

Противоязвенная профилактика при оперативных вмешательствах на органах мочеполовой системы

Antiulcer prophylaxis in surgical interventions on the organs of the urogenital system: a retrospective analysis of drugs efficacy.

*S.K. Yarovoy, O.A. Misyakova,
N.G. Moskaleva, V.A. Maksimov*

A retrospective analysis of antiulcer prophylaxis efficacy, based on the results of 8346 surgical interventions on the organs of the urogenital system and 1960 esophagogastroduodenoscopies. A comparative analysis of the efficacy of application of H₂ – receptor blockers of II and III generation proton pump blockers in anti-ulcer prophylaxis.

With small volume urological surgeries antiulcer prophylaxis should be done only to patients with concomitant gastric ulcer and duodenal ulcer. It is desirable to prescribe oral forms of H₂ histamine receptor blockers or proton pump blockers.

The total antiulcer prophylaxis is only appropriate in nephrectomy and partial nephrectomy due to tumors, radical prostatectomy and cystectomy. Parenteral H₂ histamine receptor blockers are indicated in patients suffering from peptic ulcer and duodenal ulcers, with interventions such as open surgery on the kidney and upper urinary tract due to staghorn nephrolithiasis, extended ureteral stricture, malignant neoplasms.

Prescription of expensive parenteral proton pump blockers suitable only for patients who are assumed to undergo radical prostatectomy, radical cystectomy, intestinal neobladder plastics, etc., and the most seriously ill patients after massive blood loss with persistent systemic hemodynamic disorders regardless of the amount the surgery.

С.К. Яровой¹, О.А. Мисьякова¹, Н.Г. Москалева¹, В.А. Максимов²

¹ ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

² ГБУЗ «Городская клиническая урологическая больница №47 Департамента здравоохранения г. Москвы»

Проблема острых кровотечений из желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде известна давно. Одни из первых публикаций с описанием случаев эрозивных дефектов слизистой гастродуоденальной зоны, вызвавших кровотечение после операции, были сделаны Eiselberg и Billroth ещё в XIX веке [1]. Позже аналогичные осложнения были также описаны у пациентов с другими критическими состояниями: ожоговой болезнью, сепсисом, черепно-мозговой травмой и др. Важно отметить, что упомянутые эрозивные дефекты слизистой не имели отношения к язвенной болезни и их развитие было острым, поэтому они были выделены в отдельный синдром, получивший название стрессовых язв.

Проведенный нами литературный поиск в базе данных медицинской информации Medline не выявил работ, в которых бы целенаправленно проводилось изучение проблемы послеоперационных желудочно-кишечных осложнений при урологических операциях. Есть отдельные публикации 60-70-х гг. XX века, название которых свидетельствует об их соответствии данной теме, но отсутствие рефератов статей не позволяет судить даже о виде публикации (обзор, описание клинического случая, клиническое исследование) [2, 3].

Наиболее часто используемыми препаратами для профилактики стрессовых желудочно-кишечных кровотечений в хирургической практике являются антагонисты H₂-рецепторов гистамина и блокаторы протонной помпы.

Блокаторы гистаминовых рецепторов подавляют стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты, блокируя H₂-гистаминовые рецепторы на базолатеральной поверхности париетальных клеток. Представители данной фармакологической группы различаются по своему блокирующему потенциалу: он наименее выражен у циметидина, сильнее - у ранитидина и низатидина и, наиболее сильно, у фамотидина.

Доказана эффективность блокаторов рецепторов к гистамину для профилактики стрессовых язв и язвенных кровотечений. В сравнении с плацебо эти препараты достоверно снижают риск вышеуказанных осложнений [4]. Так же отмечена статистически незначимая тенденция к снижению смертности на фоне их применения.

