

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
11 ноября 2009 г.
Регистрационный № 150-1108

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ОСТРЫХ
ОТРАВЛЕНИЯХ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗЪЕДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ,
ВКЛЮЧАЮЩИЙ ЭРАДИКАЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УО «Витебский государственный
медицинский университет»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. М.М. Сачек, И.И. Конахович, А.Б. Дыбаль

Витебск 2009

Большое количество и доступность агрессивных химических веществ разъедающего действия (кислоты и кислотоподобные вещества, щелочи и щелочеподобные вещества, фенолы и пр.) на современном этапе привело к тому, что отравления ими представляют собой серьезную социально-экономическую и терапевтическую проблемы (Сибисев А. et al., 2007; Буянова А.Н. и соавт., 2004). Острые отравления веществами разъедающего действия (ООВРД) вызывают образование эрозий и язв в желудочно-кишечном тракте, бурную воспалительную реакцию с нарушением барьерной антибактериальной функции (Лужников Е.А. и соавт., 2000; Борис А.И., 1994). Прижигающее действие на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта в 3,2–22,6% случаев сопровождается кровотечением (Tseng Y.-L. et al., 2004; Лужников Е.А. и соавт., 2000; Канус И.И. и соавт., 1999). При поражениях желудка, вызванных веществами разъедающего действия, возникает глубокая ишемия слизистой оболочки, нарушается кислотопродуцирующая функция желудка, характеризующаяся в большинстве случаев гиперацидностью (Песня-Просолова Е.А. и соавт., 2006). Исследования, проведенные в начале 90-х гг. прошлого века в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах, показали, что эффективное и быстрое заживление эрозий и язв пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки зависит от уровня интрагастрального рН и продолжительности его поддержания (рН должно быть более 3,0 и сохраняться на протяжении 16–18 ч (Касьяненко В.И., 2007; Сереброва С.Ю., 2007; Burget D.W. et al., 1990; Wolfer R.P., Sachs G., 2000). Ингибиторы протонной помпы (ИПП) оказывают более выраженный и продолжительный эффект в отношении снижения желудочной кислотности по сравнению с H₂-блокаторами гистаминовых рецепторов (Головин Р.А. и соавт., 2008; Ткач С.М., 2008; Jualapalli V.R. et al., 2005). В скандинавском многоцентровом рандомизированном исследовании, в которое были включены пациенты с гастродуоденальными эрозивно-язвенными кровотечениями, было продемонстрировано, что применение высоких доз омепразола (первая доза внутривенно 80 мг в виде болюса, далее инфузионно 8 мг/ч в течение 72 ч) приводит к снижению тяжести и длительности кровотечения, объема гемотрансфузии и необходимости эндоскопической терапии (Schaffalitzky de Muckadell O.V. et al., 1997).

ИПП характеризуются высоким уровнем безопасности, снижают частоту рецидивов гастродуоденальных кровотечений, увеличивают скорость репарации слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, что улучшает прогноз у пациентов с поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызванными веществами разъедающего действия. Однако в протоколах обследования и лечения больных с острыми экзогенными отравлениями, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 200 от 12.08.04 для проведения антисекреторной терапии, рекомендуется применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов.

Нами впервые предлагается использование высоких доз ИПП для предупреждения развития и лечения возникших кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ООВРД и внесение изменений в протоколы обследования и лечения больных с острыми экзогенными отравлениями разъедающими жидкостями, касающихся антисекреторной терапии.

В нашем исследовании впервые установлено, что у 85,7% больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка (СОЖ), вызванными веществами разъедающего действия, патологический процесс развивается на фоне хронического воспаления слизистой оболочки желудка, которое в 88,8% случаев вызвано инфекцией *H.pylori*. Известно, что *H. pylori* снижает защитные факторы, ухудшает микроциркуляцию и цитопротективные свойства слизистой оболочки желудка (Бурдина Е.Г. и соавт., 2008; Malfertheiner P. et al., 2002).

