

**РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ
(РАСХИ)**

**ПРОФИЛАКТИКА СТРЕСС-
ПОВРЕЖДЕНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЯХ**

Методические рекомендации

МОСКВА

2004

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ
(РАСХИ)

ПРОФИЛАКТИКА СТРЕСС-
ПОВРЕЖДЕНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЯХ

Методические рекомендации

МОСКВА

2004

Авторы

- Б.Р. Гельфанд** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной химиотерапии и курсом сердечно-сосудистой хирургии и хирургической флебологии ФУВ РГМУ, заведующий курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной химиотерапии, вице-президент РАСХИ
- А.Н. Мартынов** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной химиотерапии и курсом сердечно-сосудистой хирургии и хирургической флебологии ФУВ РГМУ
- В.А. Гурьянов** – анестезиолог-реаниматолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова
- Е.А. Оганесян** – Главный хирург Калужской области, член правления РАСХИ
- А.С. Базаров** – ассистент кафедры хирургии Государственного института усовершенствования врачей Министерство обороны Российской Федерации
- Л.Ю. Черниенко** – аспирант кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной химиотерапии и курсом сердечно-сосудистой хирургии и хирургической флебологии ФУВ РГМУ

***Методические рекомендации обсуждены и утверждены на
III Всероссийской научно-практической конференции РАСХИ
(июнь, 2004 г.) под председательством президента РАСХИ
академика В.С. Савельева***

В конференции приняли участие:

- ✓ Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)
- ✓ Всероссийское научно-медицинское общество хирургов (ВНМОХ)
- ✓ Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Центрального административного округа РФ
- ✓ Ассоциация травматологов и ортопедов РФ
- ✓ Альянс клинических микробиологов и химиотерапевтов
- ✓ Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов

Все права защищены. Никакая часть этого издания не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельца авторских прав.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ.....	5
СИНДРОМ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛУДКА	7
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТРЕССОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖКТ.	8
ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЯ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖКТ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ.....	13
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	14
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	15

ВВЕДЕНИЕ

Система пищеварения и, прежде всего ЖКТ, являются одной из мишеней постагрессивной реакции при критических состояниях вследствие действия ряда первичных и вторичных факторов. Среди них наиболее существенное влияние оказывают:

- ✓ 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, 12-перстная кишка) вследствие наибольшего содержания в них сосудистых α -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 [4, 6, 7]. Эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки выявляют у 75% (от 40 до 100%) больных в первые часы пребывания в ОИТ [16, 25]. Этиологическая взаимосвязь и последовательность развития нарушений: повреждение целостности слизистой оболочки (стресс-гастрит \rightarrow 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 России (май, 2004), 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.).

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, гемопозе (выделяет внутренний фактор Кастла, только при наличии которого возможно всасывание витамина B_{12}), поддержании

водно-электролитного и кислотно-основного баланса. Недаром работы И.П. Павлова по регуляции желудочной секреции и авторов, синтезировавших блокаторы H_2 -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 сильно-окислой 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 – HPO_4^{2-} и SO_4^{2-} . 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 АТФ-аза (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 слущенных 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 [5, 6]. 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 [5].

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 пре-

вышающие 30 минут, а полное обновление всех клеток поверхностного эпителия гастродуоденальной зоны происходит в течение 2-6 дней [2, 4, 5, 6]. 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 назвали (по аналогии с синдромом острого повреждения 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 [16, 25].

Основными причинами *повреждения целостности слизистой оболочки желудка* являются: локальная ишемия/реперфузия, сопровождающаяся избыточным/аномальным синтезом оксида азота, радикалов O₂, цитокинов, снижением синтеза защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации.

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.

Отёк слизистой оболочки, одной из причин которого является гипопропротеинемия, 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.

Факторы риска стресс-поражения желудка.

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

Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка проявляются двумя вариантами: I – поверхностные диффузные эрозии с низким риском развития кровотечения и II – глубокие локализованные язвы с высоким риском геморрагических осложнений, частота которых у больных, находящихся в ОИТ, достигает 14%, а летальность при них – 64% [26]. Желудочно-кишечные кровотечения чаще возникают в течение восьми суток пребывания больных в ОИТ, в среднем – на 4-ые сутки [12, 13]. 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, осложнённое в течение 24 час. нарушением гемодинамики, требующее проведения гемотрансфузии и, нередко, выполнения 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 \geq 6 [20].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТРЕССОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖКТ.