Альтернативой блокаторов рецепторов к гистамину являются ингибиторы протонной помпы. Основными представителями группы являются омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол и рабепразол. На данный момент ингибиторы протонной помпы являются наиболее, ■

сильными средствами подавления желудочной секреции, позволяя достичь и удерживать $\text{pH} > 6$ [5]. Ингибиторы протонной помпы по сравнению с блокаторами рецепторов к гистамину имеют ряд преимуществ. Они необратимо ингибируют $\text{H}^+/\text{K}^+-\text{ATPазу}$ (протонную помпу) париетальных клеток, подавляя последний этап кислотопродукции – транспорт протонов, тем самым обеспечивая длительный и устойчивый эффект, что позволяет увеличить интервал между приемами препарата. Ингибиторы протонной помпы подавляют не только стимулированную, но и базальную секрецию.

Самое крупное из имеющихся исследований омепразола при стрессовых язвах было выполнено Conrad SA и соавт. [6]. Оно представляло собой многоцентровое (47 отделений интенсивной терапии) двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в котором участвовали пациенты с высоким риском стрессовых кровотечений из желудочно-кишечного тракта, требующие искусственной вентиляции легких (всего 359 чел.). Проводилось сравнение омепразола (80 мг в первые сутки, далее – 40 мг/сут. через желудочный или назогастральный зонд в виде формы для немедленного высвобождения) и циметидина (300 мг болюсно, далее – 50 мг/ч.). На основании полученных результатов авторы исследования пришли к выводу, что омепразол не уступает циметидину по способности снижать риск

стрессовых кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

Имеется только одно пилотное рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивались различные дозировки пантопразола и циметидина у пациентов со стрессовыми язвами, выполненное Morris JA и соавт. [7]. Его результаты показали, что циметидин обеспечил удержание $\text{pH} \geq 4$ в течение 77% времени, сравнимые значения были получены для пантопразола 40 и 80 мг дважды в день (73 и 77%, соответственно), тогда как пантопразол 80 мг дважды в день продемонстрировал большую эффективность, чем циметидин, 83% времени значения pH оставались ≥ 4 .

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка эффективности различных лекарственных препаратов, назначаемых для предотвращения осложнений со стороны верхнего отдела желудочно-кишечного тракта в реальной урологической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящий ретроспективный анализ эффективности противоязвенной профилактики основывается на результатах 8346 оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы и 1960 эзофагогастродуоденоскопий, выполненных в городской клинической урологической больнице №47 за период 2004-2011 гг. Противоязвенную профилактику по-

лучили 2384 пациента. На рисунке 1 и 2 представлена частота противоязвенной профилактики при различных урологических операциях и ее эффективность.

Под адекватностью противоязвенной профилактики подразумевались: клинически и экономически обоснованный выбор препарата, его лекарственной формы, дозировки и длительности курса, учитывающий общее состояние пациента, его основное и сопутствующее заболевания, возможные лекарственные взаимодействия с ранее назначенными лекарственными средствами, состояние печени и почек, что имеет принципиальное значение для выведения препарата из организма; а также достаточность назначений – нередко приходится наблюдать тенденцию к назначению многокомпонентных схем у пациентов, не имеющих высокого риска язвенных осложнений, из соображений «перестраховки». Необходимо отметить, что на сегодняшний день отсутствует регламентирующая документация по противоязвенной профилактике у больных урологического профиля, поэтому указанные препараты назначаются лечащим врачом, иногда по согласованию со специалистом, выполняющим эзофагогастродуоденоскопию. Длительность курса профилактики также определяется индивидуально.

Под эффективностью противоязвенной профилактики подразумевалось отсутствие эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела

