

УДК 616.334-005.1:615.276

© В. О. ШАПРИНСЬКИЙ, В. Д. РОМАНЧУК

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Підходи до лікування гострих гастродуоденальних кровотеч, зумовлених прийманням медикаментозних препаратів

V. O. SHAPRYNSKYI, V. D. ROMANCHUK

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

APPROACHES TO TREATMENT OF ACUTE GASTRODUODENAL BLEEDINGS CAUSED BY TAKING THE MEDICINES

У роботі наведено результати лікування 160 хворих, у яких виникла шлунково-кишкова кровотеча на фоні приймання медикаментозних препаратів. Проаналізовано частоту розвитку гострих медикаментозних виразок верхнього відділу шлунково-кишкового тракту і можливості їх лікування.

There are presented the results of treatment of 160 patients with gastrointestinal bleeding caused by taking the medicines. The frequency of development of acute drug-induced ulcers of the upper gastrointestinal tract and possibilities of their treatment were analysed.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Гострі гастродуоденальні виразки відомі дуже давно, вони були описані ще Цельсом під час римських воєн. У 1823 р. Дж. Свон і С. Каммін вперше встановили зв'язок між гострими виразками шлунка, ускладненими кровотечею, і опіками. Вперше морфологічний опис гострих виразок в 1849 р. зробив Р. Вірхов.

Незважаючи на загально визнану ефективність сучасних "противиразкових" препаратів, число хворих із гострими гастродуоденальними кровотечами з року в рік збільшується і становить 90–103 на 100 000 дорослого населення в рік (С. Р. Swain, 2000); за даними вітчизняної статистики, за останні 8–10 років кількість подібних хворих збільшилася в 1,5 раза. Зросло й число кровотеч, не пов'язаних із виразковою хворобою. Цей факт підтверджено значними статистичними дослідженнями та власним спостереженням [6, 7, 11].

Існує велика кількість факторів ризику виникнення симптоматичних гастродуоденальних виразок. Частота і характер ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони прямо залежать від кількості факторів ризику виразкоутворення в конкретного хворого. До основних причин, що викликають симптоматичні виразки, відносять дуоденогастральний рефлюкс (24,7 % випадків), зловживання алкоголем (23,6 %), вживання ульцерогенних ліків (22,5 %), харчові отруєння (15,7 %), стресові впливи (4,5 %) і т. ін. (А. А. Пономарьов та співавт., 2003).

Кількість медикаментозних препаратів, у тому числі ульцерогенних, у всьому світі зростає. До сьогодні чітко відомі препарати, що викликають утворення гастродуоденальних виразок, і число їх постійно зростає: нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (аспірин, індометацин та ін.) та їх похідні, антикоагулянти, деякі антибіотики (кліндаміцин, тетрацикліни, особливо доксициклін, еритроміцин), глюкокортикостероїдні гормони (ГКС), цитостатичні засоби, антигіпертензивні препарати (резерпін, вазопресин) [1, 2, 3].

У пацієнтів, які приймають ульцерогенні лікарські засоби, ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч дуже високий. За даними деяких авторів, лікування аспірином у 50 % випадків провокує шлунково-кишкову кровотечу, індометацином – в 30 %, диклофенаком – в 26 %, ГКС – в 14 % випадків (А. А. Пономарьов та співавт., 2003).

Останнім часом небувалих масштабів набула реклама лікарських препаратів у засобах масової інформації. Вона стає дедалі агресивнішою, не завжди об'єктивною та повноцінною. Слід пам'ятати, що, як правило, рекламодавці завжди перебільшують ефективність своїх ліків, не завжди вказують на всі побічні дії, що спонукає людей до безконтрольного та безпідставного вживання медикаментозних препаратів. Особливо в останній час зросла кількість випадків самолікування болювого синдрому великими дозами НПЗЗ [8, 10].

Однією з головних причин ураження слизової оболонки шлунка є вплив НПЗЗ на синтез простаг-

ландину ПГ і простацикліну, які беруть участь у регуляції шлункового кровообігу. ПГ-Е у слизовій оболонці шлунка пригнічує секрецію шлункового соку, зменшує вміст у ньому соляної кислоти і пепсину, зменшуючи секрецію, стимульовану пентагастрином. Пригнічуючи утворення ПГ шляхом блокування циклооксигенази (ЦОГ), НПЗЗ приводять до зниження рН шлункового соку, порушення процесів утворення захисних мукополісахаридів, зниження репаративної здатності слизової оболонки, збільшення відторгнення епітелію слизової оболонки шлунка. Зниження синтезу ПГ приводить до зменшення внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і енергоутворення, внаслідок чого порушується мікроциркуляція в слизовій оболонці шлунка [4, 5, 9].

