

В.М. Чернобровий, С.Г. Мелащенко

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Практична гастроентерологія: використання інгібіторів протонної помпи в лікуванні шлунково-кишкових кровотеч з верхніх відділів травного каналу

Ключові слова

Інгібітори протонної помпи, шлунково-кишкові кровотечі.

Шлунково-кишкові кровотечі з верхніх відділів травного каналу (ШКК ТК) визначають як такі, що виникають з дистального відділу стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки (проксимальніше за зв'язку Трейтца). У структурі кровотеч їхня частка значно перевищує частку кровотечі з нижньої частини травного каналу — 70 порівняно з 30 %. Частота виникнення ШКК ТК у різних країнах може суттєво відрізнятись з різних причин — віковий склад популяції, структура захворюваності (виразкова хвороба, пухлини, цироз тощо), інтенсивність споживання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), організація невідкладної допомоги, доступність ендоскопічного обстеження. В США поширеність ШКК ТК становить 115 випадків на 100 тис. населення на рік, у країнах Європи — 44–148, в Україні — 44,9 (станом на 2007 р.) [1].

Найчастішою причиною ШКК ТК є виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки. На їхню частку припадає половина всіх випадків. Інші, менш поширені причини, включають доброякісні та злоякісні пухлини, варикоз вен стравоходу та шлунка, синдром Меллорі — Вейса (5 %), езофагіти, гастропатію при портальній гіпертензії, артеріовенозні вади, такі як патологія Делафуа, травми та ятрогенні причини [35, 47]. Незважаючи на суттєвий прогрес, досягнутий останніми роками в лікуванні пептичних виразок та відповідне зменшення загальної захворюваності

на цю недугу, так звані виразкові ШКК ТК не лише домінують у структурі геморагій травного каналу, а й асоціюються з високим рівнем смертності — 5–10 %.

Основними лікувальними заходами, які застосовують у пацієнтів з неварикозними ШКК ТК, є потужна антисекреторна фармакотерапія, а в осіб з наявними ендоскопічними стигматами недавньої кровотечі — виконання мікрохірургічних ендоскопічних втручань (рис. 1). За сучасними



Рис. 1. Стратегія надання допомоги при неварикозних ШКК ТК (дані про поширеність стигматів кровотеч та рецидивування наведено зі статті M.E. Van Leerdam [47])

стандартами, наведеними в резюме Міжнародного консенсусу рекомендацій щодо ведення пацієнтів з неварикозними ШКК ТК 2010 р., ендоскопічному лікуванню не підлягають такі вияви кровотечі, як пласка пляма, некроз (сірий або чорний) та чисте дно виразки (Forrest III, IV). За даними рандомізованих досліджень, за наявності цих стигмат ендоскопічне лікування не дає додаткових переваг, а лазеротерапія може навіть нашкодити [15]. Рецидив кровотечі в умовах спеціалізованого стаціонару є прямим показанням до порожнинного оперативного втручання або його сучасної альтернативи — ендovasкулярних операцій (селективна емболізація живлючої артерії полімерними клеями, желатиновими губками, оклюзія металевими спіральками) [37]. Зазначені технології або виникли, або зазнали революційних змін в останні два десятиріччя. Антисекреторна терапія із застосуванням інгібіторів протонної помпи (ІПП) дала змогу поліпшити виживання пацієнтів та інші показники ефективності терапії. Крім цього, ІПП суттєво вплинули на тактику застосування ендоскопічних втручань. Було з'ясовано, що відстрочення фіброезофагогастроскопії (ФЕГДС) на тлі терапії цими препаратами може призвести до загострення ушкоджень і внаслідок цього до недооцінки ступеня тяжкості кровотечі у значної частини пацієнтів [8, 30, 47], а отже, у таких хворих методи ендоскопічного гемостазу не будуть застосовані. Це зекономить кошти і робочий час ендоскопістів, але наскільки це безпечно для хворих? Це питання цікавить багатьох дослідників. Останній Кокранівський метааналіз Sreedharan [42] з доповненнями 2010 р. [8, 30] включав 6 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) (2223 пацієнтів) і довів відсутність суттєвого впливу відстроченої ФЕГДС з попереднім призначенням ІПП на смертність, рецидивування кровотечі та необхідність хірургічного втручання. При цьому частка осіб, які демонстрували стигмати високого ризику (Forrest I, IIa, IIb), знижувалась до 37,2 порівняно з 46,5 % без використання ІПП. Закономірно спостерігали зменшення витрат на ендоскопічний гемостаз, але можливе подовження перебування хворих (особливо з низьким ризиком) у стаціонарі через невизначеність ситуації до проведення ФЕГДС. Відповідно мають місце розбіжності в оцінці економічної ефективності застосування ранньої ендоскопії до попереднього призначення ІПП. Є чітка тенденція до зниження смертності у разі проведення ранньої ендоскопії, яку метааналізи не підтверджують вірогідно, але окремі РКД виявляють [2, 16]. Пов'язано це з тим, що в осіб, які потребують ендоскопічного гемостазу (Forrest I, IIa, IIb), необ-

хідно провести його якнайшвидше. Особливо це стосується осіб похилого віку.

Вихід з цієї ситуації більшість експертів вбачають у виділенні групи хворих з ШКК ТК з клінічними предикторами необхідності ендоскопічного гемостазу [8]. Корисним вважається застосування шкал Глазго — Блетчфорда (табл. 1) та Роколла (табл. 2), які дають змогу виявити таких пацієнтів [24, 41]. Решті осіб без особливої шкоди лікування можна починати з призначення ІПП, а ФЕГДС провести пізніше — аж до 24-ї години і більше. В перспективі необхідно опрацювати модель з точнішим визначенням часу проведення ендоскопії та режимів призначення ІПП. Більше того, є думка, що для певної частини хворих з малим ризиком можливий варіант спостереження без виконання ФЕГДС [8].