Согласно доказательным исследованиям (доказательства I-II уровня), абсолютными показаниями для проведения профилактики развития стрессовых язв (эрозий) являются: ИВЛ (ОДН), гипотензия, обусловленная септическим шоком и коагулопатия (ДВС-синдром) [18, 21, 25]. Этими исследованиями установлено, что профилактика стресс-язв ЖКТ снижает риск развития желудочно-кишечных кровотечений и не увеличивает частоту развития нозокомиальной пневмонии [12, 21]. В табл. 2 представлены данные [12], отражающие прогностическую значимость различных факторов риска развития желудочно-кишечных кровотечений у больных, находящихся в критическом состоянии.

Таблица 2

Прогностическая значимость факторов риска желудочно-кишечных кровотечений у больных в критическом состоянии (Cook D.J. et al., 1994).

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

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

В 1910 году 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), нормализация моторики желудка, повышение устойчивости слизистого барьера. Исходя из физиологического соотношения между моторно-эвакуаторной функцией желудка и секрецией соляной кислоты, для профилактики и лечения стресс-язв используют:

- ✓ антацидные средства и гастропротекторы;
- ✓ антагонисты H₂-рецепторов;
- ✓ ингибиторы протонной помпы.

Антациды и гастропротекторы.

По нейтрализующей HCl-активности антациды располагаются следующим образом: магния окись > алюминия гидроокись > кальция карбонат > магния трисиликат > натрия гидрокарбонат [1, 8].

Быстродействующие антациды – натрия гидрокарбонат и кальция карбонат при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения в нём давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого в трахею (развитие СОПЛ), а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты. Применение этих препаратов может привести к развитию системного алкалоза [1, 8].

Кроме того, все антацидные средства не обладают антипепсиновой активностью и не эффективны при кровотечении из стресс-язв и эрозий [1, 8].

Гастропротекторы включают группу средств, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижающих или препятствующих повреждающему воздействию на неё химических или физических факторов. Используют гастропротекторы для сохранения структуры и основных функций слизистой оболочки и её компонентов (особенно эндотелия сосудов, обеспечивающих микроциркуляцию в слизистой оболочке). Наиболее изученным препаратом этой группы, применяе-

мым для профилактики стресс-язв, является сукралфат или алюминия сахарозульфат. При pH ниже 4, т.е. в кислой среде, происходит полимеризация препарата, образуется клейкое вещество, которое интенсивно покрывает язвенную поверхность. Сукралфат сохраняет вязкость и клейкость и в 12-перстной кишке. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Язвенную поверхность гель прочно покрывает примерно на шесть часов. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость слизистой оболочки желудка к действию соляной кислоты [1, 8].

Учитывая то, что соляная кислота является активатором полимеризации сукралфата, нельзя комбинировать последний с антацидами и блокаторами H₂-рецепторов. Препарат не всасывается в ЖКТ и системным действием не обладает. Из побочных эффектов возможно развитие запора и сухость в ротовой полости [1, 8].

Антагонисты H₂-рецепторов.

Блокаторы H₂-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. С середины 70-х годов прошлого столетия – времени внедрения антагонистов H₂-рецепторов в практику, они приобрели широкое признание. 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 H₂-блокаторов в отношении стимулированной секреции на много ниже чем у ингибиторов протонной помпы. Кроме того, блокаторы гистаминовых рецепторов обладают угнетающим действием и на ночную секрецию соляной кислоты. Стимуляция гистамином H₂-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. Наиболее значимыми из них являются отрицательное влияние на функцию ЦНС: беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы. Совершенно очевидно, что у больных, находящихся в ОИТ, многие из которых имеют ту или иную степень энцефалопатии, эти побочные эффекты являются более чем нежелательными, поскольку усугубляют неврологические нарушения. Кроме того, блокаторы H₂-рецепторов могут приводить 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 H₂-блокаторов развивается феномен “усталости рецепторов” (эффект тахифилаксии), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности [1, 8]. Это требует увеличение дозы применяемого препарата, а, следовательно, повышает риск развития побочных эффектов.

