

Н. Ю. Блахов¹, Д. И. Пацай², О. А. Чуманевич²

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОМЕПРАЗОЛА И ЭЗОМЕПРАЗОЛА В ПРОФИЛАКТИКЕ СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Кафедра военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета в УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹, ГУ «432 главный военный клинический медицинский центр ВС РБ»²

В рамках проспективного рандомизированного контролируемого параллельного простого слепого исследования изучена антисекреторная и клиническая эффективность эквивалентных доз парентеральных форм омепразола (Онекс) и эзомепразола (Нексиум) в составе комплексной терапии 70 больных тяжелым острым панкреатитом.

Установлено, что эзомепразол обеспечивает более раннее наступление гипоацидного состояния, обладает более продолжительным и стабильным антисекреторным действием на протяжении всего периода лечения. Применение эзомепразола в комплексной терапии больных тяжелым острым панкреатитом предупреждает стресс-повреждения желудочно-кишечного тракта, позволяет уменьшить частоту желудочно-кишечных кровотечений и их рецидивов. Между тем, эзомепразол не приводит к достоверному снижению летальности, непосредственно связанной с кровотечением.

Ключевые слова: тяжелый острый панкреатит, стресс-повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, омепразол, эзомепразол.

N. Yu. Blakhov, D. I. Patsai, O. A. Chumanovich

COMPARATIVE ESTIMATION OF EFFICIENCY OF OMEPRAZOLE AND ESOMEPRAZOLE IN PREVENTION OF STRESS DAMAGES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE PANCREATITIS

There was investigated antisecretory and clinical efficiency of equivalent doses of parenteral forms of omeprazole (Onex) and esomeprazole (Nexium) in complex therapy of 70 patients with severe acute pancreatitis in prospective randomized controlled parallel simple-blind study. It is revealed that esomeprazole provides earlier approach of hypoacid conditions, its antisecretory action is longer and more stable during the whole period of treatment. Usage of esomeprazole in complex therapy of patients with severe acute pancreatitis prevents stress damages of the gastrointestinal tract, allows reducing frequency of gastrointestinal bleedings and their relapses. Meanwhile, esomeprazole does not result in authentic decrease of mortality, which is directly caused by a bleeding.

Key words: severe acute pancreatitis, stress damages of the upper gastrointestinal tract, omeprazole, esomeprazole.

Патофизиологическую основу критического состояния любой этиологии, в том числе и при тяжелом течении острого панкреатита (ОП), составляет синдром полиорганной недостаточности, одним из ранних проявлений которого служат стресс-повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) или перфорация, как осложнения острых эрозий и язв гастродуоденальной зоны, отягощают течение основного заболевания и существенно ухудшают прогноз у критических больных [9, 12, 13, 26, 30, 42].

Профилактика и лечение стресс-повреждений ЖКТ и их осложнений при ОП являются актуальной проблемой современной панкреатологии [3, 9, 12, 15, 18, 21, 37], клинические представления о которой, опубликованные в доступной нам литературе, немногочисленны и достаточно противоречивы.

По данным различных авторов, частота выявления острых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной киш-

ки при ОП колеблется в широком диапазоне – от 8–24% [3] до 50–65% [12, 16, 18, 26]. При этом практически единодушно подчеркивается прямая зависимость частоты стресс-повреждений ЖКТ и их осложнений от тяжести ОП. В 10–32,5% случаев острые эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны при ОП осложняются ЖКК [6, 15, 21], в 4,5–8,5% наблюдений – клинически значимым [6, 37, 41, 45]. При тяжелом течении ОП в 22,5% случаев стрессовых кровотечений возникают рецидивы, в 7,5% наблюдений – повторные рецидивы [6]. Общее число неблагоприятных исходов лечения больных ОП, осложненным стрессовым ЖКК, составляет 30–60%, послеоперационная летальность превышает 50% [21, 37, 40, 41].

Согласно современным представлениям, ключевым патогенетическим механизмом стресс-повреждений ЖКТ при критическом состоянии является нарушение баланса между агрессивными и защитными факторами, действующими на слизистую оболочку, при этом предрасполагаю-

щим моментом образования эрозий и язв служит снижение резистентности слизистой оболочки на фоне ишемии/реперфузии, а реализующим – стимуляция выработки соляной кислоты и пепсина [8, 13, 14, 18, 42, 44].