Сучасна антисекреторна фармакотерапія ШКК ТК насамперед пов'язана з призначенням ІПП. Теоретичними засадами такого лікування є положення про те, що при рН < 6 агрегації тромбоцитів не відбувається, тому існує високий ризик незупинки кровотечі або швидкого рецидиву. Додатково є потреба в інактивації пепсину (рН > 4). Практично це означає найжорсткіші вимоги для антисекреторної терапії порівняно з іншими кислотозалежними захворюваннями.

Таблиця 1. Шкала прогнозу ШКК ТК Глазго — Блетчфорда

| Критерій ризику | Значення | Бали |
|-------------------------------|------------------|------|
| Сечовина крові, ммоль/л | ≥ 6,5 та < 8,0 | 2 |
| | ≥ 8,0 та < 10,0 | 3 |
| | ≥ 10,0 та < 25,0 | 4 |
| | ≥ 25 | 6 |
| Гемоглобін для чоловіків, г/л | ≥ 120 та < 130 | 1 |
| | ≥ 100 та < 120 | 3 |
| | < 100 | 6 |
| Гемоглобін для жінок, г/л | ≥ 100 та < 120 | 1 |
| | < 100 | 6 |
| Систолічний АТ, мм рт. ст. | 100—109 | 1 |
| | 90—99 | 2 |
| | < 90 | 3 |
| Інші показники | | |
| Пультс, уд./хв | ≥ 100 | 1 |
| Мелена | | 1 |
| Синкопе | | 2 |
| Хвороба печінки | | 2 |
| Серцева недостатність | | 2 |

Примітка. Наявність 6 балів та більше свідчить про термінову необхідність ендоскопічного гемостазу, якщо менше 6 — можна почекати.

Таблиця 2. Шкала прогнозу ШКК ТК Роколла

| Критерій ризику | Значення | Бали |
|---------------------------------|---|------|
| Доендоскопічна оцінка | | |
| Вік, роки | < 60 | 0 |
| | 60–79 | 1 |
| | > 80 | 2 |
| Ознаки шоку | Пульс > 100 уд./хв | 1 |
| | АТ систолічний < 100 мм рт. ст. | 2 |
| Супутні захворювання | Ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, інші серйозні стани | 2 |
| | Ниркова недостатність, печінкова недостатність, метастази раку | 3 |
| Постендоскопічна оцінка | | |
| Ендоскопічні вияви | Немає ушкоджень, синдром Малорі – Вейса | 0 |
| | Пептична виразка, ерозії, езофагіт | 1 |
| | Рак верхніх відділів ТК | 2 |
| Ендоскопічні стигмати кровотечі | Чисте дно виразки або темна пляма (Forrest Іс, ІІІ) | 0 |
| | Кров у порожнині, активна кровотеча, тромб, видима судина (Forrest І, Іа, Іб) | 2 |

Примітка. Доендоскопічна оцінка 3 бали та більше означає необхідність проведення негайної ФЕГДС, постендоскопічна оцінка 8 балів та більше означає високий ризик смерті.

Ще в 1990-х — на початку застосування ІПП у практиці — кілька рН-метричних досліджень переконливо довели краще утримання кислотності за допомогою ІПП, ніж H_2 -гістаміноблокаторів [23, 25, 28]. В інших роботах показано суттєві переваги застосування болісного введення ІПП з наступною підтримувальною інфузією над пероральним прийомом і навіть парентеральним з 2–3-разовим призначенням на добу [4, 11, 34, 48]. Хоча ступінь необхідного пригнічення кислотності шлунка залишається нез'ясованим, в одному з досліджень із застосуванням добового рН-моніторингу доведено, що саме рівень рН понад 6, який утримується в шлунку понад 21 годину, запобігає рецидиву кровотечі [18]. G.Y. Tseng за допомогою призначення омепразолу по 40 мг внутрішньовенно кожних 6 год також досягав цього рівня ацидоінгібування, але довести клінічні переваги (за частотою рецидивів кровотечі) над менш інтенсивним призначенням не зміг [45]. Подібний результат отримали й інші дослідники [9, 40, 46]. Таким чином, теоретична необхідність жорсткого утримання кислотності не знайшла практичного підтвердження у клініці, що, можливо, пов'язано з невеликими групами спостережень при виконанні технічно складного

24-годинного рН-моніторингу, різноспрямованим впливом на гемостаз, системи згортання крові. В останнє десятиріччя інтерес до таких досліджень зменшився. Нині відсутні чіткі рН-метричні критерії проведення антисекреторної терапії, є певний сумнів щодо необхідності застосування інтенсивних режимів призначення ІПП для усіх пацієнтів.

Світовим стандартом призначення ІПП при ШКК ТК є застосування так званого режиму високих доз: 80 мг омепразолу (пантопризолу, езомепразолу) внутрішньовенно болісом і далі по 8 мг/год постійної інфузії впродовж 72 год. Накопичено великий клінічний матеріал, який узагальнено в Кокранівському метааналізі, виконаному G.I. Leontiadis та співавт. [32]. Останній його перегляд (2010) охоплював 24 РКД, в яких взяли участь 4373 пацієнти. ІПП виявляють достовірну перевагу над плацебо та H_2 -гістаміноблокаторами за такими показниками: а) частота рецидивів кровотеч — 10,6 порівняно з 17,3 % у контрольних групах; б) необхідність оперативних втручань — 6,1 порівняно з 9,3 %. Проте рівень смертності залишається практично однаковим: 3,9 % серед осіб, які приймали ІПП, та 3,8 % — без ІПП. Ретельний аналіз виявив зниження смертності лише серед пацієнтів з ендоскопічними стигматами високого ризику (Forrest І, Іа) та в дослідженнях, які виконували в Азії.

Метааналіз L. Laine та K.R. McQuaid був присвячений пацієнтам високого ризику, яким на тлі ендоскопічного гемостазу призначали або не призначали парентеральні ІПП [27]. Результати підтвердили дані G.I. Leontiadis про переваги ІПП щодо зниження смертності у цій групі хворих з несприятливим прогнозом [32].