Ингибиторы протонного насоса (помпы).

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 года был синтезирован омепразол – первый ингибитор протонного насоса. Омепразол, являющийся слабым основанием, при нейтральной 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 счёт дисульфидного мостика. Этим объясняется высокая избирательность действия омепразола именно на париетальные клетки, где имеется необходимая среда для образования сульфенамида, который является катионом и не подвергается абсорбции [1, 3, 8].

Превращение омепразола в сульфенамид происходит быстро (через 2-4 мин), он эффективно подавляет базальную и вызванную любым раздражителем секрецию соляной кислоты, снижает общий объём желудочной секреции и угнетает выделение пепсина. Кроме того, у омепразола обнаружена гастропротекторная активность, механизм которой неясен. Продукцию внутреннего фактора Кастла препарат не изменяет, не влияет на скорость эвакуации содержимого желудка в 12-перстную кишку. Препарат хорошо переносится. Возможны диарея, тошнота, слабость, головная боль, однако они выражены незначительно и наблюдаются крайне редко – при использовании у десятков миллионов больных эти побочные эффекты отмечены лишь в 2,5% случаев. [1, 3, 8]. Экспериментальные исследования на животных выявили высокую эффективности применения омепразола для профилактики стрессовых язв [29].

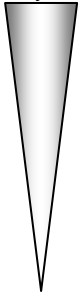
Весьма важным для практики интенсивной терапии является наличие не только таблетированных форм, но и парентерального препарата омепразола, который выпускается под названием Лосек. Совершенно очевидно, что внутривенное применение омепразола позволяет проводить профилактику стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях, у которых пероральная терапия не возможна.

Омепразол, вводимый внутривенно в дозе 40 мг каждые 6 часов (вводится в течение 20-30 мин) или в виде постоянной инфузии со скоростью 8 мг/час, более эффективен, чем H_2 -блокатор ранитидин (50 мг в/в \times 3 раза в сутки), так как устойчиво поддерживает pH в желудке ≥ 6 [9, 16, 22, 23, 24]. Применение омепразола позволяет поддерживать pH в желудке более 6 и при более низких дозировках, в частности 40 мг 2 раза в сутки.

В табл. 3 представлены данные, характеризующие устойчивость антисекреторной активности омепразола и блокаторов H_2 -рецепторов [10].

Таблица 3

Внутрижелудочный pH (24 часа) после введения различных блокаторов.

продолжительность действия в течение суток 	Лекарственный препарат		pH
	Омепразол (лосек)	(40 мг в/в × 2 раза)	6,42±0,47
	Фамотидин	(40 мг в/в × 2 раза)	4,31±1,31
	Ранитидин	(50 мг в/в × 3 раза)	3,74±2,48
	Циметидин	(200 мг в/в × 4 раза)	3,33±1,68

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

В соответствии с данными литературы, подтверждаемые нашим опытом, для профилактики стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях достаточно дозы омепразола 40 мг × 2 раза в сутки в течении всего периода риска, но не менее 3 дней. Для профилактики аспирационного повреждения лёгких при вводной анестезии целесообразно однократное применение 40 мг омепразола.

Следует отметить, что повышение внутрижелудочного pH способствует увеличению колонизации бактерий. Усиление бактериальной колонизации в ротоглотке может быть фактором риска развития нозокомиальной пневмонии (НП). Однако это предположение не подтверждается во многих исследованиях: риск развития нозокомиальной пневмонии при применении антисекреторных препаратов не увеличивается [12, 14, 15, 28]. Важно, что бы 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 [9, 17, 18, 21] и не увеличивает риск развития пневмонии (доказательства I уровня) [12, 17]. Профилактическое применение антисекреторных препаратов и сукралфата не приводит к увеличению частоты развития НП_{ивл} и усилению колонизации верхних дыхательных путей грамм-отрицательными бактериями.