К факторам риска стресс-повреждений гастродуоденальной слизистой у больных в критическом состоянии относятся длительная ИВЛ, длительная гипотензия различного генеза, сепсис, нарушения гемокоагуляции (гиперкоагуляционный и ДВС-синдромы), печеночная и почечная недостаточность, а также пожилой и старческий возраст, злокачественные новообразования, острый панкреатит, гиповолемия, перитонит, сердечно-сосудистая недостаточность, истощение [5, 13, 18, 38, 42, 44].

Учитывая изложенное, одним из ключевых компонентов интенсивного лечения критических больных является предупреждение стресс-повреждений ЖКТ и их осложнений. Установлено, что при проведении соответствующей профилактики массивное ЖКК у больных отделений анестезиологии и реанимации (ОАР) развивается в 1–3% случаев, без превентивной терапии – в 6–15% наблюдений с увеличением летальности в 4–5 раз [8, 22, 33, 38]. Особое значение в комплексе профилактических мероприятий, направленных на обеспечение структурной и функциональной целостности ЖКТ, принадлежит антисекреторной терапии с целью поддержания внутрижелудочного pH выше 3,5 (до 6,0), что способствует агрегации тромбоцитов и образованию кровяного сгустка в полости желудка, предотвращению лизиса локальных свертков крови, заживлению слизистой гастродуоденальной зоны [13, 44].

В настоящее время к антисекреторным препаратам, используемым в неотложной хирургической гастроэнтерологии, предъявляется ряд требований: высокая биодоступность; повышение внутрижелудочного pH выше 4,0 в первый час после введения препарата; гарантированное сохранение гипоацидного состояния в течение первых 3–4 сут терапии при введении препарата в постоянной дозе; отсутствие воздействия на микроциркуляцию и объемный кровоток в гастродуоденальной зоне; минимум побочных эффектов фармакотерапии.

Этим требованиям в полной мере соответствуют ингибиторы протонной помпы (ИПП), что позволяет обоснованно считать их препаратами выбора для профилактики и лечения стресс-повреждений ЖКТ и осложнений у больных в критическом состоянии [1, 24, 42].

Доступные в настоящее время ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) являются производными бензимидазола, отличающимися друг от друга структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. Структурные различия, несмотря на единый механизм действия (дозозависимое подавление базальной и стимулированной секреции соляной кислоты путем специфического угнетения H^+/K^+ -АТФ-азы – протонного насоса париетальной клетки), определяют различия фармакокинетики и фармакодинамики препаратов этой группы [2, 7, 11, 23].

После всасывания в тонкой кишке ИПП попадают в печень, где совершается так называемый метаболизм «первого прохождения». Метаболизм ИПП осуществляется двумя изоферментами системы цитохрома P450 – CYP2C19 и CYP3A4. Период полувыведения, клиренс, концентрация препарата в плазме зависят от полиморфизма гена, кодирующего CYP2C19 [10, 32]. При этом установлено, что достаточно значительный полиморфизм гена CYP2C19 в по-

пуляции не позволяет с большой точностью предсказывать эффективность ИПП, метаболизируемых данным ферментом, и обуславливает наличие лиц, резистентных к этим препаратам [35].

С появлением эзомепразола проблему значительной вариабельности метаболизма ИПП удалось решить [4, 29].

Эзомепразол – первый ИПП, синтезированный в виде оптического левовращающего S-изомера (чистый изомер), все другие препараты этой группы являются смесью изомеров (рацематами). Специфика его метаболизма состоит в том, что S-изомер омепразола в меньшей степени метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP2C19) в печени (S-изомер – 73%, R-изомер – 98%) и имеет меньший клиренс по сравнению с R-изомером, в результате чего повышается биодоступность эзомепразола [4, 7, 10, 36, 43].

К настоящему времени накоплен определенный опыт отечественных и зарубежных авторов, свидетельствующий о способности ИПП надежно повышать и поддерживать внутрижелудочный pH на уровне не менее 4,0 у больных, находящихся в ОАР [1, 11, 13, 28, 31, 34, 39, 42]. Имеются единичные сообщения об эффективности препаратов этой группы в предупреждении развития острых эрозий и язв гастродуоденальной зоны при тяжелом ОП [19, 27]. Однако доказательных данных о преимуществах того или иного ИПП в профилактике и лечении стресс-повреждений ЖКТ у критических больных до настоящего времени нет [24].

Цель исследования состояла в сравнительной оценке антисекреторной и клинической эффективности эквивалентных доз парентеральных форм омепразола (Онекс, «Aarya Lifesciences Pvt. Ltd.» (Индия)) и эзомепразола (Нексиум, «Astra Zeneca» (Великобритания/Швеция)) в составе комплексной терапии больных тяжелым ОП.