Але чому не знижуються показники смертності при оцінці впливу препаратів на загальну групу хворих, без виділення осіб зі стигматами високого ризику? Цікавим у цьому відношенні є великий метааналіз M.S. Khuroo та співавт., в якому проаналізовано результати 26 РКД (4670 пацієнтів) [22]. Він підтвердив результати попередніх досліджень, але переважно був присвячений з'ясуванню структури смертності на тлі ШКК ТК. Окремо виділено смерть унаслідок ускладнень виразки і смерть унаслідок інших причин («невиразкова» смерть). Доведено зниження першої та зростання другої (рис. 2). Основними причинами «невиразкової» смерті були судинні події — інфаркти, інсульти, тромбоемболія легеневої артерії.

Молекули H^+/K^+ -АТФази розташовані не лише в парієтальних клітинах шлунка, їх досить багато в гладеньких м'язах судин та каналцях нирок [38]. Це може мати наслідком зниження ниркових функцій, ниркову недостатність і на-

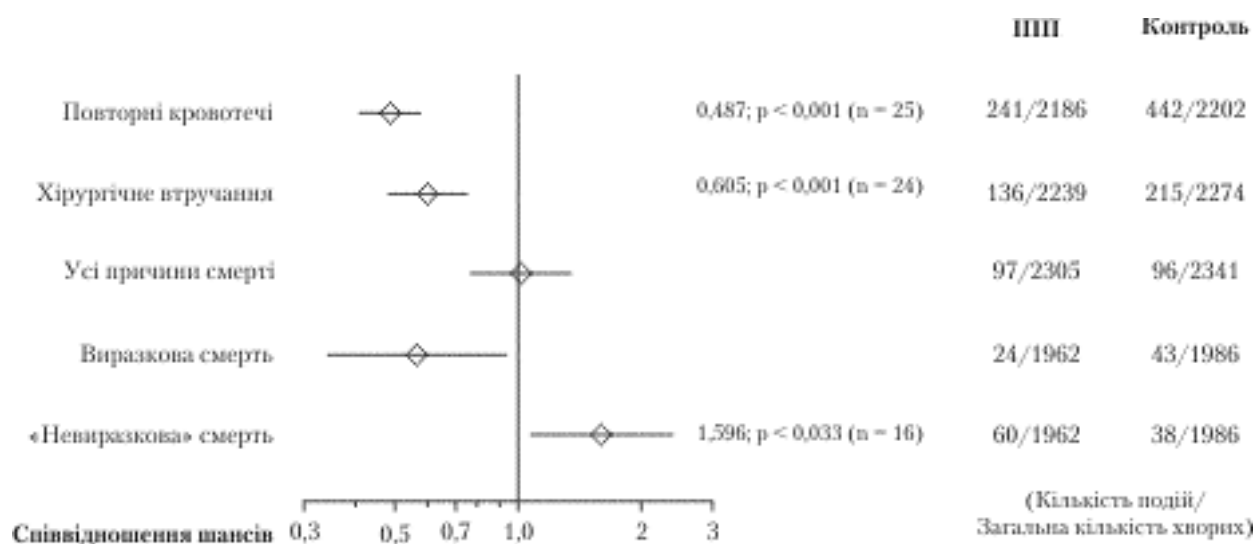


Рис. 2. Співвідношення шансів при лікуванні ШКК ТК за допомогою ПІП (за результатами метааналізу M.S. Khugoo і співавт.) [22]

віль інтерстиціальний нефрит [14]. Інгібування H^+/K^+ -АТФази клітин гладеньких м'язів судин може призвести до зниження інтрацелюлярного рН та вазоконстрикції.

Виявлено зв'язок між початком призначення ПІП та ризиком виникнення внутрішньогоспітальних пневмоній, інфекції *Clostridium difficile*. Ризик «невиразкової» смерті помітно збільшується при внутрішньовенному застосуванні ПІП, що також доведено результатами метааналізу M.S. Khugoo [22]. Сумарне співвідношення шансів (OR) для всіх причин смерті було вірогідно вищим у плацебоконтрольованих дослідженнях, в яких використовували внутрішньовенні ПІП (OR = 1,15; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 1,05—1,57). При пероральних ПІП OR дорівнював 0,43 (95 % ДІ — 0,17—0,91). Сумарне OR для «невиразкової» смерті в РКД з парентеральними ПІП було суттєво вищим (OR = 1,62; 95 % ДІ — 1,05—2,49), ніж у дослідженнях з пероральним формами ПІП (OR = 1,33; 95 % ДІ — 0,29—6,04). Певною мірою така різниця пояснюється тим, що в дослідженнях з внутрішньовенними ПІП була більшою частка осіб з тяжкими кровотечами.

Безпечність внутрішньовенного введення ПІП потребує ретельнішого вивчення. Парентеральні ПІП набули широкого застосування як у лікуванні самих кровотеч, так і для їхньої профілактики. Детальні клінічні спостереження мають визначити причини і ризик «невиразкової» смерті при ШКК ТК.

Увагу дослідників останніми роками зосереджено на вирішенні таких питань:

1. Чи є режим «низьких доз» (40 мг омепразолу внутрішньовенно болюсом 1 раз на добу впродовж 3 діб) таким самим ефективним, як і режим

«високих доз» (80 мг омепразолу внутрішньовенно болюсом і далі по 8 мг/год постійної інфузії впродовж 3 діб)?

2. Чи існує можливість заміни парентеральних режимів призначення ПІП на пероральні?