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 желудочно-кишечного тракта базируется на комплексном анализе клинической ситуации:

1. Оценка факторов риска и их значимости

Для больных находящихся в ОИТ особое значение в качестве этиопатогенетических факторов развития острого повреждения верхнего отдела ЖКТ имеют следующие: острая дыхательная недостаточность, коагулопатия, артериальная гипотензия любого генеза, сепсис (особенно тяжёлый) (табл. 2). При ведении больных с ожоговой травмой особое значение имеет площадь ожога более 30%. Наличие этих нарушений является категорическим показанием для немедленного назначения 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. Наличия сопутствующих заболеваний или органических расстройств, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику применяемых лекарственных средств

Энцефалопатия любого генеза также является относительным противопоказанием для применения блокаторов H_2 рецепторов, поскольку эти препараты могут влиять на ментальный статус в силу своего действия на гистаминоподобные рецепторы в центральной нервной системе. Сопутствующая печёночная и почечная недостаточности являются дополнительными факторами развития стресс-поражений ЖКТ и, следовательно, являются дополнительным фактором, определяющим показания к применению фармакологической профилактики стресс-повреждений.

Учитывая изложенное, следует признать, что оптимальным фармакологическим средством профилактики является применение ингибиторов протонной помпы. Продолжительность профилактического применения этих препаратов зависит от длительности действия фактора риска. Дозировка препаратов зависит от «повреждающей значимости» фактора риска. В частности при дыхательной недостаточности, коагулопатии, тяжёлом сепсисе доза омепразола должна составлять 40 мг 2 раза в сутки внутривенно. При наличии этиопатогенетических факторов меньшей значимости ($RR < 2$) доза может быть уменьшена до 40 мг 1 раз в сутки.

Для профилактики стресс-язв чаще используют болюсное внутривенное введение (40 мг в течение 10 мин), а для профилактики рецидива или лечения кровотечения – непрерывное внутривенное введение: 80 мг омепразола в течение 15 мин, затем 8 мг/ч в течение 72 часов, затем 20 мг per os до эндоскопического заживления.

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 [11, 19]. Протокол лечения больных с развившимся кровотечением должен включать применение ингибиторов протонной помпы, т.к. блокаторы H₂-рецепторов при кровотечении не эффективны (табл. 4)! Наш клинический опыт свидетельствует об эффективности и целесообразности использования этого протокола в лечебной практике.

Таблица 4

Протокол лечения кровотечений из верхнего отдела
желудочно-кишечного тракта [27]

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• <u>Защита дыхательных путей</u><ul style="list-style-type: none">✓ Мониторинг дыхания✓ Обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация трахеи)• <u>Поддержание гемодинамики</u><ul style="list-style-type: none">✓ Адекватный венозный доступ✓ Инфузионная терапия✓ Гемотрансфузия (при Hb ниже 70 г/л)✓ Препараты плазмы, тромбоциты (по показаниям)• <u>ИПП</u> внутривенно (блокаторы H₂-рецепторов не эффективны (NB!))• Назо-гастральная интубация и лаваж желудка• Клинико-лабораторный мониторинг• Эндоскопическое обследование/лечение |
|---|