Материал и методы. В рамках проспективного рандомизированного контролируемого параллельного простого слепого исследования, проводившегося в 432 ГКМЦ г. Минска с июля 2010 г. по март 2013 г., изучены результаты обследования и лечения 70 больных ОП.

Диагностика ОП и его клинико-морфологической формы основывалась на результатах динамического (в течение первых 48 ч госпитализации) клинико-лабораторного и инструментального обследования в соответствии с классификацией, принятой на Международной согласительной конференции (Atlanta, 1992 г.) [20], для объективной оценки тяжести состояния больных применялась шкала APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation – Оценка острых физиологических изменений и хронических заболеваний) [17].

В целях уточнения распространенности и глубины поражения слизистой верхних отделов ЖКТ, определения степени риска развития кровотечения и прогноза его рецидива (по классификации Forrest J. et al., 1974) [25], а также для контроля динамики патологического процесса по мере лечения и осуществления эндоскопического гемостаза (по показаниям) всем больным выполнялась фиброгастродуоденоскопия при поступлении (в 1-е сутки), на 2–3-и и 5–7-е сутки госпитализации.

В исследование были включены лица обоего пола, в возрасте 25–77 лет, тяжесть состояния которых по шкале APACHE II соответствовала 8 баллам и более, госпитализированных в ОАР не позднее 24 ч с момента заболевания. В исследование не включались больные с язвенным анамнезом, ранее оперированные на верхних отделах ЖКТ, постоянно принимающие нестероидные противовоспалитель-

тельные средства, стероидные препараты и антикоагулянты, с онкологическими заболеваниями, с сопутствующей патологией в стадии декомпенсации.

Сравниваемые группы формировались простой рандомизацией с помощью таблицы на основе последовательности случайных чисел, созданной в приложении MS Excel. Контрольную и основную группы составили по 35 больных, получавших, соответственно, онекс и некسيوم по аналогичной схеме – 40 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно, назначавшиеся с момента госпитализации.

При возникновении ЖКК проводилась стандартная гемостатическая терапия с коррекцией схемы антисекреторного лечения в обеих группах – 80 мг препарата болюсно в течение 30–40 мин, затем титрованием со скоростью 8 мг/ч в течение 3-х суток, по показаниям выполнялся эндоскопический гемостаз.

Продолжительность профилактического применения антисекреторных препаратов определялась сроками купирования системной воспалительной реакции, полиорганной дисфункции/недостаточности, коагулопатии, артериальной гипотензии (как факторов риска стресс-повреждений ЖКТ), при ЖКК – в течение 3-5 суток после гемостаза.

Показания к оперативному вмешательству устанавливались в случаях рецидива ЖКК при безуспешности повторного эндоскопического гемостаза.

Антисекреторная эффективность препаратов оценивалась по результатам суточного мониторинга внутрижелудочного pH комплексом «Гастроскан-24» (НПП «Исток-Система», Россия) в 1-е и на 3-и сутки лечения по следующим показателям (вторичные конечные точки исследования): наличие резистентности к препарату (отсутствие повышения pH до 3,5 после введения); продолжительность латентного периода (время с момента введения препарата до подъема pH выше 3,5); продолжительность антисекреторного действия препарата (время, в течение которого показатели pH оставались выше 3,5); процент времени суток, в течение которого pH был выше 3,5; среднесуточный уровень pH.

Критериями оценки клинической эффективности сравниваемых препаратов служили: уровень летальности, непосредственно связанной с кровотечением, частота стресс-повреждений верхних отделов ЖКТ, частота развития ЖКК и рецидивов кровотечения, необходимость в повторном эндоскопическом гемостазе и оперативном вмешательстве (первичные конечные точки исследования) и продолжительность госпитализации в ОАР (третичная конечная точка исследования).

Статистическая обработка и анализ полученных результатов проводились стандартными методами при помощи прикладной программы «STATISTICA 6,0». Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены средним значением, средним квадратичным отклонением и 95%-м доверительным интервалом ($M (s)$, $[-95\%; +95\%]$), в противном случае – медианой, интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля) и 95%-м доверительным интервалом ($Me (25\%-75\%)$, $[-95\%; +95\%]$). Качественные (номинальные) данные представлены абсолютными и относительными (доли, проценты) частотами.

Для оценки значимости различий сравниваемых групп применялся критерий Стьюдента (T Test) в случаях нормально распределенных количественных данных, критерий Манна-Уитни (U Test) – в случаях количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, точный критерий Фишера ($Fisher\ exact\ p$) и критерий хи-квадрат (χ^2) с анализом таблиц сопряженности – в случаях качественных данных при критическом уровне значимости (p), равном 0,05.