У 2010 р. опубліковано нові метааналізи, в яких режими «високих доз» та «низьких доз» мали тотожний клінічний ефект за критеріями смертності, рецидивування кровотеч, необхідності хірургічного втручання [49, 50]. Кожен з цих метааналізів охоплював понад тисячу клінічних випадків, а самі дослідження були більш сучасними, з належним ендоскопічним гемостазом (у разі потреби). Результат виявився несподіваним навіть для спеціалістів, і на сторінках журналу Archives Internal Medicine розгорнулася жвава дискусія стосовно висновків цих метааналізів. Основним аргументом було те, що в попередніх РКД, у яких брали участь хворі зі стигматами ШКК ТК високого ризику, «низькі дози», на відміну від «високих», позитивно не впливали на смертність та необхідність оперативного втручання в цій групі хворих. Це положення було доведено метааналізом L. Laine та K.R. McQuaid [27]. Таким чином, на сьогодні вважається передчасним ототожнювати режими «високих доз» та «низьких доз» за ефективністю [12, 8]. Якщо у пацієнтів з низькими ризиками таке лікування можна застосовувати, то при високих ризиках рецидиву кровотечі слід використовувати впродовж найближчих 3 діб 80 мг омепразолу (пантопразолу, езомепразолу) внутрішньовенно болюсом і далі по 8 мг/год постійної інфузії. Це положення закріплено в Міжнародному консенсусі рекомендацій щодо ведення пацієнтів з неварикозними ШКК ТК (2010) (пункт С3 табл. 3).

Таблиця 3. Резюме Міжнародного консенсусу рекомендацій щодо ведення пацієнтів з неварикозними шлунково-кишковими кровотечами з верхніх відділів травного каналу (2010) [8]

- A. Необхідність інтенсивної терапії, оцінка ризиків і тактика ендоскопічного обстеження**
- A1. При підозрі на кровотечу оцінку стану пацієнта та визначення показань до інтенсивної терапії необхідно провести якнайшвидше.
 - A2. Використання прогностичних шкал рекомендується для ранньої стратифікації пацієнтів у категорії з низьким і високим ризиком повторної кровотечі та смертності (перевагу надають шкали Роколла)
 - A3. В окремих пацієнтів доцільним є застосування назогастрального зонду, тому що спостереження за вмістом шлунка може мати прогностичне значення
 - A4. Переливання крові слід призначати хворим з рівнем гемоглобіну < 70 г/л [Низький, 1c]
 - A5. У хворих, які отримують антикоагулянти, корекція коагулопатії рекомендується, але це не повинно затримувати проведення ендоскопії [Низький, 2c]
 - A6. Застосування в плановому порядку прокінетичних препаратів перед ендоскопічним обстеженням не призводить до збільшення його діагностичної цінності [Помірний, 2b].
 - A7. Окремі пацієнти з гострою виразковою кровотечею, які мають низький ризик повторної кровотечі на підставі клінічних та ендоскопічних критеріїв, можуть бути швидко виписані після ендоскопії [Високий, 1a]
 - A8. Терапія ІПП перед проведенням ендоскопії може знизити ступінь ураження при огляді і, відповідно, знизити потребу в ендоскопічних маніпуляціях, але ця терапія не повинна затримувати проведення ендоскопії [Помірний, 1b].
-
- B. Ендоскопічні заходи**
- B1. Необхідна розробка специфічних для кожного медичного закладу протоколів багатопрофільного ведення пацієнтів з кровотечами, а для лікарів — спеціальних тренінгів з ендоскопічного гемостазу
 - B2. В ендоскопічному підрозділі має бути спеціально навчений допоміжний персонал, який має досвід роботи в ургентних ситуаціях
 - B3. Рання ендоскопія (протягом 24 год після маніфестації) рекомендується для більшості пацієнтів з гострим ШКК ТК [Помірний, 1b]
 - B4. Ендоскопічний гемостаз не показаний пацієнтам з чистим дном виразки або пігментованими плямами, які не виступають на поверхню (Forrest Іс, ІІІ)
 - B5. Знаходження згустка на дні виразки (Forrest ІІb) є підставою для його прицільної іригації з метою зміщення з відповідним лікуванням ураження, що відкривється [Помірний, 2b]
 - B6. Роль ендоскопічної терапії виразки з прикріпленим згустком є дискусабельним. Питання про проведення ендоскопічної терапії може бути розглянуте, хоча може бути достатньо інтенсивної ІПП-терапії [Помірний, 2b]
 - B7. Ендоскопічний гемостаз показаний для пацієнтів зі стигматами високого ризику (активна кровотеча або видима судина у виразці)
 - B8. Ін'єкції адреналіну забезпечують недостатню ефективність і мають використовуватися у поєднанні з іншим методом [Помірний, 1b]
 - B9. Жоден з методів ендоскопічної термокоагуляції не має переваг
 - B10. Кліпси, термокоагуляція або ін'єкції склерозуючих агентів слід застосовувати у хворих з високим ризиком ураження самостійно або в поєднанні з ін'єкціями адреналіну [Високий, 1a]
 - B11. Рутинне повторне ендоскопічне обстеження не рекомендується (повторні огляди через 16–24 год від початку лікування [Помірний, 2b]
 - B12. Друга спроба ендоскопічної терапії зазвичай рекомендується у разі рецидиву кровотечі
-
- C. Фармакологічне лікування**
- C1. Антагоністи H_2 -рецепторів гістаміну не рекомендуються для пацієнтів з гострою виразковою кровотечею
 - C2. Соматостатин і октреотид зазвичай не рекомендуються для пацієнтів з гострою виразковою кровотечею
 - C3. Внутрішньовенний болус ІПП з подальшою безперервною внутрішньовенною інфузією слід використовувати для зменшення рецидивів кровотечі і зниження смертності у пацієнтів зі стигматами високого ризику, в яких ендоскопічна терапія була успішною [Високий, 1a]
 - C4. Після виписки зі стаціонару пацієнти повинні отримувати пероральні ІПП у дозах та у терміни, відповідні основним захворюванням [Низький, 1c]

