КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ОСТРЫХ ИЗЪЯЗВЛЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ

Аннотация. Представлены современные взгляды на консервативную терапию острых гастродуоденальных изъязвлений, осложненных кровотечением. Детально рассмотрены группы лекарственных средств, применяемых при лечении и профилактике желудочно-кишечных кровотечений. Эффективное использование методов консервативной терапии способно улучшить результаты хирургического лечения пациентов с кровотечением из острых язв и эрозий. Все приведенные консервативные мероприятия должны сочетаться с рациональной терапией основного заболевания.

Ключевые слова: острые эрозии и язвы, желудочно-кишечное кровотечение, консервативная терапия.

Abstract. The modern views about the conservative therapy of acute gastroduodenal ulcerations complicated by bleeding are presented in the literature review. The groups of drugs used in treatment and prophylaxis of gastrointestinal bleedings are surveyed in details. The effective use of conservative treatment's methods is capable to improve the results of surgical treatment in patients with bleeding from acute ulcers and erosions. All conservative methods, that are described, have to be combined with rational therapy of basic disease.

Keywords: acute ulcers and erosions, gastrointestinal bleeding, conservative therapy.

Лечение больных с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) до сих пор является одной из сложных проблем в ургентной медицине [1]. Результаты лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГДК) еще весьма далеки от желаемого уровня [2], а выбор метода консервативного лечения больных с острой геморрагией из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остается наиболее сложным и спорным в экстренной хирургии органов брюшной полости [3, 4].

Среди причин гастродуоденальных кровотечений (ГДК) острые эрозии и язвы (ОЭиЯ) составляют от 10 до 30 % [5], а вероятность развития геморрагии достигает 75 % [6]. Общая летальность при осложненных острых стрессовых гастродуоденальных язвах остается чрезвычайно высокой, достигая 80 % [7]. Количество больных с ОЭиЯ ЖКТ продолжает увеличиваться, что, по-видимому, связано с влиянием экологического фактора, экзогенной и эндогенной интоксикации, возрастным составом населения, неблагоприятными условиями жизни, увеличением в целом числа и объема оперативных вмешательств, приемом различных лекарственных средств, злоупотреблением алкоголем и др. [8]. Острые изъязвления слизистой оболочки желудка (СОЖ) и ДПК имеют сложный патогенез и возникают при механических или термических поражениях, интоксикациях, ряде хирургических заболеваний в стадии декомпенсации, после оперативных вмешательств, стрессовых для организма ситуаций и приема ulcerогенных препаратов. Высокий процент кровоточащих острых язв (ОЯ) и высокая летальность при этом осложнении объясняются тем, что они зачастую протекают на фоне основного заболевания и тяжелого состояния больного. Нередко первым признаком кровотечения бывает

коллапс, который в ряде случаев ошибочно трактуется как проявление основной патологии.

подавляющее большинство исследователей традиционно считают целесообразным использование у пациентов с кровотечением из ОЭиЯ максимально консервативной тактики [7, 9–13]. По данным Т. Л. Лапиной (2003), профилактика ОЭиЯ с помощью фармакотерапии снижает риск возникновения кровотечений на 50 %. Таким образом, существенную роль в оказании медицинской помощи тяжелому контингенту больных, у которых ОЯ и эрозии ЖКТ осложняются развитием кровотечения, играют различные способы консервативного лечения [8].

По данным А. А. Курыгина, О. Н. Скрябина (1996) и А. П. Михайлова с соавторами (2004), гемостатические мероприятия при осложненных кровотечением острых изъязвлений желудка и ДПК должны преследовать три основные цели: 1) повышение гемокоагуляции; 2) снижение кровенаполнения сосудов стенки дискредитированного органа; 3) ослабление степени воздействия факторов агрессии и потенцирование действия факторов защиты СОЖ и ДПК.

А. Ю. Котаев (2006) основными принципами профилактики кровотечений из ОЭиЯ считает следующие: 1) поддержание желудочного рН более 4 (при этом происходит снижение протеолитической активности желудочного сока вследствие ингибирования превращения неактивного пепсиногена в активный пепсин; кроме того, агрегация тромбоцитов осуществляется при $\text{pH} > 5,9$); 2) нормализация кровоснабжения и оксигенации слизистой; 3) поддержка систем защиты слизистой. В отличие от него, А. В. Калинин (2008) считает, что следует добиваться подъема интрагастрального рН выше 5, при этом, по мнению автора, создаются оптимальные условия для остановки кровотечения и профилактике его рецидива.

При поступлении больного в стационар при наличии острого желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) либо при его появлении в больнице инфузионную терапию необходимо начинать сразу и продолжать при обследовании, особенно при проведении фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), а в случае рецидива кровотечения таковая может быть немедленно усилена вплоть до струйного вливания. Это позволяет предупредить острое нарушение сердечной деятельности и остановку сердца вследствие развития острой гиповолемии и нарушения притока крови к правому предсердию. После проведения ФЭГДС и уточнения диагноза в желудок следует ввести зонд для последующего промывания, аспирации содержимого, декомпрессии и введения лекарственных средств. Постоянная аспирация желудочного содержимого и прием через рот щелочной минеральной воды уменьшает силу агрессивного воздействия кислотно-пептического фактора и способствует удалению продуктов деградации фибрина, обладающих гипокоагулирующими свойствами [8].

В. И. Вовк (2003) рекомендует с целью восполнения кровопотери начинать лечение с инфузии физиологического раствора, 5 % раствора декстрозы; при отсутствии эффекта в течение одного часа следует ввести 0,5–1 л коллоидных растворов. Гемотрансфузия показана при продолжающемся кровотечении, а также при снижении гематокрита менее 30 %. Больным с тромбоцитопенией менее 50 000 в мм^3 показано вливание тромбоцитарной массы.

В. Д. Затолокин и др. (1990) при наличии тяжелой геморрагии рекомендуют объем инфузии превысить на 30–50 % от дефицита циркулирующей крови за счет коллоидных и кристаллоидных растворов.

Традиционно большинство авторов с целью повышения гемокоагуляции при кровотечениях из ОЯ рекомендуют комплекс мероприятий: переливание свежей крови и ее компонентов; внутривенное, внутримышечное и внутривенное введение кровоостанавливающих и антифибринолитических средств.

Одним из основных методов консервативного лечения ЖКК долгое время считалось переливание крови с гемостатической целью, впервые предложенное Armstrong еще в 1922 г. Дальнейшие наблюдения показали, что остановать ЖКК массивными гемотрансфузиями зачастую не удается [14, 15].