Нами впервые показано, что инфекция *H. pylori* негативно влияет на восстановление архитектоники СОЖ при ООВРД. При морфологическом исследовании биоптатов из сохраненных участков СОЖ у *H. pylori*-негативных пациентов выявлено более быстрое заживление эрозий (за 10-дневный период количество эрозий уменьшилось в 6 раз), снижение воспаления в верхней трети желудка ($p < 0,05$) по сравнению с *H. pylori*-позитивными пациентами. У последних за анализируемый период количество эрозий в СОЖ уменьшилось лишь в 1,1 раза, а морфологическая картина не имела статистически значимых изменений (Конахович И.И. и соавт., 2009), что указывает на целесообразность применения у данной категории пациентов эрадикационной терапии. Эрадикация *H. pylori* ускорит заживление эрозивно-язвенных поражений желудка и будет способствовать ликвидации отдаленных последствий, вызванных инфекцией *H. pylori*: язвы желудка, их рецидивы, кровотечение, перфорация, стенозирование, атрофия, дисплазия, рак желудка.

Инструкция предназначена для врачей-токсикологов, реаниматологов, хирургов, рекомендована для использования при лечении больных в реанимационных и хирургических отделениях городских больниц и ЦРБ, в отделениях острых отравлений областных клинических больниц. Предложенный способ предполагает внесение изменений в национальные протоколы обследования и лечения больных с острыми экзогенными веществами разъедающего действия для повышения качества фармакотерапии пациентов с поражениями слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта различной степени тяжести и рационализации экономических затрат на лечение.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Омепразол (капсулы по 20 мг; лиофилизированный порошок для инъекций во флаконах по 40 мг, 10 мл стерильной воды для инъекций); лансопразол (капсулы по 30 мг); пантопразол (таблетки, покрытые

кишечнорастворимой оболочкой по 40 мг); рабепразол (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой по 20 мг); эзомепразол (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой по 20 мг).

2. Кларитромицин (таблетки по 500 мг; лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора во флаконах по 500 мг, 10 мл стерильной воды для инъекций, 250 мл одного из следующих растворителей: 5% декстроза в лактатном растворе Рингера, 5% декстроза, 5% декстроза в 0,45% растворе натрия хлорида и 0,9% раствор натрия хлорида).

3. Амоксициллин (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, по 500 мг, капсулы по 250 и 500 мг).

4. Метронидазол (таблетки по 500 мг; раствор для инфузий 0,5% во флаконах по 100 мл, содержащих 500 мг метронидазола)

5. Фиброволоконный эзофагогастродуоденоскоп, щипцы для взятия биопсийного материала, быстрый уреазный тест, формалин.

6. Стерильные устройства для вливаний растворов (инфузионные системы), шприцы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

I. Показанием к назначению ИПП больным с ООВРД является поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта веществами разъедающего действия.

II. Показания к назначению эрадикационной терапии пациентам с ООВРД: эрозивно-язвенное поражение желудка веществами разъедающего действия, установленное на основании клинического и инструментального (фибрософагогастродуоденоскопия) обследования.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Предложенные способы антисекреторной и эрадикационной терапии характеризуются хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.

I. Противопоказаниями к применению ИПП являются гиперчувствительность, беременность, период лактации.

II. Противопоказаниями к проведению эрадикационной терапии у пациентов с ООВРД являются гиперчувствительность к лекарственным средствам, входящим в состав схемы эрадикации, наличие эрадикационной терапии в анамнезе, печеночная и/или почечная недостаточность, язвенный колит, связанный с применением антибиотиков в анамнезе, злокачественные новообразования в желудочно-кишечном тракте, сердечно-сосудистая недостаточность, бронхиальная астма, поллиноз, инфекционный мононуклеоз, болезни крови, органические поражения центральной нервной системы, беременность, период лактации (на время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

I. Технология антисекреторной терапии ИПП

ИПП назначаются с учетом переносимости и противопоказаний к применению. Путь введения лекарственного средства определяется состоянием пациента и степенью повреждения желудочно-кишечного тракта, установленной посредством фиброэзофагогастродуоденоскопии. При ожоге легкой степени (эритематозное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта) и сохранении глотания ИПП принимают внутрь за 20–30 мин до еды. Показаниями для парентерального введения ИПП (омепразола) являются:

1) отсутствие возможности приема лекарственного средства внутрь (бессознательное состояние, нарушение глотания);

2) ожог среднетяжелой степени (эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта) с угрозой желудочно-кишечного кровотечения (профилактика и лечение).