Результаты и обсуждение. Сравниваемые группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, удельному весу этиологических факторов ОП, срокам от начала заболевания, исходной тяжести состояния больных (табл. 1).

Сравнительная характеристика антисекреторной активности препаратов по результатам суточного мониторинга внутрижелудочного pH в 1-е и на 3-и сутки лечения представлена в таблице 2.

Таблица 1. Характеристика сравниваемых групп

Показатель	Контрольная группа (n = 35)	Основная группа (n = 35)	Стат. критерий, уровень значимости (p)
Пол (n, %)			<i>Fisher exact p</i>
- мужчины	28 (80)	27 (77,1)	<i>p = 1,00</i>
- женщины	7 (20)	8 (22,9)	
Возраст ($M (s)$, $[-95\%; +95\%]$), годы	52,7 (11,9) [48,6; 56,8]	56,6 (13,6) [52,0; 61,3]	<i>T Test</i> <i>p = 0,20</i>
Этиология (n, %)			χ^2
- алкогольный/алиментарный	18 (51,4)	20 (57,1)	<i>p = 0,72</i>
- билиарный	11 (31,4)	8 (22,9)	
- прочие причины	6 (17,2)	7 (20)	
Сроки от начала заболевания ($Me (25\%-75\%)$, $[-95\%; +95\%]$), ч	17,0 (8,0–20,0) [12,3; 16,9]	15,0 (8,0–18,0) [11,1; 15,6]	<i>U Test</i> <i>p = 0,40</i>
Степень тяжести по АРАСНЕ-II ($Me (25\%-75\%)$, $[-95\%; +95\%]$), балл	11,0 (9,0–15,0) [10,3; 12,4]	11,0 (9,0–14,0) [10,6; 12,6]	<i>U Test</i> <i>p = 0,63</i>

Таблица 2. Антисекреторная активность сравниваемых препаратов

Показатель	Контрольная группа (n = 35)	Основная группа (n = 35)	Стат. критерий, уровень значимости (p)
<i>1-е сутки</i>			
Резистентность (n, %)	15 (42,9)	6 (17,1)	<i>Fisher exact p</i> <i>p = 0,04</i>
Продолжит. латентного периода ($Me (25\%-75\%)$; $[-95\%; +95\%]$), ч	1,0 (0,8–1,3) [0,9; 1,2]	0,8 (0,6–1,0) [0,7; 0,9]	<i>U Test</i> <i>p = 0,01</i>

Показатель	Контрольная группа (n = 35)	Основная группа (n = 35)	Стат. критерий, уровень значимости (p)
Продолжит. антисекреторного действия (Me (25%-75%); [-95%; +95%]), ч	8,1 (7,0-8,8) [6,9; 9,7]	9,5 (8,9-10,3) [8,8; 10,2]	U Test p = 0,00
Время в течение суток с рН > 3,5 (Me (25%-75%); [-95%; +95%]), %	33,7 (29,3-36,8) [28,9; 40,3]	39,6 (37,2-43,1) [36,8; 42,7]	U Test p = 0,00
Среднесуточный уровень рН (M (s), [-95%; +95%]), ед.	2,8 (1,21) [2,4; 3,2]	3,4 (1,12) [3,0; 3,7]	T Test p = 0,04
3-и сутки			
Резистентность (n, %)	8 (22,9)	2 (5,7)	Fisher exact p p = 0,04
Продолжит. латентного периода (Me (25%-75%); [-95%; +95%]), ч	0,9 (0,6-1,1) [0,7; 0,9]	0,5 (0,3-0,8) [0,5; 0,8]	U Test p = 0,01
Продолжит. антисекреторного действия (Me (25%-75%); [-95%; +95%]), ч	9,3 (7,8-10,3) [8,3; 10,8]	11,8 (10,3-12,5) [11,2; 12,9]	U Test p = 0,00
Время в течение суток с рН > 3,5 (Me (25%-75%); [-95%; +95%]), %	38,5 (32,6-42,7) [34,5; 45,0]	49,3 (43,1-52,1) [46,6; 53,6]	U Test p = 0,00
Среднесуточный уровень рН (M (s), [-95%; +95%]), ед.	3,3 (1,11) [2,9; 3,7]	4,1 (1,17) [3,7; 4,5]	T Test p = 0,01

