

КЛИМАШЕВИЧ
Александр Владимирович

МОНИТОРИНГОВАЯ КОРРЕКЦИЯ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ
В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВА
ЯЗВЕННОГО ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

14.00.27 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов
2007

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Шапкин Юрий Григорьевич.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Блувштейн Григорий Авраамович;

доктор медицинских наук, профессор Александров Денис Анатольевич.

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Самарский ГМУ Росздрава».

Защита состоится _____ на заседании
диссертационного совета Д.208.094.01 при ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»
по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава».

Автореферат разослан _____

дата

Ученый секретарь

диссертационного совета, доктор медицинских наук,

профессор Маслякова Г.Н.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Результаты лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями далеки от желаемого уровня (Панцирев Ю.М., 2003). В развитых странах летальность при кровотечениях язвенной этиологии практически не уменьшилась, по-прежнему удерживаясь на “роковой” отметке 10% (Fleischer B., 1999). Причиной, влияющей на рост неудовлетворительных исходов лечения язвенных кровотечений, служит рецидивное кровотечение в ранние сроки после выполненного эндоскопического гемостаза или первого эпизода кровотечения (Rockal T.A. et al., 1996; Bleau V.L. et al., 1997).

В современной хирургической практике у больных с кровоточащей язвой роль эндоскопического гемостаза и антисекреторной терапии четко не определены: не разработаны показания к их применению и не определены критерии контроля над их эффективностью. Выбор метода консервативного лечения больных с острой геморрагией из верхних отделов желудочно-кишечного тракта остается наиболее сложным и спорным в экстренной хирургии брюшной полости (Панцирев Ю.М. и соавт., 2000; Ohta S. et al., 1996). У больных язвенной болезнью целью консервативного лечения после остановки кровотечения является профилактика раннего рецидива, достигаемая фармакологическим подавлением кислотности в желудке с применением либо ингибиторов протонной помпы, либо блокаторов H_2 -рецепторов к гистамину (Вовк Е.И., 2003).

Проблема лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений нам представляется следующим образом: остановку продолжающегося кровотечения с помощью эндоскопических методик на фоне адекватной заместительной и антисекреторной терапии; в тех ситуациях, когда эндоскопический гемостаз оказывается несостоятельным, необходимо применение традиционных хирургических вмешательств; при наличии прецидивного синдрома целесообразно сочетание эндоскопических методик с медикаментозным воздействием на секреторную функцию слизистой желудка. Мы вправе ожидать адекватного эффекта нейтрализации гиперсекреции от применения препаратов двух групп: H_2 -блокаторов и ингибиторов протонной помпы.

Несмотря на применение антисекреторных средств, нередко наблюдаются тяжелые рецидивные кровотечения на фоне введения как H₂-блокаторов, так и ингибиторов протонной помпы (Гостищев В.К., Евсеев М.А., 2004). Развившееся рецидивное кровотечение сопровождается высокой летальностью. В связи со сказанным выбор оптимального метода антисекреторной терапии актуален и должен решаться индивидуально с учетом показателей pH-метрии.

Цель исследования

Изучить эффективность и оптимизировать тактику использования антисекреторных препаратов под контролем мониторинга pH при лечении больных с предрецидивным синдромом при язвенном гастродуоденальном кровотечении.

Задачи исследования

1. С помощью изучения параметров желудочной секреции уточнить объективные критерии предрецидивного синдрома у хирургических больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением.
2. Сравнить эффективность различных методик коррекции желудочной секреции при кровоточащей гастродуоденальной язве. Разработать методику антисекреторной терапии, позволяющую снизить частоту рецидивов язвенного кровотечения и уменьшить количество экстренных операций.
3. Разработать методику контроля эффективности коррекции желудочной секреции у больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением.
4. На основании изучения динамики желудочной секреции при использовании антисекреторных препаратов уточнить показания к превентивным экстренным операциям при предрецидивном синдроме.

Научная новизна

В результате проведенных исследований в сравнительном аспекте определена эффективность различных методик коррекции желудочной секреции для профилактики рецидива кровотечения у больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением.

Впервые обоснована и разработана методика комбинированного применения антисекреторных препаратов H₂-блокаторов и ингибиторов протонной помпы (квamatел и лосек) при язвенных гастродуоденальных кровотечениях, обеспечивающая

более высокую стабильность гемостаза, чем каждый из этих способов в отдельности.

Впервые определен объективный критерий прецидивного синдрома, заключающийся в неэффективности антисекреторной терапии при остановившемся кровотечении из гастродуоденальной язвы, определяемой на основании показателей мониторинговой pH-метрии.

Практическая значимость работы

1. Осуществлена оценка эффективности различных методик коррекции желудочной секреции для профилактики рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения. Доказана более высокая эффективность использования инъекционных антисекреторных препаратов по сравнению с их таблетированными формами (H_2 -блокаторов и ингибиторов протонной помпы) у больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением.

2. Разработанная комбинированная схема антисекреторной терапии, сочетающая достоинства использования H_2 -блокаторов и ингибиторов протонной помпы, обеспечивает надежную профилактику рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения у больных хирургического профиля.

3. Доказано, что эффективная коррекция желудочной секреции позволяет уменьшить количество хирургических вмешательств, выполняемых в экстренном и срочном порядке.

4. Доказано, что суточный мониторинг pH желудочного содержимого позволяет выявить больных, резистентных к медикаментозной терапии, и тем самым прогнозировать возможный рецидив кровотечения.

