

РАННЕЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ВЕЩЕСТВАМИ ПРИЖИГАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

К.К. Ильяшенко, М.В. Белова, И.С. Каштанова

НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Российская Федерация

EARLY PARENTERAL USE OF PROTON PUMP INHIBITORS IN THE COMPLEX TREATMENT OF ACUTE POISONING WITH CAUTERANT AGENTS

К.К. Ilyashenko, M.V. Belova, I.S. Kashtanova

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

АКТУАЛЬНОСТЬ

Отравления веществами прижигающего действия более чем в половине случаев сопровождаются повышением кислотообразующей функции желудка, что замедляет репаративные процессы в стенке желудка, увеличивает риск развития осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 40 пациентов с химическим ожогом желудка III–IV степени, которым проводили стандартную терапию. Начиная с первого дня, 20 из них в комплекс лечебных мероприятий включали внутривенное введение Рабелока в дозе 20 мг ежедневно в течение 5 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение Рабелока, ингибитора протонной помпы 2-го поколения, в комплексе лечебных мероприятий у пациентов с химическими ожогами желудка III–IV степени способствовало снижению длительности их пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в 1,5 раза, стационарного лечения – в 1,8 раза, а также сокращению частоты ранних вторичных кровотечений и декомпенсированного рубцового сужения желудка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее парентеральное применение Рабелока повышает эффективность комплексной терапии острых отравлений веществами прижигающего действия.

Ключевые слова:

химический ожог желудка, ингибиторы протонной помпы.

BACKGROUND

Acute poisonings with cauterant agents are accompanied by an increase in acid-forming function of the stomach in more than half of the cases. It slows reparative processes in the gastric wall and increases the risk of complications.

MATERIALS AND METHODS

The study involved 40 patients with chemical burns of the stomach grade III–IV who had underwent standard therapy. The complex therapy for 20 patients included 5 days of intravenous Rabeloc, 20 mg daily.

RESULTS

Rabeloc included into the complex of therapeutic measures in patients with chemical burns of the stomach grade III–IV helped reduce the length of stay in the ICU by 1.5 times and inpatient treatment by 1.8 times, reduce the frequency of early secondary hemorrhage and decompensated cicatricial narrowing of the stomach.

CONCLUSION

Early parenteral use of Rabeloc increases the effectiveness of complex therapy for acute poisoning with cauterant substances.

Keywords:

chemical burn of the stomach, proton pump inhibitors.

ИПП — ингибиторы протонной помпы
ХОЖ — химический ожог желудка

ЭЛФС — эндоскопическая лазерная фотостимуляция
СУР — цитохром P450

Острые заболевания химической этиологии — актуальная медицинская и социальная проблема. По данным ВОЗ, их число неуклонно возрастает во всех цивилизованных странах мира. Несмотря на изменения, произошедшие в структуре острых экзотоксикозов в нашей стране за последние 5 лет, отравления веществами прижигающего действия сохраняются в числе первой пятерки [1]. В их клинической картине ведущее

место занимают химические ожоги верхних отделов желудочно-кишечного тракта [2], тяжесть которых определяется глубиной поражения стенки полого органа и распространенностью ожога. Течение и исход химических ожогов зависят от многих факторов, в том числе от нарушений кислотообразующей функции желудка.

При химических ожогах желудка (ХОЖ) II–IV степени более чем в половине случаев отмечается повышение его кислотообразующей функции [3]. Это значительно повышает риск кровотечений, развития рефлюкс-эзофагита, замедляет репаративные процессы в стенке желудка и способствует более грубому рубцеванию ожоговой язвы, которое нередко приводит к формированию стеноза и необходимости оперативно-го вмешательства [2].

Для коррекции нарушений кислотообразования и профилактики осложнений используют антисекреторные препараты. Длительное время золотым стандартом кислотоснижающей терапии считались H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов. Однако в настоящее время они ушли на второй план. К основным недостаткам H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов относят недостаточный и непродолжительный антисекреторный эффект (3–4 ч), торможение в основном базальной и ночной секреции, слабое действие на стимулированную секрецию, резистентность к лечению у 15–20% пациентов, быстрое развитие толерантности и утрату антисекреторного эффекта [4, 5], достаточно высокую частоту побочных эффектов при длительном применении и необходимость коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью [6].