Если гемостатический эффект дробных гемотрансфузий оценивается в литературе неоднозначно, то парентеральное применение гемостатических препаратов, таких как хлористый кальций, викасол, этамзилат натрия, протамин сульфат, раствор аминокaproновой кислоты, является неотъемлемой частью лечения острых ЖКК [16, 17]. А. А. Курыгин и соавторы (1996) считают, что применение этамзилата (дицинона), викасолевой липофилизированной или размороженной плазмы, а иногда и свежестабильзированной крови позволяет добиться удовлетворительного гемостаза при геморрагическом гастрите и относительно медленных геморрагиях из ОЯ. Дицинон стимулирует физиологические механизмы свертывающей системы крови, уменьшая время кровотечения и увеличивая число тромбоцитов, их активность и период жизни в кровяном русле. По мнению авторов, с профилактической целью следует вводить 250–500 мг внутримышечно или внутривенно, при возникновении кровотечения из ОЯ внутривенно вводят 500 мг с последующим назначением по 250 мг каждые 4–6 ч.

Однако Ю. Г. Шапкиным (1998) отмечено, что у значительной части подобных больных при кровопотере средней и особенно тяжелой степени развивается гиперкоагуляция, служащая абсолютным противопоказанием к проведению прокоагулянтной терапии.

При исследовании системы гемостаза при остром ГДК у большинства больных выявлено повышение вязкости, усиление агрегации эритроцитов и тромбоцитов [18–20]. В связи с этим авторы считают, что применение препаратов гемостатической группы в этой ситуации может привести к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

В том числе поэтому О. Н. Скрыбин (1994) рекомендует усилить локальный гемостаз применением эpsilon-аминокaproновой кислоты в сочетании с тромбином (10 г 1 % раствора первой с 200 мг тромбина на 200 мл холодной воды по столовой ложке каждые 15 мин), введением через назогастральный зонд адреналина (1 мл на 200 мл воды), 0,1 % раствора азотнокислого серебра, 0,15 % раствора хлорида железа, капрофера или гемофобина.

Местная гипотермия эпигастральной области и прием per os кусочков льда, промывание просвета желудка ледяной водой или 5 % раствором соды с добавлением гемостатических средств, а также региональная гипотермия по закрытому типу с помощью специального зонда и латексного баллона, через который осуществляют постоянную перфузию охлажденного 70 % этилового спирта [21], позволяют снизить кровенаполнение и скорость кровотока в сосудах стенки желудка и тем самым улучшить гемостаз.

Антациды широко применялись в профилактике ОЭиЯ в 70-е гг. XX в. При этом нейтрализация свободной соляной кислоты в желудке достигалась частым (каждые 1–2 ч) введением препарата. При использовании данных ле-

карственных средств необходим мониторинг pH желудка и индивидуальная титрация антацидов для поддержания pH в желудке более 4 [11]. Поддержание с помощью антацидов внутрижелудочного pH на уровне 3,5–4,5 и выше способствует остановке кровотечения из острых гастродуоденальных язв и репарации слизистой оболочки [21].

Среди антацидов распространение получили препараты алюминия гидроксида, магния оксида и трисиликата, кальция карбоната, которые часто комбинируются друг с другом в составе комплексных средств и нашли широкое применение в лечении и профилактике ОЯ ЖКТ [7].

А. С. Ермолов и соавторы (2004) применяли антацидные гели (алмагель, маалокс), вводя их в зонд в объеме 20 мл 4–6 раз в сутки, де-нол (коллоидный субцитрат висмута) в качестве вяжущего средства – по 120 мг 4 раза в сутки, а сукральфат (вентер) – по 500 мг 4 раза в сутки. Целью применения последнего служило указание, по данным литературы, на его не только антацидный, но и цитопротективный эффект, благодаря которому препарат повышает качество заживления эрозивно-язвенных дефектов [22]. Ю. А. Кучерявый и соавторы (2005) среди всех антацидных препаратов в схемах терапии эрозивно-язвенных поражений СОЖ и ДПК выделяют висмута трикалия дигидрат. Его применение авторы обосновывают следующими положительными свойствами: 1) способностью, в отличие от прочих препаратов висмута, действовать в крайне широких диапазонах pH (1,5–7,0), что позволяет использовать его в комбинации с любыми антисекреторными препаратами; 2) способностью стимулировать образование эндогенных простагландинов и их секрецию СОЖ; 3) способностью стимулировать секрецию бикарбонатов и слизи, что еще более укрепляет защитный барьер слизистой; 4) способностью связываться с эпидермальными факторами роста, защищая их от разрушения пепсином независимо от уровня pH, ускоряя тем самым процессы регенерации и реэпитализации в области эрозий и язв. J. Gilster et al. (2004) достаточно подробно описали роль действия солей висмута на процесс пролиферации в клетках. Кроме того, связываясь с белками в краях и дне язвы, де-нол образует некий аналог слизистого геля [23], а также стимулирует образование простагландинов. Также в настоящее время доказано, что препарат по способности противостоять агрессивному действию различных факторов (абсолютный спирт, аспирин) превышает таковую у сукральфата в 2 и 7 раз, соответственно [24].

Однако надо иметь в виду, что быстродействующие антациды (натрия гидрокарбонат и кальция карбонат) при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения в нем давления, увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого в трахею, а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты [25]. Значительные побочные эффекты (системный алкалоз) и недостаточное подавление кислотопродукции по сравнению с другими антисекреторными препаратами ограничивают использование антацидов с профилактической целью [11].

Кроме того, все антацидные средства не имеют антипепсиновой активности и не снижают секрецию соляной кислоты, а следовательно, при кровотечении из острых изъязвлений слизистой оболочки проксимальных отделов ЖКТ неэффективны [11, 25]. Однако И. Л. Казымов и соавторы (2007), используя кроме антисекреторных препаратов в качестве консервативной тера-

пии вентер, алмагель, метилурацил в сочетании с витамино- и диетотерапией, получили снижение частоты развития ОЭиЯ желудка и ДПК в 1,5 раза, а также снижение частоты развития послеоперационных эрозивно-язвенных ЖКК с 3 до 0,7 %. И. Г. Лещенко и соавторы (2007), используя в качестве профилактики раннего послеоперационного ГДК сочетание антацидов, ингибиторов протонной помпы (ИПП) и H₂-блокаторов, отметили частоту геморрагий лишь в 0,6 % случаев.

В своих исследованиях Л. Ф. Тверитнева и соавторы (2002) отметили, что на кровотечения из множественных острых поверхностных изъязвлений слизистой пищевода, желудка и ДПК антацидная и местная гемостатическая терапия воздействует достаточно эффективно, а проведенные курсы лечения приводили не только к устранению кровотечения, но и постепенно к полной эпителизации эрозивно-язвенных поражений.

А. С. Ермолов и соавторы (2004) в составе комплексной терапии у больных с ОЭиЯ с целью стимуляции регенераторных процессов в слизистой и эпителизации эрозий применяли актовегин (солкосерил) 5 мл в виде внутривенных инфузий либо внутримышечных инъекций.

Имеются сообщения об успешном применении для остановки кровотечения из острых эрозий СОЖ и ДПК соматостатина, вазопрессина и простагландинов [26].