Мета роботи: аналіз причин та наслідки вживання медикаментозних препаратів, що спричиняють кровотечі, та підходи до лікування.

Матеріали і методи. Ми проаналізували дані центру шлунково-кишкових кровотеч, який розта-

шований на базі відділення абдомінальної хірургії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова за період з 2008 до липня 2012 року. Проаналізовано 160 пацієнтів віком від 27 до 82 років. Було 96 (60 %) чоловіків та 64 (36 %) жінки, у яких мала місце гостра або хронічна виразка, ускладнена профузною кровотечею. Кількість хворих у хронологічному порядку: 2008 р. – 28 хворих, 2009 р. – 32 пацієнти, 2010 р. – 35 хворих, 2011 р. – 41 пацієнт, 6 міс. 2012 р. – 24 хворих. Як бачимо, кількість пацієнтів із кожним роком зростає. Причиною приймання медикаментозних препаратів були: ішемічна хвороба серця – у 80 (50 %), больовий синдром – у 40 (25 %), захворювання хребта та суглобів – у 22 (13,75 %), порушення мозкового кровообігу – в 10 (6,25 %), захворювання вен нижніх кінцівок – у 8 (5 %).

Препарати, які вживали пацієнти, що призвели до кровотеч, представлено в таблиці 1.

Довготривалість приймання препаратів становила від 2–3 діб до 6 років. Виразковий анамнез мав місце у 67 хворих (41,87 %).

Таблиця 1. Препарати, що призвели до кровотеч

| Назва препарату | Доза вживання | Шлях введення |
|-----------------|-------------------------------|-------------------|
| Кардіомагніл | 0,075 по 1 таб. 1 р. на добу | Per os |
| Аспекард | 0,1 по 1 таб. 2 р. на добу | Per os |
| Аспетер | 0,325 по 2 таб. 2 р. на добу | Per os |
| Аспірин-кардіо | 0,3 по 1 таб. 1 р. на добу | Per os |
| Доларен | 0,55 по 2 таб. 3 р. на добу | Per os |
| Наклофен | 75 мг по 1 таб. 2 р. на добу | Per os |
| Наклофен петард | 100 мг по 1 таб. 2 р. на добу | Per os |
| Вольтарен | 75 мг 2 р. на добу | Внутрішньом'язово |
| Диклофенак | 50 мг 2 р. на добу | Внутрішньом'язово |
| Диклоберл | 75 мг 2 р. на добу | Внутрішньом'язово |
| Преднізолон | 30 мг по 1 таб. 1 раз на добу | Per os |
| Варфарин | 2,5 мг по 1 таб. 2 р. на добу | Per os |
| Синкумар | 0,002 по 1 таб. 1 р. на добу | Per os |

З таблиці видно, що більшість препаратів хворі вживали per os.

За даними ЕФГДС було встановлено джерело кровотечі та ступінь гемостазу відповідно до загальноновизнаної класифікації Forrest. На момент госпіталізації Forrest Ia – 8 (5,9 %), Forrest Ib – 29 (21,3 %), Forrest IIa – 47 (34,6 %), Forrest IIb – 37 (27,2 %), Forrest IIc – 15 (11,0 %). За локалізацією виразки: у 90 (66,1 %) хворих – дванадцятипала кишка, у 46 (39,9 %) – шлунок. Як бачимо, більшість хворих була в стадії нестабільного гемостазу.

Ендоскопічна картина медикаментозної виразки досить характерна. Ерозії і виразки розташовувались, як правило, на набряклій, гіперемованій слизовій оболонці, що вирізняється підвищеною ранимістю і

схильністю до кровоточивості, вкритій в'язким слизом (рис. 1). Ерозивні ураження, зазвичай множинні, округлої форми, діаметром до 0,1–0,7 см, інколи зливаються в поля діаметром до 3–6 см і більше, без чітких меж. Інколи такі поля займають більшу частину шлунка і дванадцятипалої кишки, при цьому визначається дифузна кровоточивість майже всієї слизової, що при контакті з ендоскопом посилюється. Медикаментозні виразки були частіше округлої, рідше овальної форми. Навколо гострої медикаментозної виразки помітний яскраво-червоний обідок, але відсутні ознаки перифокального запалення, характерного для хронічної виразки. Дно медикаментозної виразки гладеньке, без грануляцій, на дні зазвичай можна побачити судину, що кровоточить, краї