Многочисленные фундаментальные исследования, проведенные в 70–80-х гг. прошлого века, показали, что наиболее эффективной мишенью для кислотоснижающих препаратов является H^+/K^+ -АТФаза (протонная помпа) париетальных клеток, располагающаяся на их апикальной мембране. В это же время были синтезированы первые ингибиторы протонной помпы (ИПП) тимопразол и омепразол. На протяжении последующих 10 лет в клиническую практику последовательно были внедрены другие ИПП, обладающие улучшенными свойствами и еще большей безопасностью, — лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол.

Эффективность омепразола и других ИПП была доказана в многочисленных контролируемых мультицентровых исследованиях на десятках и сотнях тысяч больных. Это хорошо переносимые антисекреторные препараты, блокирующие финальную фазу секреции водородных ионов независимо от вида стимуляции рецепторного аппарата париетальной клетки [7, 8].

В последнее время появился ИПП второго поколения — препарат фирмы CADILA Рабелок (рабепразол). Он метаболизируется в париетальных клетках желудка и блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты. Обладает высокой липофильностью, проникает в париетальные клетки желудка, концентрируется в них, оказывая цитопротекторное действие с увеличением секреции гидрокарбонатов. Отмечена наибольшая скорость наступления антисекреторного эффекта Рабелока в сравнении с другими ИПП.

Метаболизм большинства ИПП осуществляется в печени и в большой степени определяется активностью печеночного фермента цитохрома P450 (CYP) и его изоформ — CYP3A4 и, преимущественно, CYP2C19 (S-мефенитоин гидроксилаза). Активность этих ферментов у человека зависит от экспрессии генов, кодирующих их структуру, что обуславливает различия в метаболизме и клинической эффективности ИПП [9].

В метаболизме рабепразола CYP2C19 и CYP3A4 участвуют лишь частично [10]. Основным путем его метаболизма является неэнзиматическое восстановление в тиоэфир-рабепразола [9]. В связи с этим, рабе-

празол является самым безопасным при дисфункции печени, которая нередко отмечается у пациентов с отравлениями веществами прижигающего действия, перенесших острую гемоглобинемию и/или экзотоксический шок.

Цель исследования — оценить эффективность Рабелока в комплексном лечении химического ожога желудка (ХОЖ) III–IV степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 40 больных с ХОЖ III–IV степени, представляющие наиболее опасный контингент в отношении прогноза течения (кровотечение) и исхода заболевания (рубцовый стеноз желудка). Из них у 9 человек ожог I–II степени распространялся на двенадцатиперстную кишку, а в 12 случаях сочетался с ожогом пищевода I–III степени. Женщин было 17, мужчин — 23. Возраст пациентов составил от 18 до 80 лет. В исследуемую и группу сравнения, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести химического поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вошли по 20 пациентов. Все больные получали стандартную терапию, включающую антибиотики, гормоны, спазмолитики, витамины и H_2 -блокаторы.

После перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) базовая терапия дополнялась местной эндоскопической лазерной фотостимуляцией (ЭЛФС). Для облучения ожоговой поверхности применяли низкоэнергетический лазер «Мустанг» (инфракрасный диапазон, сила тока 10 мА, частота 2500–3000 Гц). Экспозиция (длительность воздействия) на орган составила от 3 до 10 мин. Процедуры проводили 3 раза в неделю, через день, до полной эпителизации и рубцевания ожоговых язв.

Большим исследуемой группы после диагностической эзофагогастродуоденоскопии и подтверждения диагноза ХОЖ III–IV степени с первых дней пребывания в ОРИТ в комплекс лечебных мероприятий включали внутривенное болюсное введение препарата Рабелок в дозе 20 мг, разведенного в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия. Инъекции проводили ежедневно в течение 5 сут.

Эффективность лечения оценивали по клиническим показателям и динамике клинического и биохимического анализов крови, которые исследовали до начала лечения и на следующие сутки после окончания введения Рабелока.

Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента и критерия χ^2 с применением поправки Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные таблицы показывают, что раннее парентеральное введение Рабелока приводило к сокращению сроков пребывания больных в ОРИТ в 1,5 раза по сравнению с пациентами группы сравнения. Для достижения хорошего клинического результата на курс лечения одного пациента исследуемой группы было проведено в 1,8 раза меньше сеансов ЭЛФС с общей экспозицией, в 1,6 раза также меньшей, чем в группе сравнения.