ИПП назначают по следующей схеме: омепразол внутривенно по 40 мг 1 раз в сут с последующим переходом на прием внутрь по 20 мг 2 раза в сут или сразу пероральное применение омепразола по 20 мг 2 раза в сут, лансопризола по 30 мг 2 раза в сут, пантопризола по 40 мг 2 раза в сут, рабепразола по 20 мг 2 раза в сут, эзомепразола по 20 мг 2 раза в сут при отсутствии противопоказаний к назначению лекарственных средств внутрь.

Для профилактики и лечения желудочно-кишечных кровотечений рекомендуется использование более высоких доз парентеральной формы ИПП (омепразола) по схеме: 1-е сут — 80 мг болюсно, 2-е, 3-и сут — 40 мг 2 раза в сут, далее по 40 мг 1 раз в сут с последующим переходом на прием внутрь по 20 мг 2 раза в сут. Продолжительность лечения ИПП определяется индивидуально.

При непереносимости ингибиторов протонной помпы следует применять блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (фамотидин) по схеме: внутрь или парентерально по 20 мг 2 раза в сут. Для профилактики и лечения желудочно-кишечных кровотечений рекомендуется использование парентеральной формы фамотидина до 160 мг в сут.

Критериями эффективности являются:

- клинические данные: оценка купирования или уменьшения выраженности клинических симптомов в течение 1-х сут лечения, отсутствие клинических и лабораторных признаков желудочно-кишечного кровотечения;

- инструментальные данные: подтверждение восстановления слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при эндоскопическом исследовании, отсутствие желудочно-кишечного кровотечения, эффективный гемостаз после состоявшегося кровотечения, отсутствие рецидивов желудочно-кишечного кровотечения;

- морфологические данные: подтверждение восстановления слизистой оболочки желудка (эпителизация эрозий, уменьшение воспаления, активности гастрита в гастробиоптатах).

II. Технология эрадикационной терапии

1. Эндоскопическое подтверждение наличия эрозий и язв желудка, вызванных веществами разъедающего действия.

2. Выбор показаний и противопоказаний к осуществлению метода. Реализация метода предполагает эмпирическое назначение эрадикационной терапии по схеме у пациентов до 40 лет с эрозиями и язвами желудка, вызванными веществами разъедающего действия при соблюдении перечисленных в «Инструкции» показаний и противопоказаний к применению. У пациентов старше 40 лет эрадикацию осуществляют после обследования на наличие инфекции *H. pylori* (выполнение фиброгастродуоденоскопии с забором биопсии из сохраненного участка слизистой оболочки антрального отдела желудка с проведением быстрого уреазного теста).

3. Выбор протокола проведения эрадикационной терапии. Выбор схемы эрадикации осуществляется в соответствии с рекомендациями Маастрихтского-III Консенсуса 2005 г. клиническими протоколами диагностики и лечения больных, утвержденными МЗ Республики Беларусь Приказом № 274 от 19.05.05: протокол первой линии эрадикационной терапии — одновременное применение следующих лекарственных средств: ИПП + кларитромицин + амоксициллин.

Путь введения лекарственного средства определяется степенью повреждения желудочно-кишечного тракта и состоянием пациента (наличие сознания, способность глотать). При эрозивно-язвенном поражении СОЖ и сохранении глотания лекарственные средства принимают внутрь за 20–30 мин до еды: ИПП в стандартной дозировке 2 раза в сут + кларитромицин 500 мг 2 раза в сут + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут (продолжительность лечения — 10–14 дней).