5. Модернизированный пятидатчиковый pH-метрический зонд облегчает методику проведения дуоденального зондирования у больных с кровоточащей гастродуоденальной язвой для исследования секреторной функции, что оформлено в виде рационализаторского предложения «Модифицированная олива для пятидатчикового pH-метрического зонда гастроскана АГМ-03» № 305 от 21.03.06.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Мониторинг кислотности верхнего отдела желудочно-кишечного тракта позволяет индивидуально оценить эффективность антисекреторных препаратов и выявить больных с предрецидивным синдромом, резистентных к ним.

2. Использование инъекционных форм антисекреторных препаратов у хирургических больных с прогнозируемым предрецидивным синдромом достоверно снижает риск рецидива кровотечения и уменьшает число экстренных хирургических вмешательств по поводу предрецидивного синдрома.

3. Комбинированная антисекреторная терапия у хирургических больных с кровоточащей гастродуоденальной язвой обеспечивает высокую стабильность гемостаза.

Внедрение результатов исследования в практику

Выводы и практические рекомендации этого исследования внедрены в работу ММУ городской клинической больницы № 6 им. В.Н. Кошелева г. Саратова и областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко г. Пензы. Результаты работы и сформулированные в ней выводы применяются на кафедре госпитальной хирургии педиатрического факультета Саратовского государственного медицинского университета и кафедре хирургических болезней медицинского института Пензенского государственного университета для обучения студентов, клинических ординаторов и интернов.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на 41-й научно-практической межрегиональной конференции врачей «Модернизация здравоохранения и совершенствование охраны здоровья населения» (Ульяновск, 2006 г.); XV научных чтениях памяти академика Н.Н. Бурденко «Актуальные вопросы современной клинической медицины» (Пенза, 2006 г.); на заседании областного научно-практического общества хирургов им. С.В. Кульнева (Пенза, 2006); на заседании областного научно-практического общества хирургов им. С.И. Спасокукоцкого (Саратов, 2007).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 11 печатных работ, из них 2 в изданиях, рецензируемых ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 183 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 179 отечественных и 89 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 51 таблицей и 54 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу работы составили 322 больных, госпитализированных с острым гастродуоденальным язвенным кровотечением в ОКБ им. Н.Н. Бурденко г. Пензы с 2003 по 2005 г.г. Возраст пациентов составил от 14 до 87 лет. Из общего числа пациентов женщин было 79 (24,5%), мужчин – 243 (75,5%).

Язвенное кровотечение в желудочно-кишечный тракт было обусловлено развитием осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язв гастроэнтероанастомоза, а также острых язв, формирующихся на фоне тяжелой сопутствующей патологии, провоцирующих факторов (прием алкоголя и лекарственных препаратов). В зависимости от использования антисекреторных препаратов (инъекционных и таблетированных) все больные с острыми гастродуоденальными кровотечениями были распределены на две однородные по полу и возрасту группы ($p>0,05$). Группа сравнения составлена из больных, лечившихся в отделении одновременно с основной группой. Особенностью лечения этих пациентов служило не использование инъекционных форм антисекреторных препаратов по ряду причин: в вечерние и ночные часы, выходные дни (при отсутствии исследователя в отделении), в период дефицита названных препаратов в больнице. Подавляющее число пациентов – 262 (81,4%) – в исследуемых группах находились в возрасте от 23 до 71 года (медиана 45 лет). Городских больных было 121, пациентов из сельской местности – 201. Выраженной сезонности поступления больных с кровоточащей гастродуоденальной язвой нами не отмечено, что соответствует мнению ряда авторов об изменении сезонного характера язвенной болезни в последние годы (Григорьев П.Я. с соавт., 1997; Гусева Л.А., Варварин М.И., Жаболенко В.П., 1998). Из 322 человек весной и осенью госпитализированы только 166 (51,5%).

В зависимости от ДЦК зарегистрированы 246 (76,4%) больных с легкой степенью кровопотери, со средней степенью – 32 (9,9%), и 44 пациентов (13,7%) – госпитализированы с тяжелой степенью кровопотери.

Причинами острого гастродуоденального кровотечения в исследуемых группах чаще всего были хроническая язва луковицы двенадцатиперстной кишки (в 49% наблюдений) и хроническая язва желудка (у 34,7% больных).

При остановившемся кровотечении из гастродуоденальной язвы на хирургическую тактику влияло наличие или отсутствие прецидивного синдрома, понятие о котором было впервые сформулировано на кафедре госпитальной хирургии педиатрического факультета Саратовского государственного медицинского университета (Шапкин Ю.Г. и соавт., 2000). Под прецидивным синдромом мы понимаем определенное сочетание разнообразных клинических, эндоскопических, гемодинамических и лабораторных признаков, свидетельствующих о высоком риске рецидива кровотечения. Верификацию прецидивного синдрома больным с острым язвенным гастродуоденальным кровотечением выполняли с помощью компьютерной экспертной системы, разработанной на кафедре госпитальной хирургии педиатрического факультета СГМУ (Шапкин Ю.Г., 1995).

Больным, поступившим с гастродуоденальным кровотечением, проводили мероприятия, направленные на подтверждение факта кровотечения, установление его источника и характера, определение степени активности кровотечения. В ходе эндоскопического исследования диагностировали источник кровотечения, его размеры, локализацию, интенсивность геморрагии и признаки стабильности гемостаза.

Все больные получали стандартную терапию, направленную на купирование водно-электролитных расстройств и восполнение объема циркулирующей крови. С целью коррекции анемии, при кровопотере средней степени тяжести и тяжелой, выполняли гемо- и плазмотрансфузии. В соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, проводилась гемостатическая и антихеликобактерная терапия.