В. Е. Тимербулатов и соавторы (2003), наглядно доказавшие в своих исследованиях роль ишемии и реперфузии в процессе образования острого эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной области, с профилактической целью в эксперименте на собаках с успехом применяли естественный антиоксидант церулоплазмин. Данный препарат авторами выбран в связи с тем, что он, наряду с антиоксидантными свойствами, снижает секрецию соляной кислоты. Применение церулоплазмينا позволило уменьшить степень повреждающего действия активных форм кислорода. При этом в СОЖ не было отмечено обширных кровоизлияний со стазом крови в сосудистом русле, а также отсутствовало формирование очагов разрушения тканевых структур желудка, что позволяет говорить о благоприятном влиянии препарата на течение постшемического периода.

В. А. Кубышкин и К. В. Шишин (2004) указывают на широкое применение у больных с ОЭиЯ верхних отделов ЖКТ в раннем послеоперационном периоде препаратов с антиоксидантными и антигипоксантными свойствами – солкосерила и мафусола. Эти препараты резко повышают устойчивость клеток СОЖ к протеолитической агрессии желудочного сока. По мнению авторов, наиболее эффективным и нашедшим широкое применение в клинической практике оказался мафусол – препарат полифункционального действия, позволяющий в условиях гипоксии устранять метаболические расстройства в тканях, в частности в СОЖ, связанные с эндотоксикозом и кровопотерей. Применяется он, как правило, в виде внутривенных капельных инфузий до 800–1200 мл в сутки. По данным этих же авторов, наряду с указанным лечением целесообразно применение концентрированных растворов глюкозы и аминокислот, что приводит к снижению кислотно-пептической агрессии. Объяснение исследователями такого эффекта сводится к тому, что происходит ослабление нервно-рефлекторной фазы желудочной секреции посредством воздействия гипергликемии на ядра блуждающего нерва. Кроме того, ус-

воение глюкозы и накопление ее в виде гликогена в клетках слизистой оболочки повышает ее энергоемкость и резистентность к факторам агрессии.

Гастропротекторы действуют непосредственно на СОЖ и снижают (препятствуют) повреждающее воздействие химических или физических факторов. Подобные лекарственные средства используют для сохранения структуры и основных функций СОЖ и ее компонентов (особенно эндотелия сосудов, обеспечивающих микроциркуляцию в слизистой). Так, сукральфат при рН ниже 4,0 (т.е. в кислой среде) подвергается полимеризации, в результате чего образуется клейкое вещество, покрывающее язвенную поверхность (в течение 6 ч), и сохраняет вязкость и клейкость в ДПК. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует в меньшей степени. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость СОЖ к воздействию соляной кислоты [25]. Применение сукральфата более эффективно, чем полное отсутствие профилактики геморрагии из ОЯ, однако не отличается от плацебо, антацидов и H₂-блокаторов [27–29], а частота клинически значимых кровотечений в группе больных, получавших сукральфат была выше, чем при использовании ранитидина (3,8 и 1,7 %, соответственно, $p = 0,02$) [30].

Поскольку соляная кислота является активатором процесса полимеризации сукральфата, его комбинации с антацидами, H₂-блокаторами и ИПП нецелесообразны. С целью профилактики кровотечения сукральфат вводится по 1 г в желудок каждые 4–6 ч [11].

По данным некоторых авторов [31, 32], положительный эффект при ЖКК имеет применение метода гипербарической оксигенации. Исследователи отмечают, что ее применение оказывает положительное влияние на метаболические процессы организма, что представляется особенно актуальным при остром изъязвлении СОЖ и ДПК.

По мнению Д. В. Зитта и соавторов (2004), Н. А. Терехиной и соавторов (2005), одним из средств, способных положительно воздействовать на микроциркуляцию, кислород-транспортную функцию крови и антиоксидантную систему, является озонотерапия. В. М. Субботин и соавторы (2007) утверждают, что ее применение способствует нормализации процессов свободнорадикального окисления и активности АТФазы эритроцитов в послеоперационном периоде, что позволяет использовать озонотерапию с целью профилактики образования послеоперационных гастродуоденальных язв в качестве предоперационной подготовки. По мнению авторов, ее применение позволяет почти в четыре раза снизить частоту возникновения ОЯ у больных после оперативных вмешательств.

Кроме того, больным с кровотечением необходимо уделить внимание рациональному питанию. Большая заслуга в разработке этой проблемы принадлежит датскому ученому Мейленграхту, пропагандировавшему употребление щадящей диеты с первого дня заболевания, что повышает сопротивляемость организма и стимулирует регенеративные процессы гомеостаза.

Несмотря на то, что в настоящее время отсутствуют контролируемые исследования, доказывающие эффективность энтерального питания для профилактики и лечения кровотечений из стрессовых повреждений желудка и ДПК, многие авторы считают его важным компонентом профилактики развития острых поражений слизистой ЖКТ [12, 26]. Энтеральное питание оказывает благотворное влияние на состояние реанимационных больных, у кото-

рых очень часто развиваются стресс-зависимые повреждения слизистой (СЗПС), оно может обеспечивать защиту от послеоперационного сепсиса, поддерживая стабильность слизистой оболочки и предотвращая ишемию стенок кишечника [27]. По данным Б. Р. Гельфанда и соавторов (2003), энтеральное питание препятствует транслокации бактерий через атрофичную слизистую тонкой кишки, улучшает моторную функцию ЖКТ [33]. Исследования на животных, перенесших ишемию кишечника и реперфузию, показали, что энтеральное питание (в сравнении с полным парентеральным питанием) снижает летальность и восстанавливает моторику ЖКТ [34, 35].

И. В. Макиенок и Н. Б. Золотовская (2005) при проведении профилактики острых СЗПС у больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) пришли к следующим результатам. В группе больных, которым кроме стандартной терапии, назначаемой в остром периоде ЧМТ, антисекреторных препаратов и раннего энтерального питания были назначены метоклопрамид (церукал), прозерин с целью стимуляции функции ЖКТ и дофамин (окситирамин) с целью улучшения кровообращения и профилактики нарушений микроциркуляции, было отмечено более раннее восстановление функции кишечника, меньшее число случаев возникновения кровотечений из ЖКТ. Кроме того, в данной группе больных, по сравнению с контрольной группой, летальных исходов (от разных причин) оказалось меньше практически в два раза, а смертельных случаев, связанных с наличием массивной кровопотери из ОЯ гастродуоденальной локализации, не было ни одного.

Вполне закономерно, что целью консервативного лечения пациентов с эрозивно-язвенным поражением желудка и ДПК после остановки кровотечения являются профилактические меры, направленные на предотвращение его раннего рецидивирования. С этой целью применяются группы лекарственных препаратов, снижающих кислотность СОЖ, такие как блокаторы H_2 -рецепторов к гистамину и ингибиторы протонного насоса [36–38], которые последние десятилетия занимают лидирующее положение в арсенале лекарственных средств в неотложной хирургической гастроэнтерологии.