Показания для парентерального введения лекарственных средств, входящих в схему эрадикации:

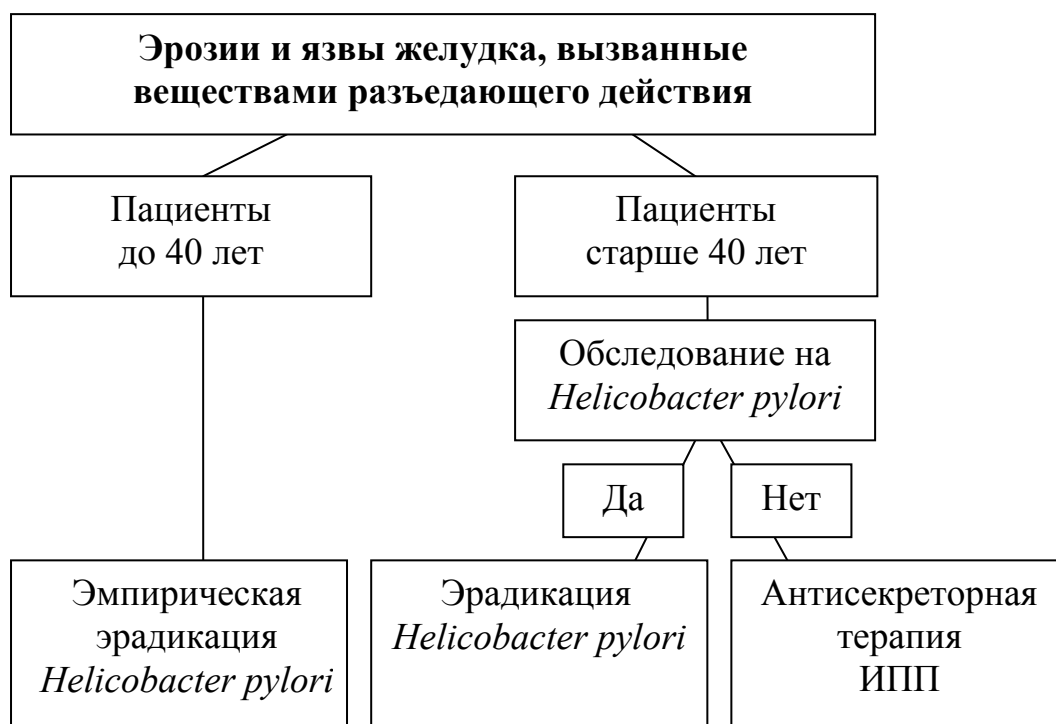
1) угроза желудочно-кишечного кровотечения при эрозиях и язвах желудка;

2) отсутствие возможности приема лекарственного средства внутрь: бессознательное состояние, нарушение глотания.

При внутривенном введении лекарственных средств следует использовать следующую схему эрадикации: ИПП (омепразол 40 мг 1 раз в сут) + кларитромицин 500 мг 2 раза в сут + метронидазол 500 мг 2 раза в сут с последующим переходом на прием внутрь (ступенчатая терапия; общая продолжительность лечения — 10–14 дней).

Непереносимость антибиотиков пенициллинового ряда является показанием для замены амоксициллина метронидазолом (500 мг 2 раза в день в течение 14 дней).

Алгоритм лечения эрозивно-язвенных поражений желудка, вызванных ООВРД



Контроль осуществляется после окончания 10–14-дневного курса эрадикационной терапии. Критериями эффективности являются:

- клинические данные: оценка купирования или уменьшения выраженности клинических симптомов, их интенсивность в течение дня;
- инструментальные данные: оценка степени эпителизации эрозий и язв желудка при эндоскопическом исследовании;
- морфологические данные: подтверждение восстановления слизистой оболочки желудка (эпителизация эрозий, уменьшение воспаления, активности гастрита в гастробиоптатах).