Как в палате интенсивной терапии, так и в условиях отделения, части больным выполнялось исследование кислотопродуцирующей функции желудка методом внутрижелудочной рН-метрии. В условиях нашей клиники для определения рН верхних отделов желудочно-кишечного тракта применялись мониторинг кислотооб-

разования, осуществляемый аппаратом для суточного мониторирования «Гастроскан – 24», и экспресс – рН-метрия – аппарат «АГМ-03». Все ацидогастрометры изготовлены на НПП «Исток – Система» (г. Фрязино).

Суточный мониторинг рН дает возможность исследовать кислотопродуцирующую функцию желудка в условиях, максимально приближенных к физиологическим; изучить влияние на кислотопродукцию различных эндогенных и экзогенных факторов и, в частности, медикаментозных препаратов. Появление в последние годы мощных ингибиторов желудочной секреции, в том числе пролонгированного действия, сделало внутрижелудочное мониторирование рН единственным объективным методом в оценке эффективности этих препаратов.

Результаты проведенного исследования позволили нам определить особенности секреции в зависимости от различных кислотозависимых заболеваний и критических состояний; подобрать оптимальную схему антисекреторной терапии с учетом индивидуальной чувствительности пациента; объективизировать прогноз рецидивной геморрагии; оптимизировать систему оказания специализированной помощи больным с кровоточащей гастродуоденальной язвой.

Статистический анализ выполнялся с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. (USA, 2001) и Biostat 4.3 (USA, 1998). Из многочисленных возможностей этих программ для анализа имеющегося материала использовались методы описательной статистики, корреляционный и дисперсионный анализы, параметрические и непараметрические методы. При $p < 0,05$ отличие считалось достоверным. Для оценки значимости малых по объему выборок применялся точный критерий Фишера; при анализе качественных признаков – таблицы сопряженности: критерий χ^2 . Для выявления связи между отдельными признаками использовались частные коэффициенты корреляции. При $p < 0,05$ коэффициент корреляции достоверно отличался от 0.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Антисекреторная терапия при остром кровотечении из верхнего отдела пищеварительного тракта у больных основной группы осуществлялась с применением инъекционных форм антисекреторных препаратов: а) H_2 -блокаторов 3-го поколения (квamatел) – 116 пациентов (72,1%); б) ингибиторов протонной помпы (лосек) – 11 больных (6,8%); в) их комбинации – 34 человека (21,1%). Всего антисекреторная

терапия инъекционными препаратами использована у 161 пациента. У больных группы сравнения при язвенном кровотечении мы применяли стандартную антисекреторную терапию таблетированными антисекреторными препаратами: а) H₂-блокаторы второго поколения (ранитидин) – 40 (24,9%); б) H₂-блокаторы третьего поколения (квamatел) – 71 (44,1%); г) ингибиторы протонной помпы (омез) – 50 (31%). Такое лечение применено у 161 пациента на базе экстренного отделения ОКБ им. Н.Н. Бурденко.

Таблетированные H₂-блокаторы второго поколения (ранитидин) нами использованы у 40 (12,4%) больных. При этом локализация язвы в желудке отмечалась у 14 (35%) больных, в двенадцатиперстной кишке – у 26 (65%) пациентов.

При суточном мониторинговании рН, выполненном 27 пациентам, гиперацидность (рН менее 2) обнаружена у 18 (69,2%) человек. Именно эти больные рассматривались для оценки эффективности антисекреторной терапии. На фоне проводимой терапии среднее значение рН регистрировалось на уровне $2,7 \pm 0,1$; латентный период препарата составил 2 часа 12 мин; общее время с рН < 2 – 11 часов 25 минут (52,9% всего времени исследования); время с рН от 2 до 4 – 9 часов 2 минуты (41,9%); время с рН > 4 – 1 час 7 минут (5,2%).

Для оценки эффективности антисекреторной терапии 34 больным выполнены контрольные измерения кислотности на 3–4-е сутки лечения. У 10 (29,4%) пациентов наблюдалась гиперацидность; у 16 (47,1%) – медикаментозная нормаацидность (при рН от 2 до 4) и у 8 (23,5%) – медикаментозная анацидность. Сравнивая показатели рН, зарегистрированные на фоне проводимой медикаментозной терапии, с базальными получили следующие результаты: абсолютная резистентность отмечена в 19,2% случаях; на 3–4-е сутки в ходе лечения препаратами данной группы средние значения рН регистрировались на уровне $1,7 \pm 0,3$ (синдром «тахифилаксии»).

Предрецидивный синдром верифицирован у 8 (15%) больных. У 1 пациента с локализацией язвы в желудке и у 2 человек в ДПК кишке развился рецидив кровотечения (на вторые сутки пребывания в стационаре). При этом у больных, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, регистрировались низкие показатели рН как базальной, так и на фоне терапии. Во всех наблюдениях рецидив кровотечения отмечен в случае отказа больных от операции. При рецидиве из язвы

желудочной локализации выявлялась анацидность. В процессе выполненного суточного мониторинга 3 пациентам с верифицированным предрецидивным синдромом (как с язвой желудка, так и ДПК) зарегистрировано стойкое гиперацидное состояние – им выполнены превентивные хирургические вмешательства.

Таким образом, при приеме H₂-блокаторов второго поколения пристального внимания требуют к себе больные с угрозой рецидива кровотечения, особенно на вторые сутки постгеморрагического периода с гиперацидным состоянием. Настороженности врача требуют пациенты с язвой желудка, так как несмотря на достигнутое анацидное состояние возможен рецидив кровотечения.

