мг 1 раз в сутки средняя максимальная концентрация кислоты в желудочном содержимом после стимуляции пентагастрином снижается на 90 %. При однократном ежедневном приеме эзомепразол полностью выводится из плазмы в перерыве между дозами и не проявляет тенденции к накоплению. У пациентов пожилого возраста метаболизм эзомепразола значительно не изменяется.

Эзомепразол для внутривенного введения может использоваться как болюсно, так и в виде инфузии. Раствор для болюсного введения готовится путем добавления 5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, раствор для инфузии - 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия на 40 мг эзомепразола.

Пациентам в критическом состоянии с высокой вероятностью развития стресс-повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта ($RR > 2$) для профилактики следует назначать эзомепразол 40 мг/сутки в виде болюсного введения в течение 3-х минут или инфузии в течение 10-30 минут. Пациентам, у которых факторы риска развития СОПЖ меньшей степени значимости ($RR < 2$), достаточно назначения 20 мг эзомепразола в сутки (используется половина приготовленного раствора из 40 мг). Приготовленный раствор используется в течение 12 часов.

На сегодняшний день эзомепразол является ингибитором протонной помпы, официально одобренным в России для применения с целью профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза (внутривенная форма) и длительной кислотоподавляющей терапии у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (таблетированная форма препарата).

Регистрация данных показаний стала возможной благодаря результатам международного многоцентрового исследования, в котором внутривенное применение эзомепразола после эндоскопической остановки кровотечения с последующим пероральным приемом значительно снижало количество случаев повторного кровотечения.

Исследование включало 767 пациентов с кровотечениями из пептических язв с успешно выполненным эндоскопическим гемостазом и высоким риском повторного кровотечения. Пациентам проводилась:

- внутривенная терапия эзомепразолом в виде внутривенной инфузии 80 мг в течение 30 минут с последующим внутривенным
- введением в дозе 8 мг каждый час в течение 71,5 часов, либо инфузия плацебо в течение 72 часов;
- последующее лечение эзомепразолом 40 мг в сутки в течение 27 дней перорально.

Результаты исследования показали, что эзомепразол в/венно проявляет большую эффективность в течение трех, семи и тридцати дней после остановки кровотечения в сравнении с плацебо, вдвое снижая частоту рецидивов кровотечений (повторное кровотечение в первые 3 дня возникло у 5,9% пациентов, получавших эзомепразол, в сравнении с 10,3 % получавших плацебо; в течение 30 дней - у 7,7 % пациентов, получавших эзомепразол, и 13,6 % получавших плацебо) (рис. 2).

Использование внутривенной формы эзомепразола практически в 2 раза снизило частоту повторных кровотечений в течение 30 дней после эндоскопической остановки первичного кровотечения, а также продемонстрировало достоверное уменьшение использования госпи-

тальных ресурсов вследствие снижения случаев необходимости повторного эндоскопического вмешательства (выполнялось у 6,4 % пациентов, получавших эзомепразол в/в, в сравнении с 11,6%, получавших плацебо, $p=0,012$), гемотрансфузий (за 30 дней в группе пациентов, получавших эзомепразол, было израсходовано 589 единиц препаратов крови, в группе получавших плацебо - 935 единиц, $p=0,034$), сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре (пациенты, получавшие эзомепразол, провели в стационаре 284 дополнительных дня, а пациенты, получавшие плацебо - 500 дней, $p=0,008$) [40].

Фармакоэкономический анализ, проведенный группой российских ученых с учетом существующих тарифов ОМС и средних цен на пероральный и парентеральный эзомепразол на российском фармацевтическом рынке, показал снижение коэффициента стоимость/эффективность при применении парентерального эзомепразола у больных с гастродуоденальным кровотечением после эндоскопического гемостаза и снижение затрат на профилактику рецидивов кровотечения на 15,7% [11].

Сравнение фармакоэкономических показателей при использовании парентеральных форм H_2 -гистаминоблокаторов, все еще широко применяемых при лечении язвенных кровотечений, и эзомепразола в/в, кроме значительно более высокой клинической эффективности эзомепразола показало уменьшение затрат на 12,92 % по сравнению с фамотидином и на 12,97 % по сравнению с ранитидином [11].