Анализ данных, полученных в 1-е сутки лечения, свидетельствует, что отсутствие повышения внутрижелудочного рН выше 3,5 после 1-го введения антисекреторного препарата достоверно чаще встречалось в контрольной группе (42,9% vs 17,1%, p = 0,04). При этом в группе больных, получавших нексимум, определялись значимо лучшие показатели продолжительности латентного периода (1,0 (0,8-1,3), [0,9; 1,2] ч vs 0,8 (0,6-1,0), [0,7; 0,9] ч, p = 0,04), продолжительности антисекреторного действия (8,1 (7,0-8,8), [6,9; 9,7] ч vs 9,5 (8,9-10,3), [8,8; 10,2] ч, p = 0,00), времени суток с рН выше 3,5 (33,7 (29,3-36,8), [28,9; 40,3] % vs 39,6 (37,2-43,1), [36,8; 42,7] %, p = 0,00) и среднесуточного уровня рН (2,8 (1,21), [2,4; 3,2] ед. vs 3,4 (1,12), [3,0; 3,7] ед., p = 0,04).

На 3-и сутки лечения доля больных, резистентных к очередному введению антисекреторного препарата, значительно уменьшилась в обеих группах при сохранив-

шейся достоверности различия (22,9% vs 5,7%, p = 0,04). Сокращение продолжительности латентного периода (0,9 (0,6-1,1), [0,7; 0,9] ч vs 0,5 (0,3-0,8), [0,5; 0,8] ч, p = 0,01), увеличение продолжительности антисекреторного действия (9,3 (7,8-10,3), [8,3; 10,8] ч vs 11,8 (10,3-12,5), [11,2; 12,9] ч, p = 0,00), процента времени суток с рН выше 3,5 (38,5 (32,6-42,7), [34,5; 45,0] % vs 49,3 (43,1-52,1), [46,6; 53,6] %, p = 0,00) и среднесуточного уровня рН (3,3 (1,11), [2,9; 3,7] ед. vs 4,1 (1,17), [3,7; 4,5] ед., p = 0,01) наблюдалось в обеих группах. Однако более выраженные изменения отмечены среди больных, получавших нексимум, что привело к повышению уровня значимости различий сравниваемых показателей.

Более высокая антисекреторная эффективность нексима проявилась закономерным улучшением клинических показателей в основной группе (табл. 3).

Таблица 3. Клиническая эффективность сравниваемых препаратов

Показатель	Всего по выборке (n = 70)	Контр. группа (n = 35)	Основная группа (n = 35)	Стат. критерий, уровень значимости (p)
Поступление, 1-е сутки				
Частота стресс-повреждений ЖКТ (n, %)	32 (45,7)	15 (42,9)	17 (48,6)	Fisher exact p p = 0,81
Частота ЖКК (n, %)	12/32 (37,5)	5/15 (33,3)	7/17 (41,2)	Fisher exact p p = 0,73
- продолж. кровотеч. (Forrest Ia, Ib)	4/12 (33,3)	2/5 (40)	2/7 (28,6)	χ^2 p = 0,68
- состоявш. кровотеч. (Forrest IIa, IIb, IIc)	8/12 (66,7)	3/5 (60)	5/7 (71,4)	
- без признаков кровотеч. (Forrest III)	-	-	-	
Частота рецидивов ЖКК (n, %)	6/12 (50)	3/5 (60)	3/7 (42,9)	Fisher exact p p = 1,00
Частота повторн. эндоскоп. гемостаза (n, %)	6/6 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)	Fisher exact p p = 1,00
Частота оперативных вмешательств (n, %)	3/6 (50)	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	Fisher exact p p = 1,00
2-3-и сутки				
Частота стресс-повреждений ЖКТ (n, %)	33 (47,1)	19 (54,3)	14 (40)	Fisher exact p p = 0,22