H₂-блокаторы третьего поколения являются наиболее совершенным классом антисекреторных препаратов. Они имеют менее короткий латентный период и большую продолжительность действия, а также вызывают более быстрое и продолжительное повышение рН до слабокислых или щелочных значений. Наиболее распространенным представителем данной группы препаратов является квамател. На базе экстренного хирургического отделения проведено лечение квамателом 71 (22,1%) пациента. В зависимости от локализации язвенного процесса больные распределялись следующим образом: с язвой желудка – 31 (43,7%) пациент, с язвой двенадцатиперстной кишки – 36 (50,7%) человек, с пептической язвой анастомоза – 4 (5,6%).

При суточном мониторинговании, выполненном 51 больному, состояние базальной гиперацидности отмечено у 47 (92,2%) человек. По результатам проводимой медикаментозной терапии среднее значение рН регистрировалось на уровне $2,8 \pm 0,2$; начало действия препарата составило 1 час 36 мин; общее время с рН < 2 составило 7 часов 8 минут (36,8% всего времени исследования); время с рН от 2 до 4 – 10 часов 10 минут (52,5%); время с рН > 4 – 2 часа 4 минуты (10,7%).

С учетом оценки эффективности антисекреторной терапии 56 больным выполнены контрольные измерения кислотности на 3–4-е сутки лечения. У 10 (17,9%) пациентов отмечена гиперацидность; у 41 (73,2%) – медикаментозная нормацидность и у 5 (8,9%) человек – медикаментозная анацидность. Сравнивая показатели рН на фоне проводимой медикаментозной терапии с базальными, получили: абсолютная резистентность отмечается в 5,9% наблюдений (на протяжении всего исследования

сохраняется гиперацидное состояние); рН на 3–4-е сутки лечения снижается до 2,8 (резистентность H₂-рецепторов).

Следует сказать, что среди пациентов, получавших таблетированный квама-тел, в большинстве случаев (97,2%) не был диагностирован предрецидивный синдром. В двух наблюдениях с предрецидивным синдромом успешно проведена консервативная терапия без рецидивов.

Класс ингибиторов протонной помпы является качественно новым, так как действует непосредственно на Н – К АТФ-азу, препятствуя поступлению водородных ионов в просвет желудка и, как следствие, образованию соляной кислоты. Лечение ИПП проведено 50 (15,5%) больным. Применялась стандартная антисекреторная терапия – по 20 мг препарата «Омес» 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов. Локализации язвы в желудке наблюдалась у 18 (36%) больных, в двенадцатиперстной кишке – у 30 (60%) пациентов и в 2 (4%) случаях в месте ранее сформированного анастомоза после резекции желудка.

При суточном мониторинге рН, выполненном 31 больному, состояние базальной гиперацидности (рН < 2) обнаружено у 23 (74,2%) человек. Для оценки эффективности антисекреторной терапии, рассматривались только гиперацидные состояния. При этом среднее значение рН отмечено на уровне $6,1 \pm 0,7$; начало действия препарата составило 1 часа 52 мин; общее время с рН < 2 составило 2 часа 13 минут (9,8% всего времени исследования); время с рН от 2 до 4 – 2 часа 33 минуты (11,25%); время с рН > 4 – 17 часов 53 минуты (78,9%). На 3–4-е сутки 38 больным выполнены контрольные измерения кислотности: у 2 (5,3%) пациентов зарегистрирована гиперацидность, у 6 (15,8%) – медикаментозная нормацидность и у 30 (78,9%) человек отмечена медикаментозная анацидность.

При сравнении данных с базальными установлено, что резистентность отмечается редко (3,2%). Вместе с тем, в процессе лечения ингибиторами протонной помпы нами не наблюдалось синдрома «тахифилаксии»; достигнутый антисекреторный ответ в 83,9% случаев сохранялся в течение всего периода лечения на уровне анацидности.

Предрецидивный синдром верифицирован у 4 (8%) пациентов. У 1 больного с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки развился рецидив кровотечения в

первые часы с момента поступления в стационар (во время латентного периода действия препарата). По данным рН-граммы, у него определялось гиперацидное состояние. У одного больного с гигантской язвой желудка, локализованной на малой кривизне, на 7-е сутки лечения развился рецидив кровотечения вопреки констатированному анацидному состоянию. Приведенные факты позволяют предположить, что не всегда анацидное состояние желудка гарантирует стабильный гемостаз в язве и отсутствие вероятности рецидива кровотечения, особенно при локализации язвенного процесса в желудке.

Несмотря на иногда развивающиеся рецидивы кровотечения, у некоторых больных, находящихся в тяжелом состоянии, благодаря мониторинговой антисекреторной терапии удается избежать необходимого по ситуации, но в то же время опасного для жизни хирургического вмешательства.

Применение инъекционных форм H₂-блокаторов третьего поколения позволяет использовать их в критических ситуациях, когда необходимо их парентеральное введение. Преимуществом такой формы является сокращение периода латентного действия препарата. В качестве средства антисекреторной терапии в нашем отделении использовалась инъекционная форма кваматела в стандартной дозе у 34 больных, в двойной дозе – у 18 пациентов и в смешанной дозе у 64 человек (табл. 1).