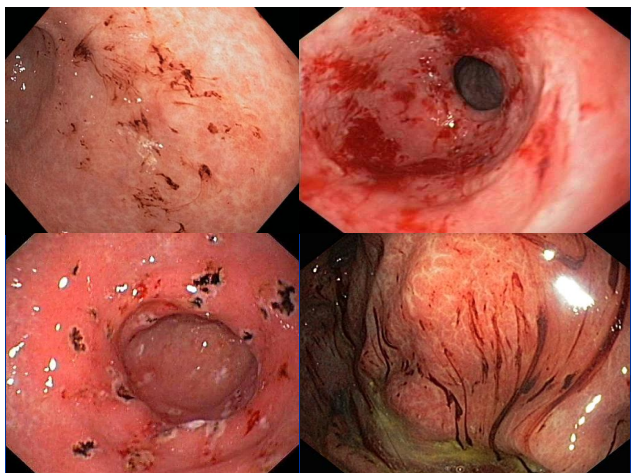


Рис. 1. Ендоскопічна картина гострих виразок та ерозій.

дефекту слизової гострі. Після зупинки кровотечі під час контрольної гастроскопії дно медикаментозної виразки стає блідо-сірого кольору з виступаючою точковою судиною темно-коричневого кольору. В одного й того ж хворого одночасно можливе виявлення як поверхневих крововиливів та ерозій, так і глибоких поверхневих виразок.

У хворих із гострими виразками, що ускладнились шлунково-кишковою кровотечею на фоні приймання медикаментозних препаратів, основним напрямком лікування було призначення гемостатичної та кровозамісної терапії. Консервативно проліковано 135 хворих. Всім пацієнтам призначали препарати, які пригнічують шлункову секрецію (ін'єкційні форми інгібіторів протонної помпи в дозі 40 мг кожні 12 год 2 рази на добу). Ін'єкційні форми препарату вводили протягом 3–5 діб, в подальшому переходили на пероральне приймання в дозі 40 мг 2 рази на добу протягом 10–14 днів). Відміна препаратів призвела до кровотечі. Ендоскопічний гемостаз за допомогою аргоноплазмової коагуляції виконано 18 хворим із добримими наслідками. З неоперованих хворих померли 11 (8,14%), в основному за рахунок складної супутньої патології на фоні профузної кровотечі. На секції знайдено гострі виразки (рис. 2, 3) та численні ерозії (рис. 4).

При мікроскопічному дослідженні (забарвлення гематоксиліном та еозином) відмічали втрату слизового шару, інфільтрацію нейтрофілами, осадження фібрину (рис. 5).

Кровотечі, які не вдалось зупинити консервативно, підлягали хірургічній корекції. 25 хворим із загостренням хронічної виразки було виконано такі операції: висічення виразки з проведенням дуоденопластики – в 11 пацієнтів, секторальну резекцію шлунка – в 5 хворих, резекцію шлунка за Більрот I – у 5 пацієнтів, екстеріоризацію виразки – у 4 хворих. Післяопераційних ускладнень не спостерігали, і хво-

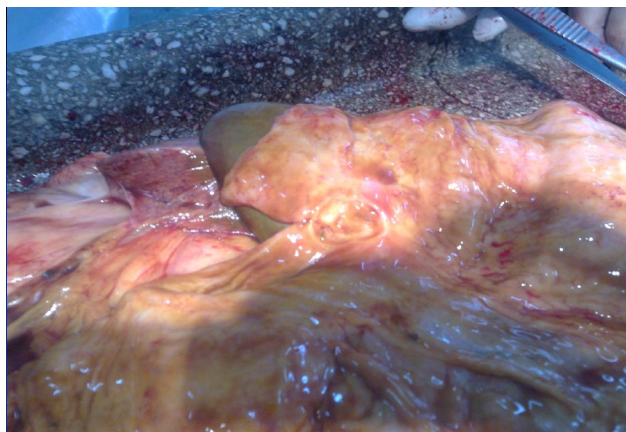


Рис. 2. Гостра виразка. Макропрепарат на секції.



Рис. 3. Гостра виразка. Макропрепарат на секції.

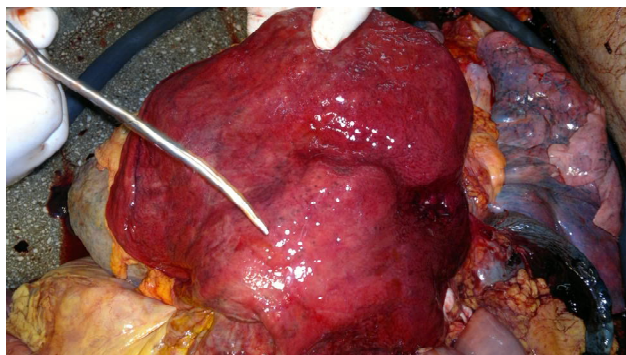


Рис. 4. Численні ерозії шлунка. Макропрепарат на секції.