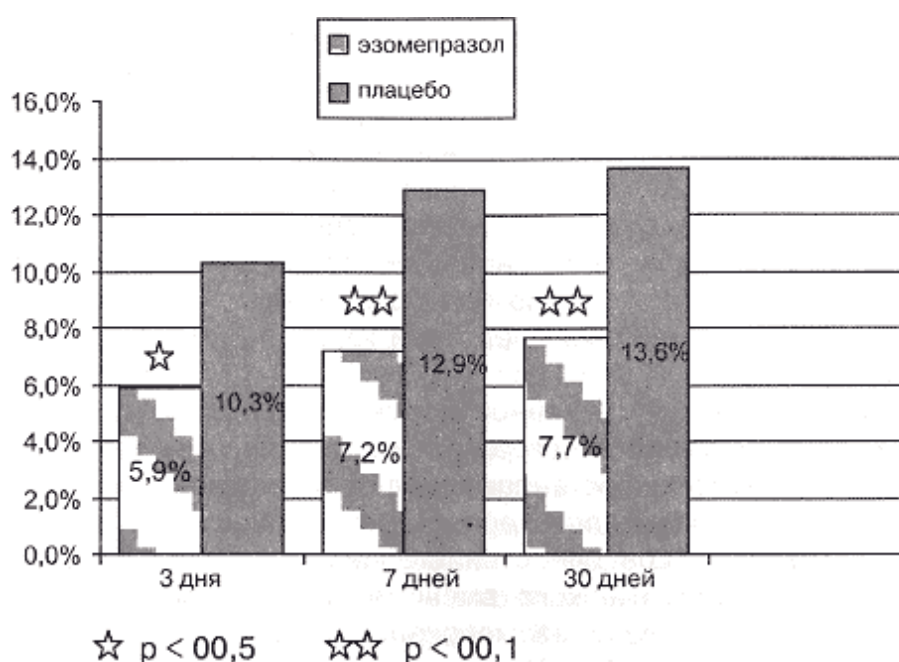


Рис. 2. Снижение частоты повторных кровотечений у пациентов после эндоскопической остановки кровотечения из пептической язвы на фоне применения эзомепразола в/в
Использование эзомепразола в/в в сравнении с парентеральной формой омепразола, который активно используется для профилактики рецидивов желудочно-кишечных кровотечений, несмотря на отсутствие соответствующих показаний в утвержденной инструкции, снижает затраты на 5,2 % [11].

В настоящее время существует несколько модификаций ИПП, различающихся не только принадлежностью к S- или R- изомерам, но и фармакокинетикой.

Рассмотрим пантопразол:

1. Начиная с первой дозы, пантопразол обладает высокой биодоступностью (77 %). Благодаря высокой биодоступности начиная с первого приема, пантопразол быстро оказывает выраженное подавление секреции соляной кислоты. Например, в течение первых 3 суток лечения пантопразолом (40 мг) отмечено более быстрое проявление действия и более выраженное снижение желудочной кислотной секреции, чем при лечении омепразолом (20 мг).
2. Пантопразол обладает постоянной линейной предсказуемой фармакокинетикой [42]. 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.
3. Пантопразол длительно подавляет образование соляной кислоты, что дает возможность добиться снижения ее секреции на протяжении суток. Пантопразол обладает более 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 длительность действия пантопразола. Это является важным фактором, поскольку восстановление продукции кислоты полностью зависит от самообновления белков протонного насоса.
4. Необходимость в удвоении дозы пантопразола возникает реже, по сравнению с омепразолом и лансопразолом, что снижает расходы на приобретение препарата и уменьшает число посещений врача в связи с неэффективностью лечения [42]. Многолетний клинический опыт показывает, что 40 мг пантопразола являются идеальной дозой для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта. При лечении 20 мг омепразола или 30 мг лансопразола удваивать дозы приходится значительно чаще, чем при использовании пантопразола [42]. Повышение доз ведет к повышению расходов на лечение.
5. Пантопразол 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 двух препаратов потенциальный риск их взаимодействия составляет 6 %, а при приеме пяти - 50 %.

Для предотвращения этих неблагоприятных последствий (вне зависимости от количества одновременно принимаемых лекарств) предпочтительно принимать препарат, потенциально слабо взаимодействующий с другими медикаментами.

Протокол профилактики стресс-повреждения верхнего отдела ЖКТ у больных в критических состояниях

Решение вопроса о выборе средств и продолжительности профилактики синдрома острого повреждения верхнего отдела ЖКТ базируется на комплексном анализе клинической ситуации.