Таблица 1

Варианты использования инъекционного кваматела

Доза препарата	Способ введения	Кол-во больных
Стандартная	20 мг в/в капельно два раза в сутки	34
Двойная	Стартовое в/в введение 40 мг болюсно; далее 40 мг в/в капельно два раза в сутки	18
Смешанная	Стартовое в/в введение 40 мг болюсно; далее 20 мг в/в капельно два раза в сутки	64

Инъекционный H₂-блокатор (квамател) использован у 47 (40,5%) больных при локализации язвы в желудке, у 66 (56,9%) пациентов – при локализации в двенадцатиперстной кишке и у 3 человек (2,6%) – при пептической язве анастомоза.

Из 86 больных, которым проводилось суточное мониторирование, гиперацидность обнаружена у 72 (83,7%) человек.

По результатам 34 исследований с использованием стандартной дозы среднее значение рН регистрировалось на уровне $4,4 \pm 0,8$; начало действия препарата составило 33 ± 5 минут; общее время с $\text{pH} < 2$ составило 55 ± 5 минут (4,2% всего времени исследования); время с рН от 2 до 4 составило 20 часов 28 минут (92,9%); время с $\text{pH} > 4$ – 39 ± 5 минут (2,9%). Длительность действия препарата после однократного введения составила 12–14 часов.

С целью сокращения латентного периода и достижения анацидного состояния решено использовать двойную дозу препарата: болюсное внутривенное введение 40 мг кваматела с последующей его в/в капельной инфузией 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов. По результатам 18 исследований среднее значение рН отмечено на уровне $4,7 \pm 0,6$. Начало действия препарата составило $13 \pm 1,5$ минуты; $\text{pH} < 2$ составило $47 \pm 2,3$ минуты (3,6% всего времени исследования); время с рН от 2 до 4 – 20 часов 27 ± 12 минут (92,6%); время с $\text{pH} > 4$ – 51 ± 2 минуты (3,5%).

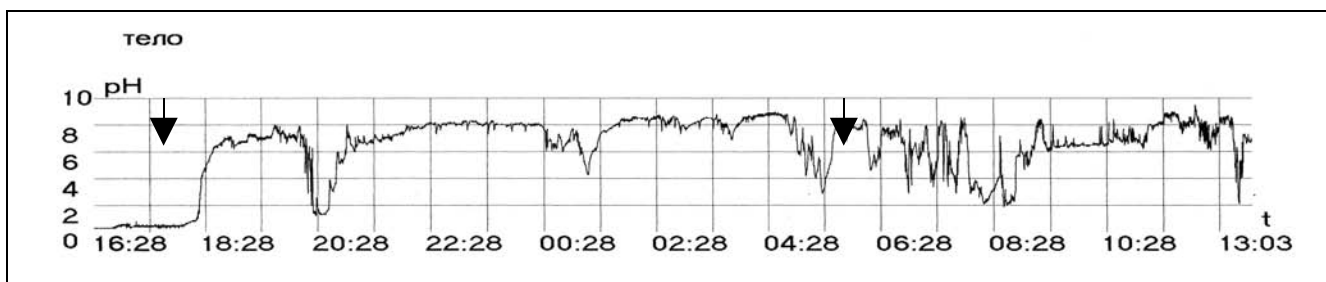


Рис. 1. Графический режим записи суточного мониторирования рН больного А., 24 лет, при введении двойной дозы кваматела в/в

Представленная рН-грамма (рис.1) показывает, что антисекреторное действие препарата начинается через 15 минут. При повторном введении препарата через 15 часов сохраняется гипо- и анацидное состояние. На основании предварительно полученных данных проведен сравнительный анализ использования двух методик введения препарата (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка средних показателей секреции

Показатели	Дозы препарата	
	Стандартная	двойная

Время исследования	22:02	22:05
Минимальное рН	0,3	0,3
Максимальное рН	6,3±0,6	6,3±0,3
Среднее значение рН	4,4±0,8	4,7±0,6
Базальная рН	0,7±0,2	0,7±0,3
<u>Латентный период, мин.</u>	33±5	13±1,5
Время с рН < 2, мин.	55±5	47±2,3
% времени рН <2	4,2%	3,6%
Время с рН 2–4, мин.	1228±33	1227±12
% времени с рН 2–4	92,9%	92,6%
Время с рН > 4, мин.	39±5	51±2
% времени с рН > 4	2,9%	3,5%

Видна зависимость уменьшения латентного времени действия препарата от увеличения дозы препарата ($p < 0,05$). По остальным параметрам статистически значимых отличий не получено. В связи с изложенным, предложили смешанный вариант введения: в качестве стартовой терапии – введение 40 мг болюсно с последующей стандартной в/в капельной инфузией препарата по 20 мг два раза в сутки.

По результатам 34 исследований среднее значение рН отмечено на уровне $5,1 \pm 0,8$. Начало действия препарата составило $14 \pm 1,3$ минуты, общее время с рН < 2 – 40 ± 6 минут (3,1% всего времени исследования); время с рН от 2 до 4 – 20 часов 28 минут (93,2%); время с рН > 4 – 49 ± 5 минут (3,7%).

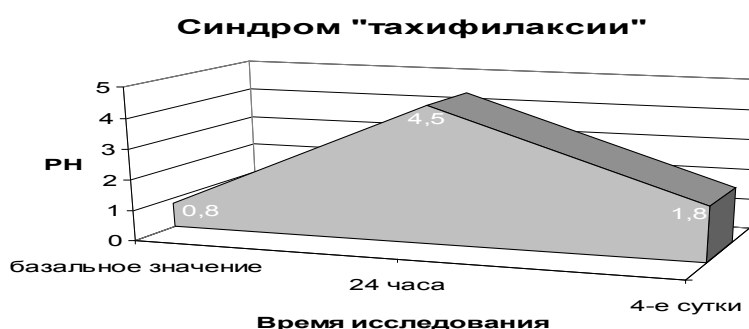


Рис. 2. Изменение рН при лечении H_2 -блокаторами.