По мнению Ю. В. Васильева (2004), создание гипоацидного состояния обеспечивает условия для устойчивого тромбообразования, уменьшая риск развития рецидива кровотечения. При этом антациды, описанные выше, имеют вспомогательное значение и рассматриваются в качестве симптоматической терапии, т.к. по мощности антисекреторного эффекта уступают медикаментам, непосредственно блокирующим протонную помпу, или H_2 -блокаторам [39], применение которых является основным элементом консервативного лечения ЯГДК [40].

Идеальный антисекреторный препарат должен сочетать в себе высокую биодоступность, повышение интрагастрального рН выше 4 в первый час от введения препарата, гарантированное сохранение гипоацидного состояния в течение первых 3–4 суток терапии без подбора дозы, отсутствие негативного воздействия на микроциркуляцию и объемный кровоток в гастродуоденальной зоне, хорошую переносимость [41, 42].

Неоспоримыми достоинствами антагонистов H_2 -рецепторов к гистамину являются: достаточная длительная ингибирующая способность, позволяющая тормозить как базальную, так и стимулированную кислотность СОЖ до 8–10 ч. Препараты подавляют выработку пепсина, увеличивают продукцию желудочной слизи, повышают синтез простагландинов в слизистой же-

лудка, увеличивая секрецию бикарбонатов, улучшают микроциркуляцию в слизистой оболочке, нормализуют моторную функцию желудка и ДПК [43, 44].

Одним из эффективных антагонистов гистаминовых H_2 -рецепторов является квамател (фамотидин), относящийся к третьему поколению данных лекарственных средств. Основными достоинствами этого препарата служит наступление активности действия уже через 1 ч после приема внутрь, препарат может использоваться у больных с почечной недостаточностью, по своей активности и по продолжительности действия превосходит ранитидин в два раза [45]. Выпуск препарата в инъекционной форме позволяет использовать его в критических состояниях.

Е. А. Белоусова и А. Ф. Логинов (2003) указывают на следующие преимущества препарата: высокоселективность, эффективность при однократном приеме в суточной дозе 40 мг (при этом степень подавления солянокислой секреции за 24 ч составляет 90 %), медленно обратимый эффект, кроме того, препарат не вызывает синдрома отмены, не взаимодействует с системой цитохрома P-450, не влияет на метаболизм других лекарственных средств, не снижает активности алкогольдегидрогеназы в печени, высокогидрофилен и нелипофилен, поэтому не пенетрирует в ткани и не взаимодействует с H_2 -рецепторами в других органах, вследствие чего частота побочных эффектов не более 0,8 %, не обладает антиандрогенным действием, не вызывает импотенцию, не повышает уровень пролактина, не вызывает гинекомастию.

Т. Л. Лапина (2003) в своих работах утверждает, что квамател имеет дополнительный механизм действия, а именно, он стимулирует защитные свойства СОЖ и ДПК путем увеличения кровотока в слизистой оболочке, повышения продукции бикарбонатов, увеличения синтеза простагландинов, усиления репарации эпителия.

Таким образом, фамотидин не только уменьшает агрессивные свойства желудочного сока, но и способствует улучшению трофики слизистой оболочки, т.е. восстанавливает баланс между агрессией и защитой [46].

Квамател выгодно отличается от аналогичных по механизму действия препаратов продолжительным действием – 10–12 ч. Вероятность побочных эффектов не превышает 1 %. Фамотидин не оказывает гепатотоксического действия, не повышает уровень креатинина в плазме, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает нервно-психических нарушений. Препарат безопасен при длительном приеме [36].

Квамател в инъекционной форме хорошо себя зарекомендовал с целью профилактики рецидива ЯГДК в дозе 20 мг каждые 12 ч [47]. Ю. В. Васильев (2004) считает оправданным повышение дозировки фамотидина при лечении кислотозависимых заболеваний, добиваясь более быстрого эффекта устранения болей, изжоги.

В серии исследований, описанных Т. Л. Лапиной (2003), квамател показал свою эффективность для профилактики рецидива кровотечения и для предотвращения развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ, выражавшихся в отсутствии рецидивов кровотечения, исчезновении эрозивного гастрита, положительной эндоскопической динамике у пациентов с язвами желудка и с дуоденальной язвой.

Опыт П. А. Никифорова и соавторов (2001) в применении кваматела дал авторам основание считать его эффективным как в профилактике рецидивов кровотечения в группе с высокой степенью риска, так и для предот-

вращения развития острых эрозивно-язвенных поражений желудка у больных, подвергающихся оперативному вмешательству.

Однако применение фамотидина при проведении крупного рандомизированного исследования в Великобритании и Ирландии не доказало существенное снижение частоты повторного кровотечения, необходимости хирургического лечения, смертности, длительности госпитализации и объема переливаемой крови [48, 49]. Таким образом, авторы пришли к выводу о неэффективности терапии блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ.

При отмене приема многих H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов рецидив язвы желудка и ДПК возникает с той же частотой, как и у больных, не получавших лечения [44]. Такой эффект получил название «синдрома отмены».

Исследования последних лет по анализу динамики рН в теле желудка на фоне лечения H_2 -блокаторами (квamatелом) установили факт снижения значения рН до 3,2 через 48 ч от начала терапии и до 2,4 через 72 ч от начала терапии, что говорит о развитии феномена «усталости» H_2 -рецепторов, или тахифилаксии [42, 50–52].

А. В. Охлобыстиным (2002) отмечено, что у курящих больных эффективность лечения H_2 -блокаторами значительно ниже, чем у пациентов без вредной привычки. Кроме того, по мнению этого же автора, существует группа больных (15–25 %), резистентных к терапии H_2 -блокаторами гистамина.

Однако, несмотря на очевидные недостатки препаратов данной группы, отсутствие целесообразности их применения с точки зрения доказательной медицины и появление новых, более мощных, анисекреторных препаратов, таких как ИПП, H_2 -блокаторы остаются в настоящее время распространенной группой лекарственных средств, широко используемых в терапии острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, прежде всего, благодаря достаточно приемлемому соотношению стоимость/эффективность.

В 80-х гг. прошлого столетия был выпущен первый препарат из группы ингибиторов протонного насоса – омепразол.

Механизм действия лекарственных средств данной группы следующий. Секретция соляной кислоты париетальными клетками СОЖ обусловлена трансмембранным переносом протонов, который осуществляется при помощи протонного насоса – H^+ -, K^+ -зависимой АТФазы. ИПП избирательно накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки, где их концентрация в 1000 раз превосходит концентрацию в крови. В секреторных канальцах эти лекарственные средства – производные бензимидазола претерпевают ряд изменений, в результате которых переходят в активную форму. Затем они образуют прочные ковалентные связи с определенными участками H^+ -, K^+ -зависимой АТФазы, исключая возможность конформационных переходов фермента, и блокируют его работу. ИПП обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний [36].