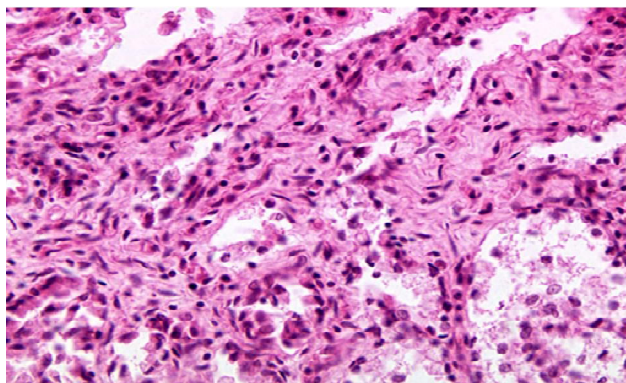


Рис. 5. Мікроскопічне дослідження гострої виразки. $\times 20$. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

рих у задовільному стані виписано із стаціонару. Летальності в післяопераційному періоді не було.

Висновки. 1. Продовження застосування НПЗП та ГКС гальмує ангиогенез і сповільнює загоєння виразок, тому найраціональнішою тактикою вважають відміну цих ліків. У лікуванні хворих із НПЗП-гастропатіями і для запобігання появі нових виразок (якщо НПЗП-терапію неможливо припинити) найефективнішими є інгібітори протонної помпи та мізопростол.

2. При успішно виконаному ендоскопічному гемостазі чи відсутності на момент огляду ознак кровотечі, що триває, незалежно від тяжкості стану показано консервативне лікування хворого, що включає корекцію крововтрати, введення інгібіторів протонної помпи та ін., лікування супутнього захворювання та ендоскопічний контроль у динаміці.

3. Показаннями до невідкладного оперативного лікування вважаємо кровотечу, що триває (Forrest Ia Ib), у тому числі її рецидив, при неможливості ендоскопічної зупинки.

4. В даний час обговорюється доцільність проведення у *Helicobacter pylori* (Hр)-позитивних хворих, які отримують НПЗП, ерадикаційної антигелікобактерної терапії. Погоджувальна конференція європейської групи з вивчення *Helicobacter pylori* (Маастрихт, 1996 р.) віднесла необхідність застосування НПЗП у Hр-позитивних хворих до другої категорії показань до ерадикаційної антигелікобактерної терапії (“терапія може виявитися корисною”). Проведення такого курсу є особливо доцільним у тих осіб, у яких в анамнезі була виразкова хвороба, оскільки ліквідація Hр в таких випадках знижує ризик її загострення на тлі застосування НПЗП.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агапова Н. В. О медикаментозных гастродуоденальных язвах / Н. В. Агапова // Мистецтво лікування. – 2007. – № 3 (39).
2. Добош І. М. Стан слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих, що приймають нестероїдні протизапальні препарати / І. М. Добош, І. В. Чопей // Вісн. наук. досл. – Тернопіль. – 2004. – № 4. – С. 50–51.
3. Евсеев М. А. Нестероидные противовоспалительные препараты и пищеварительный тракт / М. А. Евсеев. – М., 2008. – 194 с.
4. Евсеев М. А. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением / М. А. Евсеев // РМЖ. – 2006. – Т. 15, №16.
5. Фомін П. Д. Оптимізація лікувальної тактики у хворих з виразковими гастродуоденальними кровотечами / П. Д. Фомін, С. Й. Запорожан // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 71–73.
6. Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing, controversial issues and perspectives / F. Halter; A. S. Tarnawski, A. Schmassmann, B. M. Peskar // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 443–453.
7. Hunt R. H. Review article, should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing / R. H. Hunt, F. Bazzoli // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19. – P. 9–16.
8. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation, an overview of epidemiologic studies published in the 1990s / S. Hernandez-Diaz, L. A. Rodriguez // Arch. Int. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 2093–2099.
9. Moore R. A. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk / R. A. Moore, S. Derry, H. J. McQuay BMC. Musculoskelet. Disord. – 2007. – Vol. 8. – P. 73.
10. Warner T. D. Cyclooxygenases, new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic / T. D. Warner, J. A. Mitchell FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P. 790–804.
11. Weissmann G. Aspirin / G. Weissmann // Sci. Am. – 1991. – Vol. 264. – P. 84–90.

Отримано 10.09.12