Контроль антисекреторной терапии на 3–4-е сутки осуществлен у 102 больных. У 34 (33,3%) больных зарегистрирована гиперацидность, у 52 (51%) – медикаментозная нормаацидность и у 16 больных (15,7%) отмечена медикаментозная анацидность. Сравнивая показатели с базальными данными, получили следующие

результаты: абсолютная резистентность проявилась у 10,5% больных; антисекреторный ответ на 3–4-е сутки достигал показателя рН на уровне 1,4 – 1,8 (рис. 2). При этом снижение рН происходит в 32,6% случаев, что подтверждает данные многих авторов (Гостищев В.К., Евсеев М.А., 2004; Яковлева Ю.В. и соавт., 2005; Hwai-Jeng lin et al., 1998; Nitzer P. et al., 1999) о наличии синдрома «тахифилаксии».

Предрецидивный синдром верифицирован у 23 (19,8%) больных, 3 (2,6%) – выполнены превентивные операции. Во всех случаях – по поводу язв желудочной локализации. У 3 больных с желудочной локализацией язвы, несмотря на достигнутое нормацидное состояние, развился рецидив кровотечения на 3–4-е и 7-е сутки. У двух больных с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке развился рецидив кровотечения при определяемой гиперацидности (от превентивной операции отказались) на 2-е сутки пребывания в стационаре.

Благодаря индивидуальному подходу и мониторингу антисекреторной терапии в 15 случаях удалось избежать превентивных оперативных вмешательств, пролечив пациентов консервативно. Необходимо заметить, что наиболее непредсказуемым оказался прогноз рецидивного кровотечения у больных с желудочной локализацией язвы.

С 2000 года на фармацевтическом рынке появился первый инъекционный ингибитор протонной помпы для парентерального применения – лосек, который отлично зарекомендовал себя в лечении гастродуоденальных язвенных кровотечений (Шугаев А.И. и соавт., 2003). Рекомендуемая стандартная доза препарата составила 40 мг 1 раз в сутки.

В нашей клинике данный препарат в классической его дозировке (40 мг 1 раз в сутки) использован у 11 больных. У 5 человек – с язвой желудка, у 5 пациентов – с язвой двенадцатиперстной кишки и у 1 – с пептической язвой анастомоза.

Аналізу подлежали 11 пациентов. У всех определялась гиперсекреция. Среднее значение рН на фоне лечения зарегистрировано на уровне $3,8 \pm 0,8$; начало действия препарата составило 53 ± 4 минуты, время с рН менее 2 составило 11 часов 5 минут (53% всего времени исследования); время с рН от 2 до 4 – 1 час 47 минут

(8,5%); время с $pH > 4$ – 8 часов 4 минуты (38,5%). Продолжительность антисекреторного эффекта при однократном введении составила от 11 до 16 часов (рис. 3).

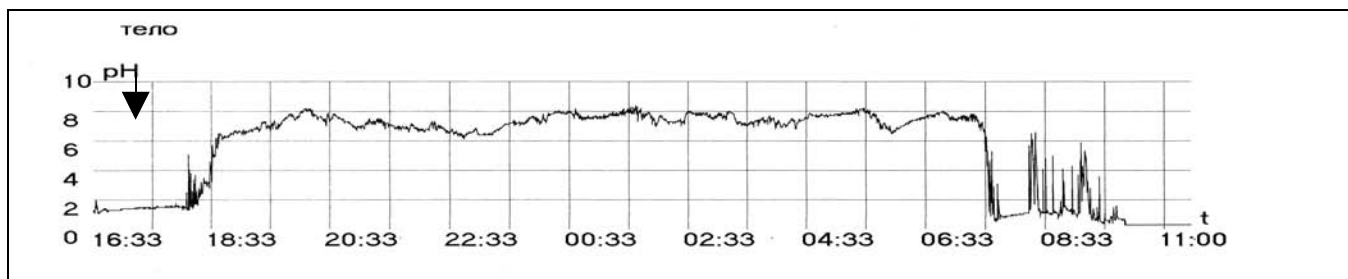


Рис. 3. pH-грамма больного К., 36 лет, при введении препарата «Лосек» 40 мг однократно.

С целью профилактики рецидива кровотечения некоторые авторы (Гостищев В.К. и соавт., 2004) рекомендуют внутривенную инфузию 80 мг лосека болюсно, дополненную непрерывной внутривенной инфузией препарата в дозе 5 мг/ч с использованием инфузомата, с последующим пероральным приемом (после 3 суток инфузии).

Всем больным выполнены контрольные измерения pH на 3–4-е сутки: регистрировалось стойкое анацидное состояние.

Предрецидивный синдром верифицирован у 5 человек. 1 больной оперирован превентивно в связи с определяемой гиперацидностью через 3 часа с момента поступления в стационар.

У 3 больных развился рецидив кровотечения. Двое из них с язвой двенадцатиперстной кишки и с пептической язвой анастомоза в 1-е сутки лечения при гиперацидном состоянии (отмечался длительный латентный период) оперированы на 3 и 5-м часу с момента поступления в стационар.

У одного пациента с язвенной болезнью желудка рецидив возник на 2-е сутки лечения при констатированном анацидном состоянии.