С появлением ингибиторов протонного насоса у врачей появились реальные шансы воздействовать на механизмы развития и прогрессирования заболеваний, при которых главным патогенетическим фактором является соляная кислота. В России широко используются четыре представителя класса ИПП-омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол [53].

По мнению Ю. В. Яковлевой и соавторов (2005), Ю. А. Шевченко и соавторов (2006), антисекреторный эффект ИПП значительно выше, чем у H_2 -блокаторов всех поколений, а Е. А. Вовк и соавторы (2007) считают, что лекарственные препараты этой группы являются более эффективными, чем антогонисты H_2 -рецепторов и в плане профилактики рецидива кровотечения в стационарных условиях.

Начиная с 2000 г., на фармацевтическом рынке появился первый инъекционный ИПП для парентерального применения – Лосек (фирмы «AstraZeneca»), который отлично зарекомендовал себя в лечении ЯГДК.

В. К. Гостищев и соавторы (2004), Ю. М. Панцырев и соавторы (2000), Ю. В. Яковлева и соавторы (2005) отмечают, что наибольшей эффективностью с целью достижения стабильного гемостаза при ЯГДК различной интенсивности являлась изолированная терапия Лосеком (внутривенно).

В. К. Гостищев и соавторы (2004) с целью профилактики рецидива кровотечения рекомендуют внутривенную инфузию Лосека 80 мг болюсно + непрерывная внутривенная инфузия 5 мг/ч + пероральный прием (после 3 суток инфузии). В то же время Б. Е. Титков и соавторы (2005), по результатам своих исследований, вводят 40 мг болюсно, затем 160 мг/сут в виде продленной инфузии. По данным С. Ф. Багненко и соавторов (2007), М. И. Секачевой (2004), С. В. Спиридонова и соавторов (2007), использование омепразола 80 мг внутривенно болюсно с последующей постоянной инфузией по 8 мг/ч в течение 2–3 дней снижает риск необходимости оперативного вмешательства, тяжесть и длительность эпизодов кровотечения, объем гемотрансфузии, необходимость повторных эндоскопических вмешательств.

По данным динамики рН-метрии, у пациентов с ЯГДК на фоне введения Лосека регистрируются: до лечения – 1,3, на 1-е сутки лечения – 6,1, на 5-е сутки – 6,5. Лосек способен снижать и стабильно поддерживать рН желудочного сока в течение длительного времени, что необходимо для надежной профилактики рецидива кровотечения [39]. ИПП в стандартных дозах к пятому дню приема способны удерживать рН в желудке выше 4,0 в течение 14 из 24 ч при приеме 40 мг эзомепразола и 12 ч при приеме 20 мг омепразола [54, 55]. Е. А. Сорокина и соавторы (2006) для профилактики острых язв ГДЗ после оперативных вмешательств применяют внутривенно Лосек в течение трех дней с последующим приемом Омеза per os в течение трех недель.

Достаточно интересной особенностью препаратов группы ингибиторов протонного насоса является сходство формальных показателей фармакодинамики, так называемого профиля эффективности, при различных путях их введения. Исследования С. Н. Wilder-Smith et al. (2005) и Н. Sneider et al. (2004) показали, что продолжительность внутрижелудочного рН выше 4 после внутривенного и перорального введения эзомепразола составила 15,9 ч и 15,3 ч, соответственно ($p > 0,05$). Авторы связывают данный факт с тем, что вне зависимости от способа введения концентрация препарата в плазме оказывается достоверно неотличимой.

В целом все ИПП переносятся хорошо, частота всех вариантов побочных эффектов составляет около 2,5 %. Омепразол и пантопразол не влияют на сердечный ритм, показатели ЭКГ и уровень артериального давления [49].

В 2005 г. фармацевтическая компания «AstraZeneca» зарегистрировала в России препарат эзомепразол под торговым названием «Нексиум» 40 мг для

внутривенного введения. Прогнозирование эффективности внутривенного эзомепразола основывалось на лучшем профиле фармакокинетики и фармакодинамики препарата. По своей химической структуре эзомепразол является оптическим левовращающим *S*-изомером омепразола и снижает секрецию кислоты в желудке путем специфического ингибирования кислотного насоса в париетальных клетках. После поступления в системный кровоток молекулы эзомепразола транспортируются к месту действия – париетальной клетке слизистой оболочки желудка и накапливаются в просвете секреторных канальцев. Здесь эзомепразол трансформируется в активную форму – сульфонамид, благодаря чему становится возможным его связывание с тиоловыми группами цистеина в составе протонного насоса и ингибирование H^+ -, K^+ -АТФазы, что приводит к блокированию секреции соляной кислоты в желудке. Эзомепразол подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию соляной кислоты [41]. После того как любой ИПП всасывается в кишечнике и поступает в кровоток, он попадает в печень, где частично превращается в неактивные метаболиты, далее при каждом прохождении ингибитора протонного насоса, находящегося в крови, через печень, в кровотоке остается все меньше и меньше активных молекул. Поэтому эзомепразол, т.к. он медленнее метаболизируется в печени, имеет преимущество перед другими ИПП [56].

После инфузии 20 мг эзомепразола уже через 1 ч максимальная концентрация соляной кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90 %. Поскольку эзомепразол – чистый изомер, он имеет лучший фармакокинетический [57] и фармакодинамический [58] профиль по сравнению с омепразолом и другими ингибиторами протонного насоса. Кроме того, клиренс эзомепразола ниже, чем омепразола [59], а фармакокинетика у молодых и пожилых людей существенно не различается [60].

Абсолютное большинство авторов, исследовавших профиль безопасности как пероральной, так и парентеральной формы эзомепразола, указывают на отсутствие значимых побочных эффектов при лечении данным препаратом [41, 61].

Очевидно, что механизм действия эзомепразола такой же, как у других ИПП, однако по сравнению с ними благодаря улучшенной фармакокинетики антисекреторный эффект эзомепразола более выражен, быстрее проявляется и более стабилен по сравнению с таковым омепразола [41, 62] – «золотого стандарта» ингибиторов протонного насоса.

Однако, по мнению некоторых исследователей [63, 64], эффективность и безопасность периоперационной профилактики острых послеоперационных язв антисекреторными препаратами вызывает сомнения.

Тем не менее, уникальный механизм действия ИПП обеспечивает этому классу лекарственных препаратов ведущее место в лечении кислотозависимых заболеваний. Внутривенные формы ингибиторов протонного насоса представляют многообещающую дополнительную к эндоскопическому вмешательству терапию, создавая наилучшие условия для коагуляции сгустка, снижая риск повторного кровотечения и необходимость хирургического вмешательства.