1. **Оценка факторов риска и их значимости.** Для больных, находящихся в ОИТ, в качестве этиопато-генетических факторов развития острого повреждения верхнего отдела ЖКТ особое значение имеют следующие: ОДН, коагулопатия, артериальная гипотензия любого генеза, сепсис, особенно тяжелый (табл. 5). Наличие любого из этих нарушений является абсолютным показанием к немедленному назначению средств профилактики стресс-повреждений.
2. **Возраст больного.** Учитывая возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, возраст старше 65 лет может служить противопоказанием для применения блокаторов H_2 -рецепторов, которые обладают отрицательным инотропным и хронотропным действием.
3. **Наличие сопутствующих заболеваний или органических расстройств, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику применяемых лекарственных средств.**

Энцефалопатия любого генеза является относительным противопоказанием для применения блокаторов H_2 -рецепторов, поскольку эти препараты могут влиять на ментальный статус. Сопутствующая печеночная и почечная недостаточность являются дополнительными факторами развития стресс-поражений ЖКТ и, следовательно, являются показаниями к антисекреторной профилактике стресс-повреждений.

Учитывая изложенное, следует признать, что оптимальным фармакологическим средством профилактики является применение внутривенных ингибиторов протонной помпы.

Продолжительность профилактического применения этих препаратов зависит от длительности действия фактора риска (при стресс-язвах - в течение всего времени действия факторов риска их развития; при гастродуоденальных кровотечениях - в течение не менее 3-х суток после гемостаза (в этот период происходит > 80 % рецидивов).

Дозировка препаратов зависит от "повреждающей значимости" фактора риска. В частности, при дыхательной недостаточности, коагулопатии, тяжелом сепсисе доза внутривенного омепразола должна быть не менее 40 мг 2 раза в сутки, эзомепразола не менее 40 мг 1 раз в сутки, пантопразола не менее 40 мг 1 раз в сутки. При наличии этиопатогенетических факторов меньшей значимости ($RR < 2$) доза омепразола может быть уменьшена до 40 мг 1 раз в сутки (см. рисунок), эзомепразола до 20 мг, пантопразола до 20 мг.

Таблица 9. Протокол профилактики синдрома острого повреждения желудка (СОПЖ)

Для профилактики стресс-язв следует использовать болюсное введение внутривенного омепразола (40 мг в течение 10 мин)/ эзомепразола (40 мг в течение 10-30 минут в виде инфузии)/ внутривенное капельное введение пантопразола (40 мг/1 раз в сутки). Для профилактики рецидива или лечения кровотечения - непрерывное внутривенное введение 80 мг омепразола в течение 15 мин, затем 8 мг/ч в течение минимум 72 ч, затем 20 мг per os до эндоскопического заживления/эзомепразол 80 мг в/в в первые 30 минут с последующим в/в введением 8 мг/ч в течение не менее 71,5 ч по мере регрессирования факторов риска развития СОПЖ. и дальнейшим переходом на пероральный прием 40мг в сутки/ болюсное внутривенное введение пантопразола 80 мг, затем внутривенная инфузия 8 мг/ч на протяжении не менее 3 дней, затем 40 мг x 1 раз в сутки (таблица 9).

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений даёт значительный экономический эффект. При развившемся кровотечении на одного больного дополнительно требуется в среднем 6.6 гематологических исследований, 10,8 флаконов компонентов крови, проведение эндоскопических процедур и, возможно, выполнение хирургического вмешательства. Всё это увеличивает срок пребывания больных в ОИТ в среднем до 11,4 суток и более, а общая противоязвенная терапия составляет 23,6 суток [13,22]. Протокол лечения больных с развившимся кровотечением должен включать применение ингибиторов протонной помпы, т.к. блокаторы H₂-рецепторов при кровотечении не эффективны. Наш клинический опыт свидетельствует об эффективности и целесообразности использования этого протокола в лечебной практике.

Принципы лечения больных в критическом состоянии с острыми желудочно-

кишечными кровотечениями

В настоящее время в лечении острых желудочно-кишечных кровотечений (ОЖКК) и профилактике развития их рецидивов огромное значение приобрела консервативная терапия, включающая в себя эндоскопические методы гемостаза в сочетании с антисекреторными препаратами выбора - ингибиторами протонной помпы.