Приведенные клинические примеры демонстрируют недостаточный антисекреторный эффект стандартной дозы лосека. Они позволяют предположить, что для стойкого снижения pH необходимо двукратное использование препарата с интервалом в 12 часов. Анализируя полученные результаты, мы решили использовать сочетание положительных качеств каждого из имеющихся у нас антисекреторных препаратов: инъекционных H_2 -блокаторов и ингибиторов протонной помпы.

Отмечены преимущества каждого из препаратов. Так, H₂-блокатор обладает коротким латентным периодом, а ингибитор протонной помпы более продолжительно сохраняет период с низкими значениями pH (более 6). К тому же при длительном применении не наблюдается синдрома «тахифилаксии».

С учетом вышесказанного нами предложена схема антисекреторной терапии, предполагающая комбинацию двух групп препаратов. Считаем оптимальным начинать лечение с введения 40 мг кваматела в/в болюсно с последующей его инфузией по 20 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней в сочетании с 40 мг лосека 2 раза в сутки с последующим переводом на таблетированные ингибиторы протонной помпы.

Данная схема использована у 34 больных. С язвой желудка были 15 (44,1%) человек, с язвой двенадцатиперстной кишки – 17 (50%) и 2 (5,9%) пациента – с пептическими язвами анастомоза. При лечении всем больным проводился суточный мониторинг pH. Состояние базальной гиперацидности обнаружено у 29 (85,3%) человек.

Среднее значение pH фиксировалось на уровне $7,7 \pm 0,8$. Начало действия препарата отмечено через 13 ± 3 минуты, общее время с $\text{pH} < 2$ составило 10 ± 2 минуты, (0,8% всего времени исследования); время с pH от 2 до 4 – 21 ± 2 минуты (1,6%); время с $\text{pH} > 4$ – 21 час 10 минут (97,6%).

При контрольном исследовании на 3–4-е сутки у всех 34 пациентов регистрировалась анацидность. Получаемый антисекреторный ответ составил pH $7,4 \pm 0,2$. При этом синдрома «тахифилаксии» не наблюдалось.

У 11 (32,4%) больных верифицирован прецидивный синдром. У 10 удалось избежать превентивных хирургических вмешательств за счет проведения консервативного лечения. Ни в одном из этих наблюдений рецидивного кровотечения не отмечено. 1 больная (2,9%) с кровоточащей язвой желудка оперирована превентивно на 13-м часу с момента поступления после стабилизации состояния.

Разработанный метод мониторинговой антисекреторной терапии при кровоточащей гастродуоденальной язве позволяет в большинстве наблюдений (97,1%) в короткие сроки добиться не только анацидного состояния в желудке, но и стабильного гемостаза в язве.

Данные по всем госпитализированным больным анализировались компьютерной диагностической программой, позволяющей верифицировать предрецидивный синдром, отмеченный в 53 (18%) случаях. В 4 наблюдениях диагностической программой даны рекомендации консервативного лечения, однако у этих пациентов развился рецидив кровотечения. Это позволило сделать заключение о чувствительности данного метода в 92,5%.

В двух группах больных выполнялись как радикальные так и паллиативные операции. Статистически значимых различий не отмечалось (табл. 3).

Таблица 3

Варианты хирургических вмешательств

Варианты операций	Группы больных		Итого:
	основная*	сравнения	
Прошивание язвы	6	5	11
Пилоропластика и стволовая ваготомия	3	3	6
Резекция желудка по Бильрот I	13	10	23
Резекция желудка по Бильрот II	6	12	18
Всего:	28	30	58

Примечание: * $p > 0,05$

Рецидив кровотечения в основной группе отмечен в 8 случаях, что составляет 20,5%, большей своей частью в группе изолированного использования инъекционного лосека в дозе 40 мг однократно в сутки (в период внедрения данного метода антисекреторной терапии); в группе сравнения – в 5 (35,7%) случаях. У 3 (21,4%) больных группы сравнения и у 5 (12,8%) человек основной группы с верифицированным предрецидивным синдромом выполнены превентивные операции.

Использование в группе сравнения таблетированной формы антисекреторных препаратов (ранитидин, квамател и омез) в 35,7% случаев сопровождалось рецидивным кровотечением из всех наблюдений с верифицированным предрецидивным синдромом в момент госпитализации больных. При этом удельный вес превентивных вмешательств составил 21,4%.

Внедрение в практику инъекционной формы антисекреторных препаратов позволило сократить частоту рецидивов кровотечения до 20,5% (при верифицированном предрецидивном синдроме), а удельный вес превентивных хирургических вмешательств – до 12,8% ($p < 0,05$).

У всех 34 больных при использовании комбинированной методики антисекреторной терапии удалось избежать рецидива кровотечения. В одном наблюдении пришлось прибегнуть к превентивному хирургическому вмешательству в связи с гигантским размером язвы.

Внедрение в повседневную клиническую практику методики комбинированной антисекреторной терапии с целью быстрого достижения анацидного состояния позволило во многих наблюдениях избежать рецидивного кровотечения. Использование мониторинга антисекреторной терапии при достижении гипоацидности позволяет воздержаться от выполнения превентивной операции при предрецидивном синдроме.

Следует отметить, что в исследованных группах показатели хирургической активности и общей летальности статистически не отличаются ($p > 0,05$).

Таким образом, использование мониторинговой антисекреторной терапии позволило снизить частоту рецидивов кровотечения у больных с предрецидивным синдромом с 35,7% до 20,5% и уменьшить количество превентивных операций почти вдвое (с 21,4% до 12,8%) с учетом более тяжелой категории пациентов в основной группе по некоторым составляющим предрецидивного синдрома ($p < 0,05$) при одинаковых показателях общей летальности.