Таким образом, разносторонняя консервативная терапия с соблюдением строго постельного режима и диеты Мейленграхта позволяет добиться остановки кровотечения у большинства пациентов с острым кровотечением из

симптоматических изъязвлений гастродуоденальной области. Применение системной гемостатической терапии, антисекреторных препаратов и методов эндоскопического гемостаза, тем не менее, не гарантирует от рецидива кровотечения [50]. Вместе с тем эффективное использование методов консервативного лечения способно улучшить результаты хирургического лечения пациентов с гастродуоденальным кровотечением из острых язв и эрозий. В то же время при лечении осложненных острых гастродуоденальных язв следует учитывать причину, которая привела к их возникновению. Поэтому все приведенные консервативные мероприятия должны сочетаться с рациональной терапией основного заболевания и его осложнений.

Список литературы

1. **Прудков, М. И.** Эндоскопический гемостаз и мониторинг в комплексной терапии язвенных гастродуоденальных кровотечений / М. И. Прудков, Е. В. Нишневич, А. Ю. Кармацких, Е. В. Дервянко // Эндоскопическая хирургия, приложение : материалы VII Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии. – 2004. – № 1. – С. 126–127.
2. **Шапкин, Ю. Г.** Оптимизация эндохирургической тактики при кровоточащей гастродуоденальной язве на основании определения параметров микроциркуляции / Ю. Г. Шапкин, С. В. Капралов, А. В. Беликов, Е. Н. Матвеева // Анналы хирургии. – 2007. – № 1. – С. 33–36.
3. **Панцырев, Ю. М.** Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений / Ю. М. Панцырев, А. И. Михалев, Е. Д. Федоров // Хирургия. – 2000. – № 3. – С. 21–25.
4. **Ohta, S.** Hemostasis with endoscopic hemoclippping for severe gastrointestinal bleeding in critically ill patients / S. Ohta, T. Yukioka, Y. Miyagatani // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – № 91 (4). – P. 701–704.
5. **Тверитнева, Л. Ф.** Вопросы этиопатогенеза острых изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки при неотложных состояниях / Л. Ф. Тверитнева // Хирургия. – 2008. – № 3. – С. 74–75.
6. **Стрекаловский, В. П.** Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта после операций на органах брюшной полости / В. П. Стрекаловский, К. В. Шишин, Ю. Г. Старков, Л. В. Домарев // Хирургия. – 2004. – № 8. – С. 76–80.
7. **Кубышкин, В. А.** Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / В. А. Кубышкин, К. В. Шишин // Consilium medicum, хирургия. – 2004. – № 1. – С. 17–20.
8. **Михайлов, А. П.** Острые язвы и эрозии пищеварительного тракта / А. П. Михайлов, А. М. Данилов, А. Н. Напалков, В. Л. Шульгин. – СПб. : Изд-во Санкт-Петербургского ун-та, 2004. – 96 с.
9. **Ванюкова, О. В.** Острые ишемические язвы у больных с костной, черепно-мозговой травмой, у больных общехирургического профиля / О. В. Ванюкова, О. Д. Морозов, О. Ю. Кузина и др. // Экстренная хирургия органов брюшной полости и повреждений опорно-двигательного аппарата. Избранные вопросы клинической хирургии : материалы IV научно-практической конференции хирургов северо-запада России. – Петрозаводск, 2003. – С. 26–28.
10. **Галлингер, Ю. И.** Диагностическая и лечебная эндоскопия при гастродуоденальных кровотечениях после операций на сердце и аорте / Ю. И. Галлингер, Э. А. Годжело, М. В. Хрусталева, М. Ж. Нурманова // Эндоскопическая хирургия. – 2004. – № 6. – С. 39–43.
11. **Котаев, А. Ю.** Острые эрозии и язвы верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, осложненные кровотечением / А. Ю. Котаев // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – № 6. – С. 501–504.

12. **Тверитнева, Л. Ф.** Лечение острых изъязвлений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных нейрореанимационного профиля / Л. Ф. Тверитнева, Г. В. Пахомова, В. В. Крылов и др. // Вестник хирургии. – 2002. – № 2. – С. 22–25.
13. **Черноусов, А. Ф.** Эндоскопический гемостаз эрозивно-язвенного гастродуоденального кровотечения с использованием фибринового клея у больных в критических состояниях / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, Г. А. Уржумцева, Я. Ч. Уракова // Хирургия. – 2006. – № 8. – С. 17–20.
14. **Юдин, С. С.** Этюды желудочной хирургии / С. С. Юдин. – М., 1955. – 342 с.
15. **Братусь, В. Д.** Острые желудочные кровотечения / В. Д. Братусь. – Киев : Здоровья, 1972. – 420 с.
16. **Петров, В. П.** Кровотечения при заболеваниях пищеварительного тракта / В. П. Петров, И. А. Ерюхин, И. С. Шемякин. – М. : Москва, 1987. – 256 с.
17. **Рычагов, Г. П.** Ошибки, опасности и осложнения в желудочной хирургии / Г. П. Рычагов. – Минск : Выш. школа, 1993. – 183 с.
18. **Бондаренко, Н. М.** Организационно-клинические аспекты диагностики и лечения гастродуоденальных кровотечений / Н. М. Бондаренко, В. И. Десятерик, В. П. Крышень, А. Ф. Устименко // Актуальные вопросы неотложной хирургии органов брюшной полости : сб. науч. тр. / Харьк. мед. ин-т. – Харьков, 1990. – С. 5–7.
19. **Эсперов, Б. Н.** Хирургическое лечение кровоточащей гастродуоденальной язвы / Б. Н. Эсперов, Н. С. Цыганок // Хирургия. – 1990. – № 3. – С. 43–46.
20. **Луцевич, Э. В.** Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений / Э. В. Луцевич, И. В. Ярема, Б. Р. Бахшалиев // Хирургия. – 1991. – № 9. – С. 55–60.
21. **Курыгин, А. А.** Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы / А. А. Курыгин, О. Н. Скрябин. – СПб. : Сфинкс, 1996. – 370 с.
22. **Маев, И. В.** Препараты висмута в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Н. Голубев // Клиническая медицина. – 2008. – № 9. – С. 57–63.
23. **Аруин, Л. И.** Качество заживления гастродуоденальных язв. Роль современных методов терапии / Л. И. Аруин // Объединение усилий в лечении язвенной болезни : тезисы докладов симпозиума. – М., 2004. – С. 1.
24. **Аруин, Л. И.** Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии / Л. И. Аруин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 5. – С. 1–5.
25. **Гельфанд, Б. Р.** Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях / Б. Р. Гельфанд, В. А. Гурьянов, А. Н. Мартынов и др. // Consilium medicum, интенсивная терапия. – 2005. – Т. 7. – № 6. – С. 464–468.
26. **Луцевич, Э. В.** Острые изъязвления слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки / Э. В. Луцевич, В. Н. Горбунов, Б. А. Наумов, И. И. Гуськова // Хирургия. – 1990. – № 2. – С. 149–153.
27. **Столлман, Н.** Патофизиология и профилактика стрессовых язв у реанимационных больных / Н. Столлман, Д. С. Метц // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. – № 25. – С. 1668–1674.
28. **Spiess, B. D.** Hemorrhage, coagulation, and transfusion: a risk-benefit / B. D. Spiess // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 1994. – № 8. – P. 19–22.
29. **Cook, D. J.** Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses / D. J. Cook, B. K. Reeve, G. H. Guyatt et al. // JAMA. – 1996. – № 275. – P. 308–314.
30. **Cook, D.** A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group / D. Cook, G. Guyatt, J. Marshall et al. // N. Engl. J. Med. – 1998. – № 338. – P. 791–797.