У лиц, получавших стандартное лечение, были зарегистрированы 2 случая (10%) раннего желудочно-кишечного кровотечения, в исследуемой группе больных указанное осложнение не наблюдали.

Результаты раннего применения ингибиторов протонной помпы в комплексном лечении химического ожога желудка III–IV степени

Показатели	Исследуемая группа	Группа сравнения
Экспозиция ЭЛФС на курс лечения одного больного, мин	36,2±8,5	57,2±6,8
Количество сеансов ЭЛФС на курс лечения одного больного	5,3±2,5	9,8±3,1
Длительность пребывания в ОРИТ, дней	6,5±2,5	10,2±3,4
Длительность пребывания в стационаре, дней	28,7±5,1*	52,3±4,7
Частота кровотечений	0	2 (10%)
Компенсированный рубцовый стеноз желудка	3 (15%)	1 (5%)
Субкомпенсированный рубцовый стеноз желудка	2 (10%)	5 (25%)
Декомпенсированный рубцовый стеноз желудка	1 (5%)	3 (15%)

Примечания: * – статистически значимое отличие от показателя группы сравнения $p < 0,05$; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ЭЛФС – эндоскопическая лазерная фотостимуляция

У 6 пациентов исследуемой группы при эндоскопическом и рентгенологическом исследованиях был обнаружен рубцовый стеноз желудка, при этом у половины больных он носил компенсированный характер. Декомпенсированный стеноз был диагностирован в одном случае (5%). В то же время в группе сравнения частота развития компенсированного стеноза была в 3 раза меньше, а субкомпенсированного и декомпенсированного – в 2,5 и 3 раза больше соответственно, чем у лиц, в комплексе лечебных мероприятий получавших Рабелок. Раннее применение ИПП способствовало сокращению продолжительности стационарного лечения в 1,8 раза.

На фоне введения Рабелока пациенты отмечали снижение интенсивности боли в эпигастральной области и гиперсаливации в более ранние сроки, чем у лиц в группе сравнения.

При анализе лабораторных показателей крови у пациентов сравниваемых групп существенные отличия были выявлены только в динамике лейкоцитоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинская токсикология: нац. рук-во / под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
2. Волков С.В. Химические ожоги пищевода и желудка (Эндоскопическая диагностика и лазеротерапия) / С.В. Волков, А.С. Ермолов, Е.А. Лужников. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 120 с.
3. Песня-Прасолова Е.А., Ильяшенко К.К., Пинчук Т.П. и др. Нарушения кислотообразующей функции желудка у больных с отравлениями прижигающими жидкостями // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 6. – С. 64–67.
4. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Парцвания-Виноградова Е.В. Фармакологические основы применения ингибиторов протонной помпы // Фарматека. – 2014. – № 14. – С. 62–69.
5. Wolfe M.M., Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118, N. 2. Suppl. 1. – S. 9–31.
6. Welage L.S. Overview of pharmacologic agents for acid suppression in critically ill patients // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2005. – Vol. 62, N. 10. Suppl. 2. – S. 4–10.
7. Khuroo M.S., Yattoo G.N., Javid G. et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336, N. 15. – P. 1054–1058.
8. Щербаков П. Л., Михеева О.М., Васнев О.С. Использование инъекционных форм кислотоподавляющих препаратов в гастроэнтерологии // Лечащий врач. – 2008. – № 6. – С. 27–30.
9. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – № 3. – С. 32–40.
10. Horn J. Review article relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors – focus on rabeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20, Suppl. 6. – S. 11–19.
11. Лужников Е.А. Клиническая токсикология: учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1999. – 416 с.
12. Green F.W., Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: A possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage // Gastroenterology. – 1978. – Vol. 74, N. 1. – P. 38–43.
13. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for therapeutic benefits of acid suppression // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30, N. 6. – S. 351–355.

Так, исходное содержание в крови лейкоцитов у пациентов исследуемой группы составляло $17,8 \pm 4,8 \cdot 10^9/\text{л}$, в группе сравнения – $16,9 \pm 3,9 \cdot 10^9/\text{л}$, а через 6 сут от начала лечения оно снизилось на 50% и 35% соответственно. В динамике биохимических показателей крови существенных различий выявлено не было.