Таблиця 3. Продовження

- D. Неендоскопічні і нефармакологічні заходи в стаціонарі
- D1. Пацієнти з ендоскопічними стигматами низького ризику можуть бути виписані зі стаціонару впродовж 24 год
 - D2. Більшість пацієнтів зі стигматами високого ризику, в яких проведено ендоскопічний гемостаз, після цього мають бути госпіталізовані щонайменше на 72 год [Низький, 1с]
 - D3. У разі невдалого ендоскопічного лікування необхідно розглянути питання про хірургічне лікування
 - D4. За наявності технічних можливостей, ендоваскулярна кризкірна емболізація є альтернативою хірургічному втручанню для пацієнтів, для яких ендоскопічний гемостаз не був ефективним [Низький, 2с]
 - D5. Пацієнти з виразковими кровотечами мають бути перевірені на інфікування *Helicobacter pylori*. У разі позитивного результату провести ерадикаційну терапію з наступним контролем [Високий, 1a]
 - D6. Негативний результат тесту на інфікування *Helicobacter pylori* в гострому стані необхідно в подальшому перепроверити [Помірний, 1b]
- E. Лікування після виписування зі стаціонару. Особливості призначень НПЗП і АСК
- E1. У пацієнтів з попередньою виразковою кровотечею, які потребують продовження прийому НПЗП, лікування традиційними НПЗП на тлі прийому ІПП або прийом селективних до ЦОГ-2 НПЗП без захисту досі асоціюється з клінічно значущим ризиком повторних виразкових кровотеч [Помірний, 1b]
 - E2. У пацієнтів з попередньою виразковою кровотечею, які потребують продовження прийому НПЗП, рекомендується лікування селективними до ЦОГ-2 НПЗП у поєднанні з ІПП, що зменшує ризик повторної кровотечі порівняно з призначення ЦОГ-2- інгібіторів без такого захисту [Помірний, 1b]
 - E3. У пацієнтів, які отримували низькі дози АСК і в яких розвинулася виразкова кровотеча, АСК-терапія має бути відновлена, як тільки ризик передбачуваних серцево-судинних ускладнень переважатиме ризик кровотечі (тобто якнайшвидше) [Помірний, 1b]
 - E4. У пацієнтів з попередніми виразковими кровотечами, які потребують профілактики серцево-судинних ускладнень, монотерапія клопідогрелем асоціюється з вищим ризиком повторної кровотечі, ніж терапія АСК у поєднанні з ІПП [Помірний, 1b]

Примітка. У квадратних дужках зазначено ступінь надійності доказів та наполегливість рекомендацій за GRADE Working Group [6].

У 1997 р. M.S. Khuroo [21] виконав цікаве дослідження, в якому взяли участь 220 пацієнтів з високими ризиками (Forrest I, IIa, IIb). Їм не здійснювали ендоскопічний гемостаз, але в групі дослідження призначали омепразол у дозі 40 мг двічі на добу. Рівень рецидиву кровотеч становив 10,9 % у групі ІПП та 36,4 % — у контрольній групі ($p < 0,001$). Хірургічні втручання виконано у 7,3 та 23,6 % хворих відповідно ($p < 0,001$). Отже, ефективність була подібною до такої лікування внутрішньовенним ІПП. Прямі порівняльні дослідження між пероральним та внутрішньовенним шляхами введення ІПП до цього часу виконано на невеликих клінічних групах (20–30 осіб). Отримано обнадійливі результати навіть у випадках, коли в дослідження включали пацієнтів високого ризику після ендоскопічного гемостазу [7, 17, 19]. Заплановано проведення низки великих РКД для з'ясування ефективних доз ІПП, режиму їх прийому, а також цільового контингенту для такого лікування. В пілотних дослідженнях зазвичай

використовували подвійну стандартну дозу ІПП двічі на добу. З цього приводу слід згадати новий препарат компанії Dr. Reddy's — «Омес» 40 мг, який можна використати як стартову (упродовж 5–7 діб) фармакотерапію ШКК ТК у випадках, коли в ендоскопічному лікуванні немає потреби.

Питання прийому ІПП після перенесеної ШКК ТК тісно пов'язане із застосуванням антиагрегантів — ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та клопідогрелю. ШКК ТК не лише можуть бути спровоковані зазначеними препаратами, а й частіше загрожують особам похилого віку, яким часто призначають ці препарати. Коли слід відновити прийом АСК після потрапляння з кровотечею в стаціонар? З одного боку, таке призначення асоціюється з ризиком рецидиву, з іншого, зважаючи на ризик «невиразкової» смерті, в тому числі від серцево-судинних подій, існує нагальна потреба у такому призначенні якнайшвидше. Наприклад, великий метааналіз ризику тромботичних ускладнень після

раптового припинення прийому АСК у 50 279 хворих продемонстрував його 3-разове збільшення, з 7-ї по 30-ту добу [10]. Найчастіше такі ускладнення виникають на 7-му–10-ту добу. Цій проблемі присвячено 2 РКД [39, 43]. J. Sung та співавт. на 156 хворих довели, що призначення АСК відразу після кровотечі на тлі прийому ІПП зменшує 8-тижневий рівень летальності порівняно з відмовою від АСК, хоча майже вдвічі підвищує ризик повторної кровотечі [43]. Останній факт не був статистично вірогідним. В іншому дослідженні, яке виконали за подібних обставин F.H. Ng та співавт., не підтверджено зростання ризику рецидиву [39]. Таким чином, на думку більшості експертів, відміна АСК та клопідогрелю на початку лікування кровотечі є необхідною (див. пункт Е3 табл. 3) [8]. Повторно призначати дезагреганти слід тоді, коли ризик серцево-судинних подій перевищить ризик повторної кровотечі, ймовірно, до 7-ї доби. Але це питання потребує відповідних доказів на клінічному матеріалі.