31. **Клепацкий, В. Г.** Опыт лечения больных с профузным гастродуоденальным кровотечением язвенной этиологии / В. Г. Клепацкий, Г. И. Ворошилин, С. П. Матвеев, Х. К. Иснулов // *Материалы XXII пленума правления Всесоюзного общества хирургов и V съезда хирургов Казахстана (20–22 сентября 1990 г.)*. – Алма-Ата, 1990. – С. 101–108.
32. **Кошелев, В. Н.** Организация и госпитальная структура базы Саратовского областного центра по лечению острых гастродуоденальных кровотечений / В. Н. Кошелев, Ю. Г. Шапкин // *Кровотечения при заболеваниях желудочно-кишечного тракта* : сб. науч. тр. – Саратов, 1995. – С. 9–13.
33. **Тверитнева, Л. Ф.** Гастродуоденальные кровотечения при критических состояниях / Л. Ф. Тверитнева, Г. В. Пахомова, С. В. Царенко и др. // *Хирургия*. – 2004. – № 8. – С. 41–45.
34. **Ephgrave, K. S.** Gastric mucosal protection from enteral nutrients: role of motility / K. S. Ephgrave, K. J. Brasel, J. J. Cullen, K. A. Broadhurst // *J. Am. Coll. Surg.* – 1998. – № 186. – P. 434–440.
35. **Fukatsu, K.** Enteral nutrition prevents remote organ injury and death after a gut ischemic insult / K. Fukatsu, B. L. Zarzaur, C. D. Johnson et al. // *Ann. Surg.* – 2001. – 233: 660 – 8.
36. **Лапина, Т. Л.** Ингибиторы протонной помпы: как оптимизировать лечение кислотозависимых заболеваний / Т. Л. Лапина // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – Т. 11. – № 5. – С. 288–291.
37. **Вовк, Е. И.** Фармакотерапия кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Е. И. Вовк // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – Т. 5. – № 1. – С. 1–5.
38. **Спиридонов, С. В.** Тактика ведения больных с острым язвенным гастродуоденальным кровотечением в ОРИТ / С. В. Спиридонов, Э. В. Недашковский // *Вестник интенсивной терапии*. – 2007. – № 1 (Интенсивная терапия в экстренной хирургии). – С. 16–23.
39. **Титков, Б. Е.** Лосек (омепразол) в экстренной хирургической гастроэнтерологии / Б. Е. Титков, Г. К. Квитивадзе. – М. : ГОУ ВПО РГМУ МЗ РФ, 2005. – 30 с.
40. **Шевченко, Ю. А.** Дифференцированное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений / Ю. А. Шевченко, А. А. Корзникова, Ю. М. Стойко, Б. Ш. Бадуров // *Хирургия*. – 2006. – № 11. – С. 18–23.
41. **Головин, Р. А.** Антисекреторная терапия в неотложной хирургической гастроэнтерологии: новые горизонты / Р. А. Головин, В. К. Гостищев, М. А. Евсеев, Г. Б. Ивахов // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 14. – № 12. – С. 862–864.
42. **Гостищев, В. К.** Антисекреторная терапия как составляющая часть консервативного гемостаза при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев // *Хирургия*. – 2005. – № 8. – С. 52–57.
43. **Васильев, Ю. В.** Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов в терапии некоторых кислотозависимых заболеваний / Ю. В. Васильев // *Русский медицинский журнал*. – 2004. – Т. 6. – № 1. – С. 8–14.
44. **Охлобыстин, А. В.** Применение блокаторов H₂ рецепторов гистамина в гастроэнтерологии / А. В. Охлобыстин // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 4. – № 1. – С. 7–10.
45. **Шептулин, А. А.** Новое в антацидной терапии кислотозависимых заболеваний / А. А. Шептулин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 1997. – № 3. – С. 53–55.
46. **Минушкин, О. Н.** Оценка клинической эффективности новой лекарственной формы фамотидина в купировании симптомов желудочной диспепсии / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, И. В. Зверков и др. // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 7. – № 6. – С. 429–432.

47. **Мамедова, Л. Д.** Медикаментозная коррекция острых желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии / Л. Д. Мамедова // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 72–75.
48. **Hiramoto, J. S.** Evidence-based analysis: postoperative gastric bleeding: etiology and prevention / J. S. Hiramoto // Surgical Oncology. – 2003. – № 12. – P. 9–19.
49. **Секачева, М. И.** Антисекреторные препараты в лечении неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта с точки зрения доказательной медицины / М. И. Секачева // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 6. – № 6. – С. 386–390.
50. **Гостищев, В. К.** Патогенез рецидива острых гастродуоденальных язвенных кровотечений / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев // Хирургия. – 2004. – № 5. – С. 46–51.
51. **Яковлева, Ю. В.** Применение омепразола для парентерального введения у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями после эндоскопического гемостаза / Ю. В. Яковлева, Н. В. Войташевская, И. В. Сидоренко, А. В. Бутров // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. – № 9. – С. 599–601.
52. **Hwai-Jeng Lin.** A prospective randomized trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer / Hwai-Jeng Lin, Wen-Cning Lo, Fa-Yauh Lee // Courtesy Archivees of Internal Meducine. – 1998. – № 158. – P. 54–58.
53. **Пасечников, В. Д.** Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний / В. Д. Пасечников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – № 3. – С. 32–40.
54. **Исаков, В. А.** Тарапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах / В. А. Исаков // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. – № 7. – С. 21–26.
55. **Mearin, F.** Potent acid inhibition: summary of the evidence and clinical application / F. Mearin, J. Ponce // Drugs. – 2005. – № 65. – Suppl. 1. – P. 113–126.
56. **Miner, P.** Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study / P. Miner, P. O. Katz, Y. Chen, M. Sostek // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – V. 98. – № 12. – P. 2616–2620.
57. **Andersson, T.** Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole / T. Andersson, M. Hassan-Alin, G. Hasselgren et al. // Clin. Pharmacokinet. – 2001. – № 40. – P. 411–426.
58. **Rohss, K.** Esomeprazole 40 mg administered as a 30-minute intravenous infusion provides the same effective acid control as oral administration in healthy subjects (Abstract) / K. Rohss, P. Bondarov, C. Lundin et al. // Gastroenterology. – 2003. – № 122. – 4 Suppl. A–231.
59. **Abelo, A.** Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes / A. Abelo, T. B. Andersson, M. Antonsson et al. // Drug. Metab. Dispos. – 2000. – № 28. – P. 966–972.
60. **Полунина, Т. Е.** Симптоматические гастропатии у пожилых / Т. Е. Полунина // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. – № 12. – С. 45–50.
61. **Sneider, H.** Esomeprazole 40 mg administred intravenously has similar safety and efficacy profiles to the oral formulation in patients with erosive esophagitis / H. Sneider, C. van Rensburg, S. Schmidt et al. // Digestion. – 2004. – № 70. – P. 250–256.
62. **Rohss, K.** Esomeprazole (40 mg) provides more effective intragastric acid control than lansoprazole (30 mg), omeprazole (20 mg), pantoprazole (40 mg), rabeprazole (20 mg) in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms / K. Rohss, T. Lind, C. Wilder-Smith // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – № 60. – P. 531–539.
63. **Субботин, В. М.** Профилактика острых послеоперационных гастродуоденальных язв у больных колоректальным раком / В. М. Субботин, Д. В. Зитта, Н. А. Терехина // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 4–6.