К основным современным способам эндоскопического гемостаза относятся:

- **инъекционные** (инъекции в края язвенного дефекта и/или вокруг видимого сосуда препаратов, вызывающих спазм сосудов, отек тканей и гидравлическую компрессию сосудов, а также стимуляцию местного тромбообразования);
- **термические** (аргоноплазменная коагуляция; термокоагуляция; биполярная и мультиполярная диатермокоагуляция, радиочастотная коагуляция);
- **механические** (эндоклипирование, эндолигирование).

Среди различных препаратов для инъекционного гемостаза наиболее широко используются инъекции раствора адреналина (эпинефрина) в разведении 1:10000 или 1:20000. Они рассматриваются как метод эндоскопического гемостаза первого выбора ввиду высокой эффективности, безопасности, простоты, удобства и низкой стоимости. Эндоскопические инъекции адреналина дают возможность добиться первичного гемостаза у 79,9 - 100% больных, однако рецидивы кровотечения наблюдаются в 6 - 36% случаев [16, 35].

Наибольшей популярностью среди термических методов в клиниках России пользуются аргоноплазменная коагуляция и радиочастотная коагуляция, а в зарубежных клиниках термокоагуляция и аргоноплазменная коагуляция. Все вышеперечисленные методы, вызывающие термический эффект воздействия на кровоточащие эрозивно-язвенные поражения, обладают примерно одинаковой эффективностью, как при остановке продолжающихся кровотечений, так и при профилактике их рецидивов (таблица 10).

Необходимо отметить, что ни один из методов термического действия не является идеальным средством борьбы с острым ЖКК, а недостатки и ограничения в использовании присущи всем без исключения. Так для термокоагуляции характерно более обширное и глубокое повреждение тканей, вызывающее увеличение размеров язвы или даже образование обширного некроза тканей с последующей перфорацией (осложнения в виде кровотечения возникают в 0,4 % случаев, перфорации - у 0,7 % пациентов); ограничение эффективности при наличии большой кровоточащей артерии и профузного кровотечения [28].

Таблица 10. Результаты лечения больных с продолжающимся ЖКК с использованием термических методов эндоскопического гемостаза (%)

	Аргоноплазменная коагуляция	Термокоагуляция
Первичный гемостаз	95,2	95,1
Окончательный гемостаз	93,3	91,2
Рецидив ЖКК	15	6-31,3
Экстренные операции	9,5	6,3-15

Аргоноплазменная коагуляция обладает значительно меньшим повреждающим действием на окружающие ткани, что является очевидным преимуществом метода при кровотечениях из острых неглубоких изъязвлений. Кроме того, энергия аргоноплазменной дуги может бесконтактно передаваться на кровотокающую зону в осевом, радиальном и боковом направлениях. Поскольку кровь является наилучшим проводником электрического тока, струя плазмы автоматически, по градиенту сопротивления, направляется от коагулированных участков к кровотокающим (феномен коагуляции «из-за угла»). Однако аргоноплазменный коагулятор недостаточно воздействует на сосуды через кровь и также, как и термокоагулятор, недостаточно эффективен при профузных кровотечениях.

При диаметре кровотокающего сосуда более 2,0 мм механические методы гемостаза эффективнее, чем термические или инъекционные. Эндоскопическое клипирование позволяет остановить кровотечение у 85 -100 % больных; однако частота исходных неудач или рецидивов кровотечения составляет 1,8 - 37 %. Столь большой разброс показателей исходных неудач или рецидивов кровотечения связан в основном с трудностями размещения клипс из-за неудобного расположения источника кровотечения или неполной компрессии сосудов, что ограничивает широкое применение этого способа [18].

Результаты международных доказательных исследований, так же, как и наш опыт, показывают, что только сочетание инъекционного гемостаза адреналином с аргоноплазменной коагуляцией или адреналина с термокоагуляцией, либо использование эндоклипирования, позволяет остановить продолжающееся кровотечение у 92 - 96% больных [41,43].

Высокий уровень летальных исходов при острых язвенных желудочно-кишечных кровотечениях, наблюдающийся в 80-е и 90-е годы прошлого столетия, в большинстве случаев был обусловлен рецидивами геморрагии. Частота повторных кровотечений достигала 20 %, а общая и послеоперационная летальность 15 % и 64 % соответственно [2,5,27,37,38,40]. Наиболее важными причинами рецидивов кровотечений являются: лизис защитного тромба в сосуде в условиях кислой среды желудка и/или генерализованной плаزمинемии, возникающей при ДВС-синдроме, и прогрессирующий некробиоз в язве [5].