Донедавна клопідогрель сприймали як відносно безпечний щодо шлунково-кишкових ускладнень препарат, але останні дані свідчать, що навіть монотерапія клопідогрелем пов'язана з високим додатковим ризиком розвитку повторної кровотечі (9–14 %) [13, 26]. Об'єднані результати 2 РКД [13, 26] виявили значне зменшення рецидивів кровотечі у разі комбінації АСК та ІПП порівняно з монотерапією клопідогрелем (OR = 0,06 (95 % ДІ – 0,01–0,32)), до того ж комбінація ІПП + АСК тотожна за рівнем смертності (OR = 0,63 (95 % ДІ – 0,24–1,64)) та виникненню або рецидивуванням серцево-судинних і цереброваскулярних подій. Лікування ІПП + АСК набагато дешевше за монотерапію клопідогрелем.

Необхідно визначити: 1) реальні ризики клопідогрелю щодо провокації рецидиву ШКК ТК; 2) наскільки є безпечною комбінація клопідогрелю з ІПП з урахуванням взаємодії препаратів з системою цитохромів; 3) ризики комбінації АСК + клопідогрель + ІПП у пацієнтів з попередніми кровотечами або виразковою хворобою.

Незважаючи на суттєві досягнення, отримані останніми роками у лікуванні ШКК ТК, залишається низка невирішених питань або питань, які потребують уточнення. Зусилля клініцистів та науковців спрямовані на з'ясування терапевтичних можливостей октреодиту як альтернативи ІПП в режимі пре- та постендоскопічного призначення. ІПП, демонструючи суттєвий позитивний вплив на ефективність лікування, залишаються провідними засобами у лікуванні ШКК ТК. Пероральний прийом ІПП при ШКК

ТК може бути настільки ж ефективним, як і внутрішньовенне введення в групах пацієнтів з відносно невеликими ризиками, однак бракує прямих порівняльних клінічних досліджень цього питання. Зважаючи на зазначені вище ризики внутрішньовенного введення ІПП, існує тенденція до переходу на пероральні форми, навіть у категоріях високого ризику.

Спірним залишається питання щодо інтенсивності терапії ІПП після виписування зі стаціонару. Якщо тривалість терапії визначається захворюванням, яке передувало кровотечі, і це більш-менш зрозуміло (див. пункт С4 табл. 3) [8], то застосування стандартної чи подвійної дози залишається невизначеним. Традиційно вважається достатнім призначення однієї стандартної дози [20, 31, 36, 44], окрім випадків кровотеч на тлі тяжких езофагітів [5] та випадків кровотеч унаслідок прийому НПЗП при модифікуючих факторах (вік понад 65 років; високі дози НПЗП; неускладнена виразка в анамнезі; одночасний прийом стероїдів, непрямих антикоагулянтів) [29]. Але прямих порівняльних досліджень ефективності однієї та подвійної дози ІПП після виписування зі стаціонару не проведено. Значною мірою на достатність однієї дози впливає фактор вартості лікування, якому в закордонних наукових дослідженнях приділяють більше уваги, враховуючи ціну брендів ІПП. Зважаючи на те, що основними препаратами ІПП в Україні є відносно доступні генерики, це питання у нас так гостро не стоїть.

Ситуацію з пацієнтом, який нещодавно переніс кровотечу, не слід ототожнювати з банальним рецидивом виразки, коли дійсно достатньо однієї стандартної дози. Побоювання щодо можливих побічних ефектів посиленої фармакотерапії небезпідставні, але, зважаючи на відносну короткочасність призначення ІПП (4–8 тиж), вони не є актуальними. Право вибору в цій ситуації залишається за лікарем. Формальною помилкою не буде призначення однієї чи подвійної дози ІПП, але більшість практикуючих клініцистів усе ж таки пропонують прийом подвійної дози.

Безсумнівно, подвійна доза ІПП потрібна і при проведенні ерадикаційної терапії *H. pylori*, яку доцільно виконати після виписування з хірургічного стаціонару. Увага до інфікування при ШКК ТК є настільки великою, що в Міжнародному консенсусі (2010) наголошено на необхідності повторної перевірки негативних результатів тестів для виключення цього патогенетичного фактора (див. пункти D5, D6 табл. 3) [8]. Для перерахованих завдань у нагоді буде новий пероральний препарат «Омез» 40 мг ком-

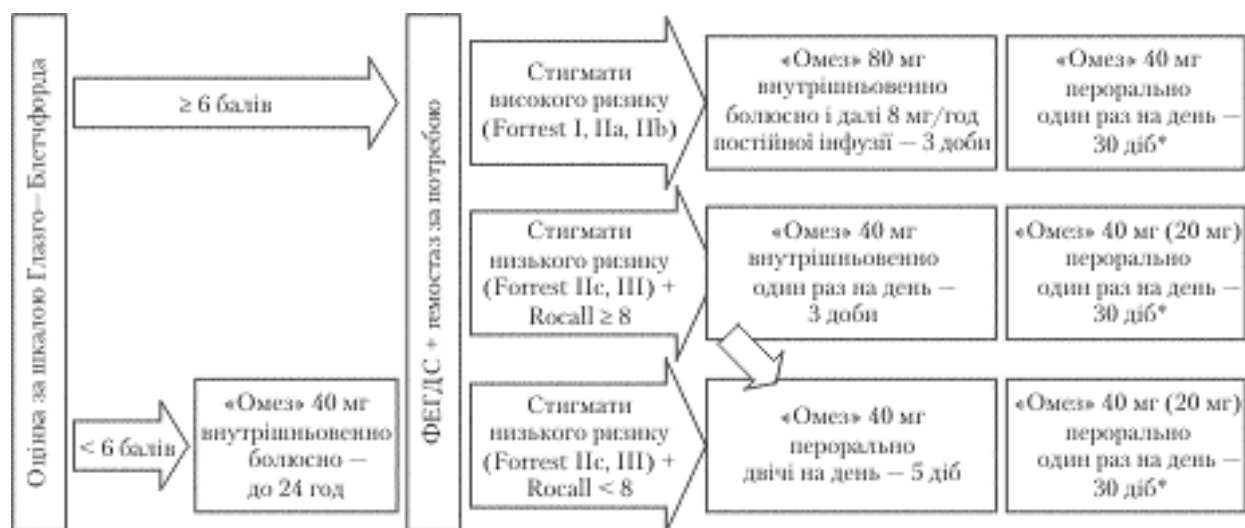


Рис. 3. Алгоритм застосування ППІ при ШКК ТК

* Термін призначення може бути змінений до 60 днів при ГЕРХ та аж до постійного вживання при продовженні прийому НПЗП та інших станях.