Боль в эпигастральной области является одной из ведущих жалоб у данного контингента больных. В генезе боли не последнюю роль играет повышенная продукция соляной кислоты. Ее воздействие на зону химического ожога сопровождается спазмом мышц желудка, нарушением моторики, ишемией, повышением внутрижелудочного давления. ИПП, уменьшая уровень соляной кислоты, устраняют указанные процессы, тем самым исключая болевой синдром или снижая его интенсивность.

Известно, что причиной ранних вторичных кровотечений при острых отравлениях веществами прижигающего действия является фибринолиз, приводящий к лизису образовавшихся тромбов и восстановлению проходимости сосудов [11]. Имеются сведения о том, что воздействие соляной кислоты ухудшает формирование тромбов. Она ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызывая их дезагрегацию, а также ускоряет лизис тромба преимущественно путем кислотостимулированного пепсинового механизма [12]. Согласно существующему мнению, подавление кислотообразования может улучшать антифибринолиз [13].

Можно предположить, что вследствие действия Рабелока уменьшается выраженность воспалительной реакции в области химической язвы, что способствует профилактике грубого рубцевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что раннее парентеральное применение Рабелока в комплексном лечении острых отравлений веществами прижигающего действия способствует снижению длительности стационарного лечения больных, сокращению частоты ранних вторичных кровотечений и декомпенсированного рубцового сужения желудка.

REFERENCES

- Luzhnikov E.A., ed. *Meditinskaya toksikologiya* [Medical toxicology]. Moscow: GEOTAR-MediaPubl., 2012. 928 p. (In Russian).
- Volkov S.V., Ermolov A.S., Luzhnikov E.A. *Khimicheskie ozhogi pishchevoda i zheludka (Endoskopicheskaya diagnostika i lazeroterapiya)* [Chemical burns of the esophagus and stomach (Endoscopic diagnostics and laser therapy)]. Moscow: MEDPRAKTIKA-M Publ., 2005. 120 p. (In Russian).
- Pesnya-Prasolova E.A., Il'yashenko K.K., Pinchuk T.P. et al. Narusheniya kislotoobrazuyushchey funktsii zheludka u bol'nykh s otravleniyami prizhigayushchimi zhidkostyami [Impaired gastric acid secretion in patients poisoned by cauterizing liquids]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2005; 6: 64–67. (In Russian).
- Andreev D.N., Dicheva D.T., Lebedeva E.G., Partsvania-Vinogradova E. V. *Farmakologicheskie osnovy primeneniya inhibitorov protonnoy pompy* [Pharmacological basis for the use of proton pump inhibitors]. *Farmateka*. 2014; 14: 62–69. (In Russian).
- Wolfe M.M., Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 2000; 118 (2Suppl1): 9–31.
- Welage L.S. Overview of pharmacologic agents for acid suppression in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62 (10 Suppl 2): 4–10.
- Khuroo M.S., Yattoo G.N., Javid G., et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med*. 1997; 336 (15):1054–1058.
- Shcherbakov P. L., Mikheeva O.M., Vasnev O.S. Ispol'zovanie in'ektsionnykh form kislotopodavlyayushchikh preparatov v gastroenterologii [The use of injectable acid-suppressing drugs in gastroenterology]. *Lechashchiy vrach*. 2008; 6: 27–30. (In Russian).
- Pasechnikov V.D. Klyuchi k vyboru optimal'nogo inhibitora protonnoy pompy dlya terapii kislotozavisimykh zabolevaniy [Keys to select the optimal proton pump inhibitor for treatment of acid-related diseases]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2004; 3: 32–40. (In Russian).
- Horn J. Review article relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors — focus on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20 Suppl 6: 11–19.
- Luzhnikov E.A. *Klinicheskaya toksikologiya: uchebnik* [Clinical toxicology]. 3rd ed., ed. and exp. Moscow: Meditsina Publ., 1999. 416 p. (In Russian).
- Green F.W., Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: A possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1978; 74 (1): 38–43.
- Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med*. 2002; 30 (6 Suppl): 351–355.

Поступила 09.04.2015

Контактная информация:

Ильяшенко Капиталина Константиновна,
д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения
лечения острых отравлений
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы
e-mail: toxikara@mail.ru