Врачом анализируется переносимость антисекреторной и эрадикационной терапии: оцениваются индивидуальные реакции пациентов на лекарственные средства, входящие в состав схемы, фиксируется наличие или отсутствие побочных реакций. Необходимо учитывать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами при одновременном их приеме:

- омепразол замедляет выведение диазепама, фенитоина, солей железа, кетоконазола, варфарина, эфиров ампициллина, усиливает действие кумаринов и дифенина;

- лансопразол замедляет элиминацию диазепама, фенитоина, непрямых антикоагулянтов, снижает на 10% клиренс теофиллина; лансопразол совместим с ибупрофеном, индометацином, диазепамом, пропранололом, варфарином, фенитоином, преднизолоном;

- пантопразол снижает всасывание лекарственных средств, биодоступность которых зависит от рН среды желудка (кетоконазол); не

выявлено значимого взаимодействия пантопразола с карбамазепином, кофеином, диазепамом, диклофенаком, дигоксином, глибенкламидом, метопрололом, нифедипином, фенитоином, теофиллином, варфарином, не отмечается конкурентного взаимодействия пантопразола с антацидами;

- рабепразол не вступает в клинически значимые взаимодействия с варфарином, диазепамом, фенитоином, теофиллином, снижает концентрацию кетоконазола на 33%, дигоксина — на 22%;

- эзомепразол снижает абсорбцию кетоконазола и интоконазола, повышает концентрацию в крови диазепама, фенитоина и др., совместное применение его с кларитромицином приводит к увеличению АУС эзомепразола в 2 раза, при этом коррекции режима эзомепразола не требуется;

- антациды замедляют и снижают абсорбцию лекарственных средств (их следует назначать за 1 ч до или через 1–2 ч после приема препаратов);

- клиренс амоксициллина снижают диуретики, антациды замедляют и снижают абсорбцию амоксициллина в желудочно-кишечном тракте, аскорбиновая кислота повышает его абсорбцию, амоксициллин повышает активность антикоагулянтов;

- кларитромицин увеличивает концентрацию в крови не прямых антикоагулянтов, карбамазепина, теофиллина, цизаприда, фенитоина, дигоксина;

- метронидазол усиливает действие антикоагулянтов, одновременное применение с дисульфирамом может привести к развитию различных неврологических симптомов (интервал между назначением должен быть не менее 2 недель), усиливает действие препаратов лития и вызывает развитие симптомов интоксикации; не рекомендуется сочетать с недеполяризующими миорелаксантами;

- антациды замедляют и снижают абсорбцию лекарственных средств (их следует назначать за 1 ч до или через 1–2 ч после приема препаратов).

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

I. Осложнениями антисекреторной терапии могут быть аллергическая реакция на ИПП, во время терапии возможны головокружение, сонливость или бессонница, возбуждение или депрессия, боль в области живота, метеоризм, зуд. Перечисленные проявления исчезают после отмены лекарственного средства.

II. Осложнениями эрадикационной терапии могут быть аллергическая реакция на антибиотики, входящие в состав схем лечения, головная боль, бессонница, тошнота, редко рвота, сухость во рту, горечь, урчание в животе. Указанные реакции устранимы, исчезают после прекращения лечения и только в единичных случаях заставляют отказаться от приема лекарственных средств. Необходимо учитывать, что при длительном употреблении пациентами алкоголя до момента отравления и поступления в стационар во время проведения эрадикационной терапии с

использованием метронидазола могут возникать тетурамоподобные реакции: покраснение лица, боли в животе, головокружение, затрудненное дыхание.

У больных с ООВРД на фоне эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которое сопряжено с ее структурными и функциональными изменениями, нарушением барьерных функций, снижением местного и общего иммунитета организма, а также при проведении системной антимикробной терапии, в т. ч. эрадикации *H. pylori*, на поврежденной слизистой оболочке ротовой полости и пищевода может наблюдаться развитие грибов рода *Candida*, что требует назначения флуконазола (внутри в капсулах по 0,1 г 1 раз в день или парентерально 0,2% 100 мл 1 раз в день в течение 7–14 дней). У женщин при приеме антибиотиков может развиваться вагинальный кандидоз, для лечения которого необходим однократный прием 150 мг флуконазола.

Ошибки могут возникнуть вследствие несоблюдения протокола антисекреторной и эрадикационной терапии. Низкая эффективность предложенного способа лечения может быть обусловлена изменением длительности приема суточной дозы лекарственных средств, несоблюдением доз, указанных в схемах.