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс-повреждения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта играют важную роль в патогенезе и исходах у больных с критическими состояниями. Клиническая настороженность и выявление факторов риска развития синдрома острого повреждения желудка позволяет своевременно начать профилактические мероприятия в отношении этих нередко фатальных расстройств. Эта профилактика должна носить комплексный характер, направленный на поддержание и оптимизацию всех факторов, обеспечивающих структурную и функциональную целостность желудочно-кишечного тракта. Среди этих профилактических мероприятий особое значение имеет применение эффективных антисекреторных препаратов. В настоящее время такими лекарственными средствами являются ингибиторы протонной помпы, и прежде всего, учитывая особенности фармакотерапии критических состояний, омепразол для парентерального введения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: в 2 томах. Т. 2 / Пер. с англ. - М.- СПб.: Бином - Невский Диалект, 1998. - 670 С.
2. Василенко В.Х., Гребнёв А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь: (Современные представления о патогенезе, диагностике, лечении)/АМН СССР. - М.: Медицина, 1987, 288 С.
3. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: ИКЦ "Академкнига", 2001. - 304 С.
4. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. В 2 Т. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2002. - Т. 1. - 752 С.
5. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. В 2 Т. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2002. - Т. 2. - 808 С.
6. Патологическая физиология. / Под. ред А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого, и др. - М.: Триада-Х, 2000. - 574 С.
7. Руководство по общей патологии человека. / Под. ред. Н.К. Хитрова, Д.С. Саркисова, М.А. Пальцева. - М.: Медицина, 1999. - 728 С.
8. Харкевич Д.А. Фармакология. / Издательство "Медицина", 1996. - 543 С.
9. Brunner G.H., Thiesemann C. The potential clinical role of intravenous omeprazole. // *Digestion*. - 1992. - Vol. 51(1). - p.17-20.
10. Cash B.D. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. // *Crit. Care Med*. - 2002. - Vol. 30(6). - p.373-378.
11. Conrad S.A. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. // *Crit. Care Med*. - 2002. - Vol. 30(6). - p.365-368.
12. Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H., et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups. // *N. Engl. J. Med*. - 1994. - Vol. 330. - p.397-381.
13. Cook D.J., Guyatt G., Marshall J., et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation: Canadian Crit. Care Trials Group. // *N. Engl. J. Med*. - 1998. - Vol. 338. - p.791-797.
14. Cook D.J., Reeve B.K., Guyatt G.H., et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. // *JAMA*. - 1996. - Vol. 275. - p.308-314.
15. Cook D.J., Witt L.G., Cook R.J., et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: A meta-analysis. // *Am. J. Med*. - 1991. - Vol. 91. - p.519-527.
16. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for therapeutic benefits of acid suppression. // *Crit. Care Med*. - 2002. - Vol. 30(6). - p.351-355.
17. Geus W.P. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? // *Scand. J. Gastroenterol*. - 2000. - Suppl. 232. - p.10-20.
18. Geus W.P., Lamers C.B. Intravenous gastric acid inhibition for stress ulcers and bleeding peptic ulcers. // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* - 1999. - Vol. 143(50). - p.2514-2518.
19. Heyland D., Griffith L., Cook D.J., et al. The clinical and economic consequences of clinically important gastrointestinal bleeding in the critically ill. // *Crit. Care Med*. - 1995. - Vol. 23. p.108.
20. Lanas A., Artal A., Bias J., et al. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer. // *J Clin Gastroenterol*. - 1995. Vol. 21(2). - p. 103-106.

21. Lasky M.R., Metzler M.H., Phillips J.O. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. // *J. Trauma*. - 1998. - Vol. 44(3). - p.527-533.
22. Laterre P.F., Horsmans Y. Intravenous omeprazole in critically ill patients: a randomized, crossover study comparing 40 with 80 mg plus 8 mg/hour on intragastric pH. // *Crit. Care Med.* - 2001. - Vol. 29(10). - p.1931-1935.
23. Levy M.J., Seelig C.B., Robinson N.J., Ranney J.E. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. // *Dig. Dis. Sci.* - 1997. - Vol. 42(6). - p.1255-1259.
24. Merki H.S., Wilder-Smith C.H. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? // *Gastroenterology*. - 1994. - Vol. 106(1). - p.60-64.
25. Raynard B., Nitenberg G. Is prevention of upper digestive system hemorrhage in intensive care necessary? // *Schweiz. Med. Wochenschr.* - 1999. - Vol. 129(43). - p.1605-1612.
26. Schuster D.P., Rowley H., Feinstein S., et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. // *Amer. J. Med.* - 1984. Vol. 76(4). - p.623-630.
27. Simoons M., Gevers A.M., Rutgeerte P. Endoscopic therapy for upper gastrointestinal hemorrhage: A state of the art. // *Hepatogastroenterology*. - 1999. - Vol. 46. - p.737-745
28. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H₂-antagonists for stress ulcer prophylaxis: A meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. // *Crit. Care Med.* - 1991. - Vol. 19. - p.942-949.
29. Warzecha Z., Dembinski A., Brzozowski T., et al. Histamine in stress ulcer prophylaxis in rats. // *J. Physiol. Pharmacol.* - 2001. - Vol. 52(3). - p.407-21.