панії Dr. Reddy's, який з'явився в Україні в травні 2011 року, та «Омез» 40 мг у флаконах для приготування інфузійного розчину, який з успіхом застосовується впродовж останніх 10 років.

На завершення наводимо спрощений алгоритм застосування ППІ при ШКК ТК з урахуванням важкості кровотечі як до, так і після ендоскопічної оцінки (рис. 3).

Список літератури

1. Фомін П.Д., Запорожан С.Й. Оптимізація лікувальної тактики у хворих з виразковими гастроуденальними кровоточами // Вісн. Вінниць. нац. мед. ун-ту.— 2010.— Т. 14, № 1.— С. 71—73.
2. Ananthakrishnan A.N., McGinley E.L., Saecian K. Outcomes of weekend admissions for upper gastrointestinal hemorrhage: a nationwide analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2009.— Vol. 7.— P. 296—302.
3. Andriulli A., Loperfido S., Focareta R., Leo P. High- versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: A multicentre, randomized study // Am. J. Gastroenterol.— 2008.— Vol. 103, N 12.— P. 3011—3018.
4. Aris R., Karlstadt R., Paoletti V. et al. Intermittent intravenous pantoprazole achieves similar onset of time to pH i 4 in ICU patients as continuous infusion H2-receptor antagonist, without tolerance // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 96.— P. 147.
5. Armstrong D., Marshall J.K. et al. Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults-update 2004 // Can. J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 19.— P. 15—35.
6. Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations // BMJ.— 2004.— Vol. 328.— P. 1490.
7. Bajaj J.S., Dua K.S., Hanson K., Presberg K. Prospective, randomized trial comparing effect of oral versus intravenous pantoprazole on rebleeding after nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot study // Dig. Dis. Sci.— 2007.— Vol. 52.— P. 2190—2194.
8. Barkun A., Bardou M. et al. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding // Ann. Intern. Med.— 2010.— Vol. 152.— P. 101—113.
9. Barkun A.N., Racz I., Van Rensburg C. et al. Prevention of peptic ulcer rebleeding using continuous infusion pantoprazole vs. ranitidine: a multicenter, multinational, randomized, double-blind, parallel group comparison // Gastroenterology.— 2004.— Vol. 126.— P. A78. Abstract.
10. Biondi-Zoccai G.G., Lotrionte M. et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease // Eur. Heart J.— 2006.— Vol. 27.— P. 2667—2674.
11. Brunner G., Luna P., Hartmann M. et al. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding // Yale J. Biol. Med.— 1996.— Vol. 69.— P. 225—231.
12. Calvet X., Barkun A., Bardou M. et al. High-dose vs non-high-dose PPIs after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: current evidence is insufficient to claim equivalence // Arch. Intern. Med.— 2010.— Vol. 170, N 18.— P. 1698—1699.
13. Chan F.K., Ching J.Y. et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 238—244.
14. Christensen P.B., Albertsen K.E.P., Jensen P. Renal failure after omeprazole // Lancet.— 1993.— Vol. 341.— P. 55.
15. Cook D.J., Guyatt G.H., Salena B.J., Laine L. Endoscopic therapy for acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis // Gastroenterology.— 1992.— Vol. 102.— P. 139—148.
16. Cooper G.S., Kou T.D., Wong R.C. Use and impact of early endoscopy in elderly patients with peptic ulcer hemorrhage: a population-based analysis // Gastrointest. Endosc.— 2009.— Vol. 70.— P. 229—235.
17. Focareta R., Ciarleglio A., Piai G. et al. Proton-pump inhibitor and acute peptic ulcer bleeding: effectiveness of oral esomeprazole vs. intravenous omeprazole in reducing the risk of recurrent bleeding [Abstract] // Dig. Liver. Dis.— 2004.— Vol. 36.— P. S250.
18. Hasselgren G., Keelan M. et al. Optimization of acid suppression for patients with peptic ulcer bleeding: an intragastric