Продолжение табл. 3

Показатель	Всего по выборке (n = 70)	Контр. группа (n = 35)	Основная группа (n = 35)	Стат. критерий, уровень значимости (p)
Частота ЖКК (n, %)	14/33 (42,4)	10/19 (52,6)	4/14 (28,6)	Fisher exact p p = 0,29
- продолж. кровотеч. (Forrest Ia, Ib)	2/14 (14,3)	2/10 (20)	-	χ^2 p = 0,21
- состоявш. кровотеч. (Forrest IIa, IIb, IIc)	9/14 (64,3)	7/10 (70)	2/4 (50)	
- без признаков кровотеч. (Forrest III)	3/14 (21,4)	1/10 (10)	2/4 (50)	
Частота рецидивов ЖКК (n, %)	5/14 (35,7)	4/10 (40)	1/4 (25)	Fisher exact p p = 1,00
Частота повторн. эндоскоп. гемостаза (n, %)	4/5 (80)	4/4 (100)	-	Fisher exact p p = 1,00
Частота оперативных вмешательств (n, %)	2/4 (50)	2/4 (50)	-	Fisher exact p p = 1,00
5-7-е сутки				
Частота стресс-повреждений ЖКТ (n, %)	13 (18,6)	10 (28,6)	3 (8,6)	Fisher exact p p = 0,03
Частота ЖКК (n, %)	4/13 (30,8)	4/10 (40)	-	Fisher exact p p = 1,00
- продолж. кровотеч. (Forrest Ia, Ib)	-	-	-	χ^2 p = 1,00
- состоявш. кровотеч. (Forrest IIa, IIb, IIc)	1/4 (25)	1/4 (25)	-	
- без признаков кровотеч. (Forrest III)	3/4 (75)	3/4 (75)	-	
Частота рецидивов ЖКК (n, %)	2/4 (50)	2/4 (50)	-	Fisher exact p p = 1,00
Частота повторн. эндоскоп. гемостаза (n, %)	2/2 (100)	2/2 (100)	-	Fisher exact p p = 1,00
Частота оперативных вмешательств (n, %)	1/2 (50)	1/2 (50)	-	Fisher exact p p = 1,00
Койко-день в ОАР (Me (25%-75%); [-95%; +95%]), сут.	6,0 (5,0-9,0) [6,7; 8,8]	7,0 (6,0-12,0) [7,1; 10,7]	6,0 (5,0-9,0) [5,5; 7,5]	U Test p = 0,02
Летальность, непосредственно связанная с кровотечением (n, %)*	6/30 (20)	5/19 (26,3)	1/11 (9,1)	Fisher exact p p = 0,37

* - отношение числа летальных исходов к числу случаев ЖКК.

Анализ представленных данных свидетельствует, что при поступлении (в 1-е сутки лечения) в целом по выборке стресс-повреждения ЖКТ были выявлены у 32 (45,7%) больных, из них в 12 (37,5%) наблюдениях – осложненные ЖКК (в 4 (33,3%) случаях определялись клиничко-эндоскопические признаки продолжающегося кровотечения, в 8 (66,7%) – состоявшегося кровотечения). Рецидив ЖКК развился у 6 (50%) больных, что потребовало выполнения повторного эндоскопического гемостаза во всех случаях, а оперативного вмешательства – в 3 (50%). Ни по одному из анализируемых показателей сравниваемые группы значимо не различались.

На 2–3-и сутки лечения клиническая ситуация в целом по выборке практически не изменилась. Так, частота стресс-повреждений ЖКТ составила 47,1% (33/70), ЖКК – 42,4% (14/33), рецидивов ЖКК – 35,7% (5/14), повторного эндоскопического гемостаза – 80% (4/5), оперативных вмешательств – 50% (2/4). При этом существенно сократилась доля случаев продолжающегося кровотечения до 14,3% (2/14). Статистически значимых различий анализируемых показателей в сравниваемых группах не выявлено.

Между тем, необходимо отметить, что в группе больных, получавших нексиум, новые случаи стресс-повреждений ЖКТ и клиничко-эндоскопические признаки продолжающегося кровотечения не определялись. Рецидив ЖКК эндоскопически проявлялся наличием рыхлого кровавого

сгустка в дне язвы, после отмывания которого отмечалась кровоточивость краев дефекта при контакте с аппаратом, что в сочетании со стабильным состоянием больного и отсутствием клиничко-лабораторных признаков кровопотери позволило воздержаться от выполнения повторного эндоскопического гемостаза. Как следствие, не возникло необходимости в оперативном лечении больных, получавших нексиум. В свою очередь, повторный эндоскопический гемостаз в контрольной группе выполнялся в 100% (4/4) случаев, оперативные вмешательства – в 50% (2/4).

На 5–7-е сутки лечения в целом по выборке отмечено снижение частоты стресс-повреждений ЖКТ до 18,6% (13/70) и ЖКК – до 30,8% (4/13), при этом клиничко-эндоскопические признаки продолжающегося кровотечения не определялись. Частота рецидивов ЖКК составила 50% (2/4), повторного эндоскопического гемостаза – 100% (2/2), оперативных вмешательств – 50% (1/2).

Сравниваемые группы статистически значимо различались по частоте стресс-повреждений ЖКТ (10/35 (28,6%) vs 3/35 (8,6%), p = 0,03). Случаи ЖКК и рецидивов кровотечения среди больных, получавших нексиум, не наблюдались. Как следствие, повторный эндоскопический гемостаз и оперативные вмешательства в основной группе не выполнялись.