ВЫВОДЫ

1. Методика мониторинговой pH-метрии позволяет контролировать эффективность коррекции желудочной секреции при кровоточащей гастродуоденальной язве в режиме реального времени.
2. Гиперацидное состояние желудочной секреции у больных с локализацией кровоточащей язвы в двенадцатиперстной кишке свидетельствует о предрецидивном синдроме, требующем индивидуальной коррекции желудочной секреции.
3. Отсутствие эффекта от антисекреторных препаратов при язвенном дуоденальном кровотечении, подтвержденного мониторинговой pH-метрией у 35% больных служит объективным критерием сохраняющегося предрецидивного синдрома и является показанием к экстренной превентивной операции.

4. Кровоточащая язва желудка у 23,3% больных сопровождается анацидным состоянием; у 52,2% из них верифицируется предрецидивный синдром. Высокий риск рецидива кровотечения в этой группе является показанием к превентивной операции.
5. Методика коррекции желудочной секреции инъекционной формой препаратов позволяет уменьшить удельный вес рецидивного кровотечения у больных с констатированным предрецидивным синдромом с 35,7% до 20,5% и уменьшить количество превентивных хирургических вмешательств с 21,4% до 12,8%.
6. Разработанная схема комбинированной антисекреторной терапии квамателом и лосексом у 90,9% больных с предрецидивным синдромом обеспечивает стабильность гемостаза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с острым гастродуоденальным язвенным кровотечением рекомендуем комбинированную антисекреторную терапию, способствующую стабилизации гемостаза в 97,5% клинических наблюдений.
2. После достижения инициального гемостаза целесообразно использование мониторинга pH при проведении консервативной комплексной терапии в течение суток с последующим контролем кислотности на 3–4-е сутки.
3. При отсутствии эффекта от использования антисекреторных препаратов у больных с остановившимся язвенным кровотечением рекомендуем выполнение превентивной операции.
4. При верифицированном предрецидивном синдроме у больных с кровоточащей язвой желудка и исходным анацидным состоянием рекомендуем превентивное хирургическое лечение.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Климашевич, А.В. Редкие причины желудочно-кишечных кровотечений /Д.Ю. Зиновьев, К.В. Ковалев, А.В. Климашевич// Хирургия. – 2003. - №11. – С. 42 – 43.
2. Климашевич, А.В. Эффективность Кваматела у больных с кровотечениями из гастродуоденальных язв /Ю.Г. Шапкин, А.В. Климашевич// Новые технологии в хирургии: Труды международного хирургического конгресса. - Ростов-на-Дону, 2005. – С. 290-291.
3. Климашевич, А.В. Лечение гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии /Ю.Г. Шапкин, А.В. Климашевич// Ратнеровские чтения – 2005: сборник работ научно-практической конференции. – Самара, 2005. – С. 160.
4. Антисекреторная терапия в лечении больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением / А.В. Климашевич, Ю.Г. Шапкин, А.В. Аленов, К.И. Сергацкий // Актуальные вопросы современной клинической медицины: Материалы XV областной научно-практической конференции, посвященной памяти академика Н.Н. Бурденко. – Пенза, 2006. – С. 133-134.
5. Климашевич, А.В. Антисекреторная терапия в лечении язвенного гастродуоденального кровотечения /Ю.Г. Шапкин, А.В. Климашевич // Проблемы хирургии в современных условиях: Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь. – Гомель, 2006. – Т. 2. – С. 196-197.
6. Климашевич, А.В. Антисекреторная терапия в профилактике рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения / А.В. Климашевич // Модернизация здравоохранения и совершенствование охраны здоровья населения: Материалы 41-й научно-практической межрегиональной конференции врачей. – Ульяновск, 2006. – С. 762-764.
7. Климашевич, А.В. Сочетанная антисекреторная терапия в профилактике рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения / Ю.Г. Шапкин, А.В. Климашевич// Изв. высш. уч. зав. «Пов. рег. «Сер. мед. науки». – 2007. - №1. – С. 119 – 128.
8. Климашевич, А.В. Использование рН-метрии в верификации прецидивного синдрома и коррекции антисекреторной терапии у больных язвенным гастродуоденальным кровотечением /А.В. Климашевич, А.В. Беликов// Аспирантские чтения 2007: Межрегиональный сборник тезисов. – Саратов, 2007. – С.89.

9. Климашевич, А.В. Сравнительная оценка антисекреторной терапии у больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением /Ю.Г. Шапкин, А.В. Климашевич, А.В. Беликов// Актуальные проблемы медицинской науки и образования: Материалы 1-й научной межрегиональной конференции врачей. – Пенза, 2007. – С. 316-319
- 10.Климашевич, А.В. Сравнительный анализ антисекреторной терапии при различных кислотзависимых заболеваниях / А.В. Климашевич, Т.А. Климашевич// Актуальные проблемы медицинской науки и образования: Материалы 1-й научной межрегиональной конференции врачей. – Пенза, 2007. – С. 119-121
- 11.Климашевич, А.В. Нерешенные вопросы лечения острых язв, осложненных желудочно-кишечным кровотечением /В.И. Никольский, А.В. Климашевич, К.И. Сергацкий// Актуальные проблемы медицинской науки и образования: Материалы 1-й научной межрегиональной конференции врачей. – Пенза, 2007. – С. 213-215

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии
www.gastroscan.ru/literature/