Залогом сохранения высокой эффективности первичного эндоскопического гемостаза, снижения уровня рецидивов и летальности является своевременное назначение современных ИПП, являющихся препаратами выбора.

Пациентам после выполнения успешного эндогемостаза при продолжающихся кровотечениях, а также пациентам с признаками состоявшегося кровотечения и высоким риском развития рецидива ЖКК, ИПП назначаются в больших дозах, внутривенное болюсное введение омепразола, эзомепразола или пантопразола 80 мг, затем 8 мг/час в течение минимум 72 часов, в дальнейшем, в зависимости от степени угрозы развития рецидива геморрагии, 40 мг per os 1 раз в сутки [11,17,32,40]. Подобное радикальное устранение кислотно-пептического фактора агрессии, а также проведение динамического эндоскопического наблюдения за течением заболевания и повторной эндоскопической профилактики возобновления кровотечения (так называемая "Second look endoscopy") приводит к снижению рецидивов геморрагии до 6,0

- 15,5 % случаев, уменьшению количества экстренных операций до 6,3 -10 % [41,43]. В то же время, обращает на себя внимание сохраняющийся на протяжении десятилетия достаточно высокий уровень как послеоперационной - 16 %, так и общей летальности
- 24 %, что связано, в первую очередь, с первоначально тяжелым состоянием данной группы пациентов. Указанное обстоятельство еще раз подчеркивает настоятельную необходимость проведения профилактики развития стресс-повреждений верхнего

отдела желудочно-кишечного тракта.

Для оценки степени риска развития рецидива кровотечения и определения тактики лечения в настоящее время в большинстве клиник используется классификация Форреста (Forrest J.A., 1974).

Эндоскопические признаки степени риска развития рецидивов острых желудочно-кишечных кровотечений доброкачественного генеза (классификация Форреста)

I. Активное (продолжающееся) кровотечение:

Категория	Эндоскопические признаки кровотечения	Частота развития рецидива (без лечения), %
F-1A	струйное, пульсирующее, артериальное кровотечение	90
F-1B	умеренное кровотечение в виде подтекания крови	50-55

II. Состоявшееся кровотечение:

Категория	Эндоскопические признаки кровотечения	Частота развития рецидива (без лечения), %
F-2A	видимый, в том числе тромбированный, сосуд	43-50
F-2B	фиксированный тромб или сгусток в дне язвы	14-36
F-2C	геморрагическое пропитывание дна язвы (мелкие тромбированные сосуды)	7-10

III. Состоявшееся кровотечение:

Категория	Эндоскопические признаки кровотечения	Частота развития рецидива (без
-----------	---------------------------------------	--------------------------------

		лечения), %
F-3	чистое дно язвы, отсутствие прямых визуальных вышеперечисленных признаков	3-5

Алгоритм лечения острых желудочно-кишечных кровотечений

I. Продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение - F-1A, F-1B:

- выполнение комбинированного эндоскопического гемостаза (инъекции раствора адреналина в разведении 1:10000 (8-15 мл)) в сочетании с последующей аргонплазменной или термокоагуляцией, либо эндоклипированием) + внутривенное введение лечебных дозировок ИПП (омепразол, эзомепразол, пантопразол) в течение, минимум 72 часов с последующим переходом на пероральные формы препаратов. Экстренное хирургическое вмешательство показано при неэффективности эндоскопического гемостаза. Проведение динамического эндоскопического контроля (через 6-12-24 часа) с повторным эндоскопическим гемостазом при сохранении картины высокой степени риска развития рецидива кровотечения.

II. Отсутствие продолжающегося кровотечения + признаки высокого риска его рецидива - F-2A, F-2B:

- выполнение превентивного комбинированного эндоскопического гемостаза (инъекции адреналина 1:10000 (8 - 15 мл)) в сочетании с последующей аргонплазменной или термокоагуляцией, либо эндоклипированием) + внутривенное введение лечебных дозировок ИПП (омепразол, эзомепразол, пантопразол) в течение, не менее 72 часов с последующим переходом на пероральные формы; + динамическое эндоскопическое наблюдение (через 8-12-24 часа) с повторным эндоскопическим гемостазом при сохранении картины высокой степени риска развития рецидива кровотечения на фоне внутривенного введения лечебных дозировок ИПП.