64. **Faisy, C.** Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis / C. Faisy, E. Guerot, J. Diehl et al. // *Intensive Care Medicine*. – 2003. – V. 29. – № 8. – P. 1306–1313.
65. **Калинин, А. В.** Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходства и в чем различия? / А. В. Калинин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2008. – № 1. – С. 59–68.
66. **Затолокин, В. Д.** Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением / В. Д. Затолокин, В. К. Гостищев, Ю. П. Новомлинец // *Современные проблемы хирургии : сборник материалов научно-практической конференции*. – Воронеж, 1990. – С. 110–111.
67. **Шапкин, Ю. Г.** Хирургическая тактика при гастродуоденальных кровотечениях / Ю. Г. Шапкин. – Саратов : Изд-во СГМУ, 1998. – 245 с.
68. **Скрябин, О. Н.** Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы (патогенез, диагностика, профилактика, лечение) : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Скрябин О. Н. – СПб., 1994. – 35 с.
69. **Кучерявый, Ю. А.** Висмута трикалия дицитрат в схемах терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны / Ю. А. Кучерявый, М. Г. Гаджиева // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2005. – № 1. – С. 71–75.
70. **Gilster, J.** Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca^{2+} , MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells / J. Gilster, K. Bacon, K. Marlink et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – V. 49. – № 3. – P. 370–378.
71. **Казымов, И. Л.** Диагностика, лечение и профилактика острых эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у кардиохирургических больных / И. Л. Казымов, А. С. Кириленко, А. Г. Файбушевич и др. // *Хирургия*. – 2007. – № 7. – С. 21–25.
72. **Лещенко, И. Г.** Прогнозирование и профилактика ранних послеоперационных эзофагогастродуоденальных кровотечений в гериатрической практике / И. Г. Лещенко, О. Г. Яковлев, Б. В. Сидаш // *Вестник хирургии*. – 2007. – № 1. – С. 83–87.
73. **Тимербулатов, В. М.** Значение ишемии-реперфузии в возникновении эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны / В. М. Тимербулатов, А. Г. Хасанов, М. А. Садритдинов и др. // *Анналы хирургии*. – 2003. – № 3. – С. 49–52.
74. **Зитта, Д. В.** Использование озонотерапии в предоперационной подготовке / Д. В. Зитта, Н. А. Терехина, В. М. Субботин // *Эфферентная, иммунокорректирующая и интенсивная терапия в клинической практике : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. – Ижевск, 2004. – С. 12–13.
75. **Терехина, Н. А.** Оценка эффективности озонотерапии в профилактике острых послеоперационных гастродуоденальных язв / Н. А. Терехина, Д. В. Зитта, В. М. Субботин // *Новая идеология в единстве фундаментальной науки и клинической медицины : материалы межрегиональной научно-практической конференции*. – Самара, 2005. – С. 411–414.
76. **Гельфанд, Б. Р.** Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях / Б. Р. Гельфанд, А. Н. Мартынов, В. А. Гурьянов, О. С. Шпилова // *Consilium medicum, хирургия*. – 2003. – № 8. – С. 16–20.
77. **Макиенок, И. В.** Профилактика острых стрессовых язв у больных с черепно-мозговой травмой / И. В. Макиенок, Н. Б. Золотовская // *Интенсивная терапия*. – 2005. – № 3.
78. **Белоусова, Е. А.** Возможности блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов в современной гастроэнтерологии / Е. А. Белоусова, А. Ф. Логинов // *Consilium medicum*. – 2003. – Т. 5. – № 10. – С. 6–10.

79. **Никифоров, П. А.** Применение H₂-блокаторов в терапии кровотечений из гастродуоденальных язв / П. А. Никифоров, М. А. Базарова, С. А. Никитина и др. // Хирургия. – 2001. – № 10. – С. 49–50.
80. **Вовк, Е. И.** Острые кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта у кардиологических больных / Е. И. Вовк, Ю. В. Фролова, А. Л. Верткин // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 70–72.
81. **Багненко, С. Ф.** Применение протоколов организации лечебно-диагностической помощи при язвенных гастродуоденальных кровотечениях в клинической практике / С. Ф. Багненко, С. И. Синченко, В. Г. Вербицкий, А. А. Курыгин // Вестник хирургии. – 2007. – № 4. – С. 71–75.
82. **Сорокина, Е. А.** Эффективность кислотосупрессивной профилактики острых изъязвлений гастродуоденальной зоны у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения / Е. А. Сорокина, Н. А. Морова, С. А. Копейкин и др. // Санкт-Петербург – Гастро-2006 : материалы VIII Международного Славяно-Балтийского научного форума («Гастроэнтерология Санкт-Петербурга»). – 2006. – № 1–2. – С. 144–145.
83. **Wilder-Smith, C.** Intravenous esomeprazole (40 mg and 20 mg) inhibits gastric acid secretion as effectively as oral esomeprazole: results of two randomized clinical studies / C. Wilder-Smith, P. Bondarov, M. Lindgren et al. // Eur. Journal of Gastroenterol. And Hepatol. – 2005. – № 17. – P. 191–197.

Никольский Валерий Исаакович

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра хирургии, Медицинский
институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: pmisurg@gmail.com

Nikolsky Valery Isaakovich

Doctor of medical sciences, professor,
surgery sub-department, Medical institute,
Penza State University

Сергацкий Константин Игоревич

интерн, кафедра хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: sergatsky@bk.ru

Sergatsky Konstantin Igorevich

Intern, surgery sub-department, Medical in-
stitute, Penza State University

УДК 616.441-006.6/470111

Никольский, В. И.

Консервативная терапия кровотечений из острых изъязвлений гастродуоденальной зоны и профилактика рецидивов / В. И. Никольский, К. И. Сергацкий // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – № 1 (9). – С. 102–118.