Средний койко-день в ОАР в целом по выборке составил 6,0 (5,0–9,0), [6,7; 8,8] сут при достоверной разнице показателя в сравниваемых группах (7,0 (6,0–12,0), [7,1;

10,7] сут vs 6,0 (5,0–9,0), [5,5; 7,5] сут, $p = 0,02$). Между тем, по уровню летальности, непосредственно связанной с кровотечением (в целом по выборке – 20% (6/30)), сравниваемые группы значимо не различались (26,3% (5/19) vs 9,1% (1/11), $p = 0,37$).

Динамика анализируемых показателей в контрольной и основной группах, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, с учетом уровня антисекреторной активности нексиума позволяет предположить его высокий клинический потенциал в отношении профилактики стресс-повреждений ЖКТ и консервативной стабилизации гемостаза при тяжелом ОП, что, однако, требует дополнительного доказательного подтверждения.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [4, 7, 10, 29, 36, 43] в том, что улучшенный метаболизм и высокая биодоступность реализуются более выраженной, относительно омепразола, антисекреторной активностью эзомепразола. В итоге повышается клиническая предсказуемость и надежность фармакотерапии при использовании эзомепразола, что является важным фактором в профилактике и лечении стресс-повреждений ЖКТ у больных ОАР, в том числе и при тяжелом течении ОП.

Таким образом, превосходство эзомепразола относительно омепразола в угнетении желудочной секреции определяется более высокой скоростью достижения гипацидного состояния, более продолжительным и стабильным антисекреторным эффектом на протяжении всего периода лечения. Применение эзомепразола в комплексной терапии больных тяжелым ОП предупреждает стресс-повреждения ЖКТ и ускоряет заживление эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, позволяет уменьшить частоту ЖКК и рецидивов кровотечения, частоту повторного эндоскопического гемостаза и оперативных вмешательств, сократить продолжительность госпитализации в ОАР. Между тем, эзомепразол не приводит к достоверному снижению летальности, непосредственно связанной с кровотечением.

Литература

1. Антисекреторная терапия в неотложной хирургической гастроэнтерологии: новые горизонты / В. К. Гостищев [и др.] // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 12. – С. 7–10.
2. Антоненко, О. М. Место ингибиторов протонной помпы в профилактике стрессовых повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях / О. М. Антоненко // Хирургия. – 2009. – № 1. – С. 17–22.
3. Диагностика и лечение острого кровотечения в просвет пищеварительного канала / В. Ф. Саенко [и др.]. – Ровно, 1997. – 384 с.
4. Евсеев, М. А. Антисекреторные препараты в неотложной хирургической гастроэнтерологии / М. А. Евсеев. – М., КВАН, 2009. – 175 с.
5. Евсеев, М. А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях / М. А. Евсеев // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 29. – С. 45–48.
6. Золотовская, Н. Б. Факторы риска кровотечений при синдроме острого повреждения желудка у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Уральская гос. мед. академ. – Екатеринбург, 2012. – 24 с.
7. Исаков, В. А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии / В. А. Исаков. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2001. – 304 с.
8. Клиника и лечение острых язв пищеварительного канала / В. П. Хохлая [и др.]. – Киев: Здоровье, 1989. – 167 с.

9. Костюченко, А. Л. Неотложная панкреатология: Справочник для врачей, издание 2-е, исправленное и дополненное / А. Л. Костюченко, В. И. Филин. – СПб: Издательство «Деан», 2000. – 480 с.

10. Лапина, Т. Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармакологического свойств к клинической практике / Т. Л. Лапина // Фарматека. – 2002. – № 9. – С. 3–8.

11. Никода, В. В. Применение ингибиторов протонной помпы в интенсивной терапии и реанимации / В. В. Никода, Н. Е. Хартукова // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 10–16.

12. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей / Р. В. Вашетко [и др.]. – СПб.: Издательство «Питер», 2000. – 320 с.

13. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях: Методические рекомендации / Б. Р. Гельфанд [и др.]; под ред. академика РАН и РАМН В. С. Савельева. – М., 2009. – 32 с.

14. Тверитнева, Л. Ф. Вопросы этиопатогенеза острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки при неотложных состояниях / Л. Ф. Тверитнева // Хирургия. – 2008. – № 3. – С. 74–76.

15. Яицкий, Н. А. Острый панкреатит / Н. А. Яицкий, В. М. Семенов, Р. А. Сопия. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 224 с.

16. Acute pancreatitis-associated acute gastrointestinal mucosal lesions: incidence, characteristics, and clinical significance / T. A. Chen [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 41. – P. 630–4.