- pH-metry study with omeprazole // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1998.— Vol. 10.— P. 601—606.
19. Jang J., Dong S., Jung J. et al. High-dose oral proton pump inhibitor is as effective as intravenous administration in the aspect of increasing pH and reducing rebleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers [Abstract] // *Gastroenterology.*— 2006.— Vol. 103.— P. A467.
 20. Jensen D.M., Pace S.C. et al. Continuous infusion of pantoprazole and placebo for bleeding peptic ulcer: a U.S. multicenter randomized, double-blind study // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 1991—1999.
 21. Khuroo M.S., Yattoo G.N., Javid G. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 1054—1058.
 22. Khuroo M.S., Khuroo M.S., Farahat K.L., Kagevi I.E. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— Vol. 20, N 1.— P. 11—25.
 23. Kilerich S., Elsborg L. Effect of intravenous omeprazole on twenty-four-hour intragastric pH in patients with a history of peptic ulcer // *Digestion.*— 1991.— Vol. 48.— P. 75—80.
 24. Kim B.J., Park M.K., Kim S.J. et al. Comparison of scoring systems for the prediction of outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A prospective study // *Dig. Dis. Sci.*— 2009.— Vol. 54.— P. 2523—2529.
 25. Labenz J., Peitz U., Leusing C. et al. Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomized controlled study // *Gut.*— 1997.— Vol. 40.— P. 36—41.
 26. Lai K.C., Chu K.M. et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 4.— P. 860—865.
 27. Laine L., McQuaid K.R. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2009.— Vol. 7, N 1.— P. 33—47.
 28. Lanas A., Artal A., Blas J.M. et al. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1995.— Vol. 21.— P. 103—106.
 29. Lanza F.L., Chan K.L., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 104.— P. 728—738.
 30. Lau J.Y., Leung W.K., Wu J.C. et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356.— P. 1631—1640.
 31. Lau J.Y., Sung J.J. et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 343.— P. 310—316.
 32. Leontiadis G.I., McIntyre L. et al. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding [Systematic Review] // *Cochrane Database of Syst. Rev.*— 2009.— CD002094.
 33. Leontiadis G.I., Sreedharan A. et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding // *Health Technol. Assess.*— 2007.— Vol. 51, N 11.— P. 161—164.
 34. Li Y., Sha W., Wu H. et al. Effect of intra-gastric pH on control of peptic ulcer bleeding // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2000.— Vol. 15.— P. 148—154.
 35. Lim C.H., Vani D., Shah S.G. et al. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: A prospective cohort study // *Endoscopy.*— 2006.— Vol. 38.— P. 581—585.
 36. Lin H.J., Lo W.C. et al. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy // *Arch. Intern. Med.*— 1998.— Vol. 158.— P. 54—58.
 37. Loffroy R.F., Abualsaud B.A. et al. Recent advances in endovascular techniques for management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *World J. Gastrointest. Surg.*— 2011.— Vol. 3, N 7.— P. 89—100.
 38. McCabe R.D., Young D.B. Evidence of a K⁺/H⁺-ATPase in vascular smooth muscle cells // *Am. J. Physiol.*— 1992.— Vol. 262.— P. 1955—1958.
 39. Ng F.H., Wong B.C., Wong S.Y. et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk — a single-blind, randomized controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 19.— P. 359—365.
 40. Schonekas H.A., Ahrens A., Pannewick U. et al. Comparison of two doses of intravenous pantoprazole in peptic ulcer bleeding // *Can. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 13 (suppl. B).— P. 154B.
 41. Soncini M., Triossi O., Leo P. et al. Management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage before and after the adoption of the Rockall score, in the Italian Gastroenterology Units // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 19.— P. 543—547.
 42. Sreedharan A., Martin J., Leontiadis G.I. et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding // *Cochrane. Database. Syst. Rev.*— 2010.— Vol. 7.— CD005415.
 43. Sung J., Lau J., Ching J. et al. Early reintroduction of aspirin with proton pump inhibitor after endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: final results of a double blinded randomized study [Abstract OPG-121] // *Gut.*— 2007.— Vol. 56.— P. A27.
 44. Sung J.J., Barkun A. et al. Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 150.— P. 455—464.
 45. Tseng G.Y., Lin H.J., Lin H.Y. et al. The influence of intravenous omeprazole on intragastric pH and outcomes in patients with peptic ulcer bleeding after successful therapy: a prospective randomized comparative trial // *Hepatogastroenterology.*— 1999.— Vol. 46.— P. 2183—2188.
 46. Udd M., Miettinen P., Palmu A. et al. Regular-dose versus high-dose omeprazole in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized double-blind study // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 36.— P. 1332—1338.
 47. Van Leerdam M.E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 22.— P. 209—224.
 48. Van Rensburg C.J., Hartmann M., Thorpe A. et al. Intragastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 98.— P. 2635—2641.
 49. Wang C.H., Ma M.H. et al. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer (a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials) // *Arch. Intern. Med.*— 2010.— Vol. 170, N 9.— P. 751—758.
 50. Wu L.Ch., Yun-Fei Cao, Jia-Hao Huang et al. High-dose vs low-dose proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis // *World. J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 16, N 20.— P. 2558—2565.

В.М. Чернобровый, С.Г. Мелашенко

Практическая гастроэнтерология: использование ингибиторов протонной помпы в лечении желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта

50 % кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта вызваны язвенной болезнью. Кислотно-носупрессивная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) в дополнение к эндоскопическому гемостазу является лучшей стратегией для снижения частоты рецидивов кровотечения, необходимости хирургического вмешательства, переливания крови, но не смертности. Есть несколько режимов (в зависимости от дозы, пути введения, частоты приема) использования ИПП в такой ситуации. Пациентам с высоким риском развития повторного кровотечения необходимо назначать 80 мг омепразола (пантопразола, эзомепразола) внутривенно струйно с последующим непрерывным вливанием в дозе 8 мг/ч в течение 72 ч. В менее угрожающих состояниях достаточно более редких назначений и даже перорального приема. После выписки из стационара пациенты обычно принимают одинарную или двойную дозу ИПП ежедневно в течение срока, обусловленного основным диагнозом.

V.M. Chernobrovyi, S.G. Melashchenko

Practical gastroenterology: the use of proton pump inhibitors in the treatment of gastrointestinal bleedings in upper gastrointestinal tract

It has been well established that 50 % of upper gastrointestinal bleeding (UGB) cases are caused by peptic ulcers. Acid-suppressive therapy with proton-pump inhibitors (PPIs) in addition to endoscopic hemostasis is the best strategy in reducing the frequency of rebleeding, the need for surgery, transfusion requirements, and the length of hospital stay, but not for mortality rates. There are several regimes (depending on the dose, route and frequency) for administration of PPIs in this setting. For patients with high rebleeding risk, the administration of 80 mg of i.v. omeprazole (pantoprazole, esomeprazole) is required, followed by continuous infusion of 8 mg/h for 72 hours. Less threatening situations require less frequent i.v. administration, and even oral intake. After the hospital discharge, patients usually take single or double daily-dose of oral PPI for the period, dictated by the underlying disease. □

Контактна інформація

Мелашенко Сергій Григорович, к. мед. н., доцент кафедри
21050, м. Вінниця, вул. Першого травня, 44. Тел. (432) 67-16-53. E-mail: melashk15@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 17 листопада 2011 р.