III. Рецидив желудочно-кишечного кровотечения:

- выполнение комбинированного эндоскопического гемостаза (инъекции адреналина 1:10000 (8 -15 мл)) в сочетании с последующей аргонплазменной или термокоагуляцией, либо эндоклипированием) + внутривенное введение лечебных дозировок ИПП (омепразол, эзомепразол, пантопразол). Экстренное хирургическое вмешательство показано при неэффективности эндоскопического гемостаза.

IV. Признаки состоявшегося ЖКК с невысоким уровнем риска развития рецидива кровотечения F-2C, F-3

- внутривенное введение лечебных дозировок ИПП (омепразол, эзомепразол, пантопразол) в течение 72 часов, как минимум, + динамическое эндоскопическое наблюдение (через 24 - 72 часа) с последующим уменьшением дозировки или

переходом на таблетированную форму ИПП.

Таким образом, появление новых инъекционных форм ингибиторов протонной помпы и совершенствование методов эндоскопического гемостаза привело к изменению тактики лечения острых желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Современные методы эндоскопического первичного гемостаза и динамического лечебного эндоскопического контроля в сочетании с новейшими средствами антисекреторной терапии - ингибиторами протонной помпы - позволяют значительно уменьшить количество рецидивов кровотечения и экстренных оперативных вмешательств, снизить уровень летальных исходов.

Таблица 11. Протокол лечения острых кровотечений из верхнего отдела ЖКТ [28]

Защита дыхательных путей:

- мониторинг дыхания
- обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация трахеи)

Поддержание гемодинамики:

- адекватный венозный доступ
- инфузионная терапия
- гемотрансфузия (при НЬ ниже 70 г/л)
- препараты плазмы, тромбоциты (по показаниям)

ИПП внутривенно (H₂-блокаторы не эффективны (NB!))

- Назогастральная интубация и лаваж желудка
- Клинико-лабораторный мониторинг
- Эндоскопическое обследование/лечение

Заключение

Стресс-повреждения верхнего отдела ЖКТ играют важную роль в патогенезе и исходах у больных в критических состояниях. Клиническая настороженность и выявление факторов риска развития синдрома острого повреждения желудка позволяют своевременно начать профилактические мероприятия в отношении этих нередко фатальных расстройств. Профилактика должна носить комплексный характер, направленный на поддержание и оптимизацию всех факторов, обеспечивающих структурную и функциональную целостность ЖКТ.

Среди этих профилактических мероприятий особое значение имеет применение эффективных антисекреторных препаратов. В настоящее время такими лекарственными средствами являются ингибиторы протонной помпы, и, в частности, учитывая особенности фармакотерапии критических состояний, омепразол, эзомепразол, пантопразол для парентерального введения. Ингибиторы протонной помпы предпочтительнее H₂-блокаторов в связи с тем, что антагонисты H₂-рецепторов:

- не обеспечивают условия для стабильного гемостаза в наиболее критический период

после ГДК (72 часа) усугубляют ишемию в зоне язвенного поражения
противопоказаны при печеночной недостаточности (т.е., при значительной части
СПОН) тахифилаксия требует увеличения дозы, что приводит:

- ЖКТ: тошнота, рвота;
- ЦНС: головная боль, беспокойство;
- ССС: синусовая брадикардия, возможно AV-блокада.

Ингибиторы протонного насоса превосходят блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов по основным критериям эффективности, таким как степень подавления желудочной секреции, частота заживления эзофагита, скорость купирования симптомов, длительность ремиссии при поддерживающей терапии и т.д. Таким образом, ингибиторы протонной помпы являются препаратами выбора для профилактики и лечения стресс-повреждений верхних отделов ЖКТ.

Литература

1. Адо А.Д., Адо М.А., Пыцкий В.И. и др. (ред.) Патологическая физиология. М.:Триада-Х, 2000.
2. Багненко С.Ф., Мусинов И.М., Курыгин А.А., Синенченко ПИ. Рецидивные язвенные желудочно-кишечные кровотечения. - СПб: Невский Диалект; М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. - 256 с.
3. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. Т. 2: Пер. с англ. М. - СПб.: Бином - Невский Диалект, 1998.
4. Василенко В.Х, Гребнёв А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь: (Современные представления о патогенезе, диагностике, лечении).-АМН СССР. М.:Медицина, 1987,288 с.
5. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): Руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 384 с.
6. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: ИКЦ "Академкнига", 2001 .-304 С.
7. Исаков В. А., Клиническая фармакология и терапия, том 10, №5, 2001.
8. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002; Т.1 -752 с.
9. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002; Т.2 -808 с.