17. APACHE II: a severity of disease classification system / W. A. Knaus [et al.] // Crit Care Med. – 1985. – Vol. 13. – P. 818–829.

18. Association between acute pancreatitis and peptic ulcer disease / K. M. Lee [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – P. 1058–62.

19. Banks, P.A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks, M.L. Freeman // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 2379–2400.

20. Bradley, E.L.III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga., September 11–13, 1992. – Arch. Surg. – 1993. – Vol. 128. – P. 586–590.

21. Clinical Analysis of Acute Pancreatitis Complicated with Upper Gastrointestinal Hemorrhage: A Report of 25 Cases [Электронный ресурс] – 2009. – Режим доступа: <http://mt.china-papers.com>.

22. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis / C. Faisy [et al.] // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29, № 8. – P. 1306–13.

23. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans / M. Katashima [et al.] // Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet. – 1998. – Vol. 23. – P. 19–26.

24. Consensus Recommendations on the Managing of Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding / A. Barkun [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2010. – Vol. 152, № 2. – P. 101–113.

25. Forrest, J.A.H. Endoscopy in gastrointestinal bleeding / J.A.H. Forrest, N.D.C. Finlayson, D.J.C. Sherman // Lancet. – 1974. – Vol. 2. – P. 394–397.

26. Gastrointestinal mucosal lesions in patients with acute pancreatitis / C.K. Lin [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). – 2002. – Vol. 65. – P. 275–8.

27. Guidelines for the management of acute pancreatitis / J. Toouli [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17 (Suppl). – S. 15–39.

28. Gursoy, O. Effect of proton pump inhibitors on gastric juice volume, gastric pH and gastric intramucosal pH in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / O. Gursoy, D. Memis, N. Sut // Clin. Drug. Investig. – 2008. – Vol. 28, № 12. – P. 777–82.

29. Hasselgren, G. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH / G. Hasselgren, K. Rohss, H. Hedenstrom // Digest. Dis. Sci. – 2004. – Vol. 47. – P. 5.

30. Influence of stress in acute pancreatitis and correlation with stress-induced gastric ulcer / L. I. Cosen-Binker [et al.] // Pancreatol. – 2004. – Vol. 4. – P. 470–84.

31. *Intravenous* esomeprazole pharmacodynamics in critically ill patients / D. C. Metz [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2010. – Vol. 26, № 5. – P. 1141–8.

32. *Jensen, J.* Inhibition of human liver cytochrome P-450 by omeprazole / J. Jensen, R. Gugler // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 21, № 3. – P. 328–30.

33. *Lewis, J. D.* Characterization of gastrointestinal bleeding in severely ill hospitalized patients / J. D. Lewis, E. J. Shin, D. C. Metz // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 46–50.

34. *Mohebbi, L.* Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit / L. Mohebbi, K. Hesch // *Proc (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. – 2009. – Vol. 22, № 4. – P. 373–376.

35. *Pharmacodynamic* effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes / Y. Horai [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 805–812.

36. *Pharmacokinetic* studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole / T. Andersson [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.* – 2001. – Vol. 40. – P. 411–426.

37. *Risk* factors for bleeding from stress ulcer in severely injured and critically ill persons / A. D. Sijacki [et al.] // *Acta Chir. Iugosl.* – 2007. – Vol. 54. – P. 77–81.

38. *Risk* factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups / D. J. Cook [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330, № 6. – P. 397–81.

39. *Roberts, K. W.* Effects of lansoprazole suspension versus continuous intravenous ranitidine on gastric pH of mechanically ventilated intensive care unit patients [abstract] / K. W. Roberts, W. D. Pitcher, B. Cryer // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. A185.

40. *Severe* hemorrhagic complications in pancreatitis / G. Flati [et al.] // *Ann. Ital. Chir.* – 1995. – Vol. 66, № 2. – P. 233–7.

41. *Sharma, P. K.* Hemorrhage in acute pancreatitis: should gastrointestinal bleeding be considered an organ failure? / P. K. Sharma, K. Madan, P. K. Garg // *Pancreas.* – 2008. – Vol. 2. – P. 141–5.

42. *Stephen, B.* Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness / B. Stephen // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9. – P. 45–50.

43. *Stereoselective* metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes / A. Abelo [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* – 2000. – Vol. 28. – P. 966–972.

44. *Stollman, N.* Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients // N. Stollman, D. C. Metz // *J. Crit. Care.* – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 35–45.

45. *The effect* of gastrointestinal bleeding on outcomes of patients with acute pancreatitis: A national population-based study / H. N. Shen [et al.] // *Pancreatol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 331–6.