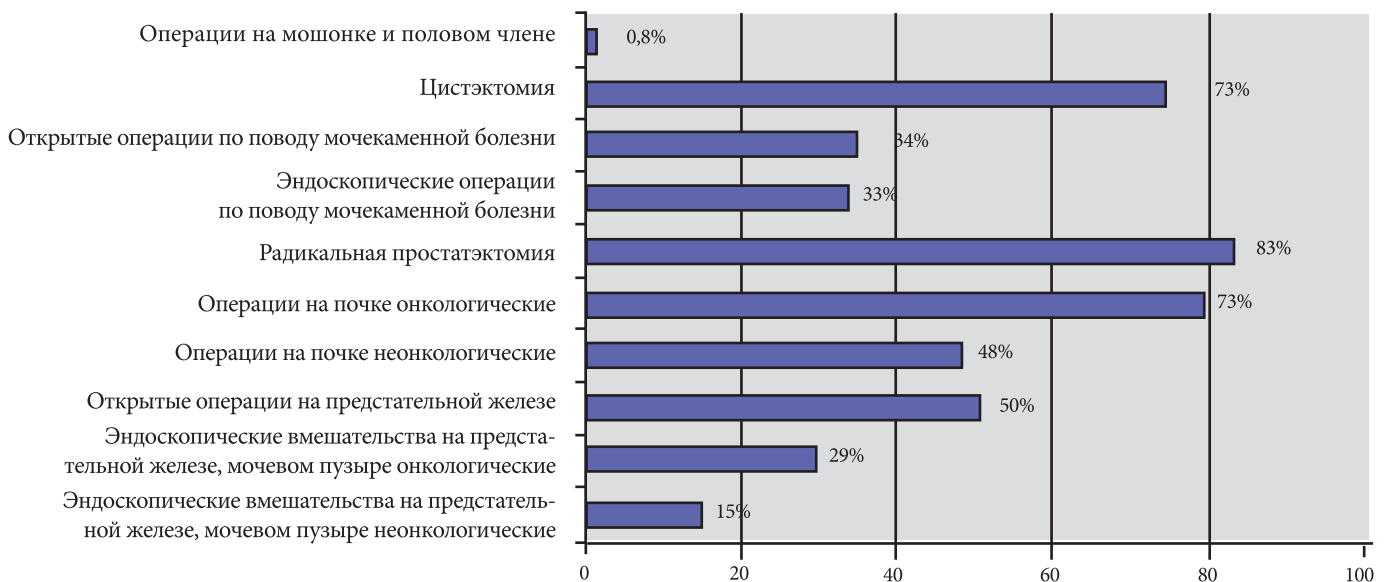


Рисунок 1. Частота противоязвенной профилактики при различных урологических операциях

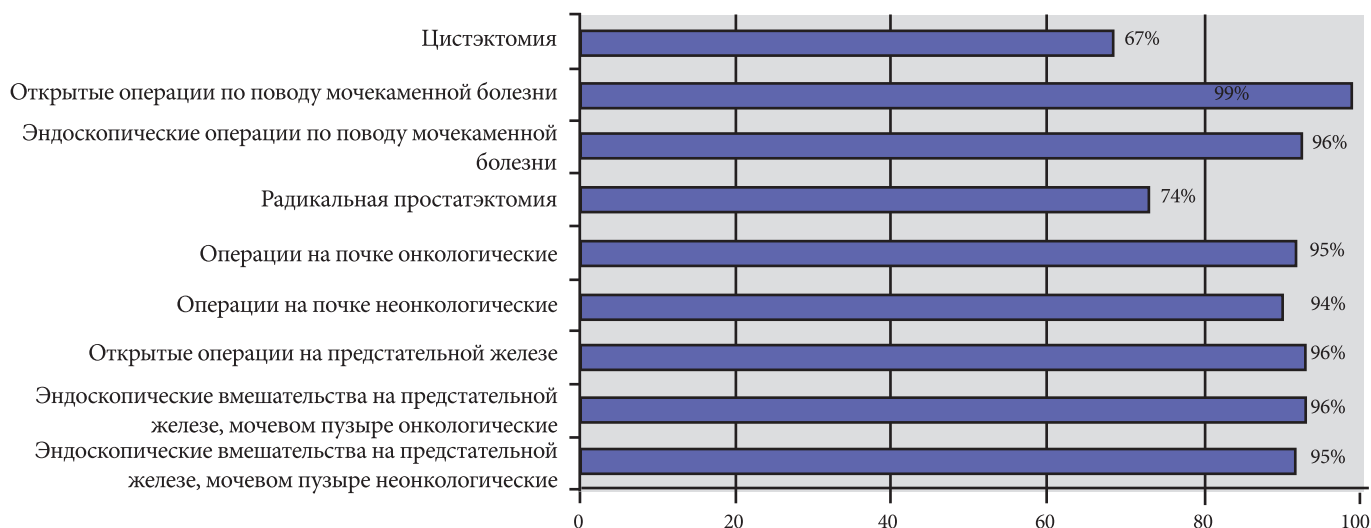


Рисунок 2. Эффективность противоязвенной профилактики при различных урологических операциях

желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде. Оценивалась эффективность блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов II поколения - ранитидина перорально, III поколения – фамотидина (квamatела) в/в, блокаторов протонной помпы – омепразола капс., ультопа в/в, пантопризола (контролока) в/в.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении эндоскопических оперативных вмешательств на предстательной железе, уретре, мочевом пузыре по неонкологическим показаниям общая эффективность противоязвенной профилактики составила 95,2%. При этом назначение перорального ранитидина и омепразола оказалось равноэффективным парентеральному фамотидину (квamatелу) – 92%, 95,4%, 98,7% соответственно ($p > 0,05$). Парентеральные блокаторы протонной помпы назначались единичным больным и достоверно оценить их эффективность не представляется возможным. Необоснованно назначены многокомпонентные схемы противоязвенной профилактики у 9,7% пациентов.

При выполнении эндоскопических операций на нижних мочевых путях онкоурологическим пациентам ситуация с противоязвенной профилактикой в целом близка к вышеописанной. Общая эффективность профилактики 95,5%. Применение пероральных ранитидина и омепразола дало даже несколько больший процент больных, прошедших без осложнений (96% и 95,9% соответственно), чем использование парентерального

квamatела (90,6%), однако различия оказались недостоверными ($p > 0,05$). Сравнительно дорогостоящие парентеральные блокаторы протонной помпы применялись лишь у единичных, наиболее тяжелых пациентов. При оценке адекватности противоязвенной профилактики были отмечены единичные случаи необоснованного выбора препарата (1,4%). У 16,3% больных присутствовали избыточные назначения различных лекарственных средств, применяющихся для терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – антацидов, солей висмута и даже антибиотиков – кларитромицина и ампициллина.

При проведении чреспузырной аденомэктомии, операции Хольцова и других открытых вмешательств на уретре и предстательной железе 95,9% пациентов, получавших противоязвенные препараты с профилактической целью, не имели осложнений со стороны пищеварительной системы. Парентеральная форма фамотидина (квamatела) продемонстрировала несколько большую эффективность (97,9%) по сравнению с пероральными ранитидином и омепразолом (94,1% и 90,5% соответственно), однако различия не отвечают критериям достоверности ($p > 0,05$). При анализе медицинской документации были отмечены отдельные случаи необоснованного выбора препаратов для противоязвенной профилактики (1,4%) и избыточные назначения (6,2%).

Выполнение нефрэктомии и резекции почки по неонкологическим показаниям сопровождалось профилактическим назначением парентерального фамотидина (эффективность

93,9%). Другие противоязвенные препараты применялись лишь у единичных пациентов. Их количество недостаточно для статистической обработки. Общая эффективность профилактики составила 93,9%. У 3,8% больных схема противоязвенной профилактики имела существенные недостатки (неадекватный выбор лекарственного средства, недостаточная или избыточная дозировка и т.д.), у 12,9% пациентов присутствовали избыточные назначения.

Открытые операции на почках и верхних мочевых путях по поводу злокачественных новообразований также сопровождалась противоязвенной профилактикой, главным образом, с использованием парентерального фамотидина (квamatела), эффективность которого составила 95,2%. Применение пероральных форм блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов и блокаторов протонной помпы, на наш взгляд, в данной клинической ситуации является неоправданным, так как затрудняет проведение профилактики в раннем послеоперационном периоде, когда вероятность развития стрессовых язв особенно высока (20,5% больных, которых мы отнесли к группе с неадекватным выбором препарата). Тем не менее, эффективность профилактического назначения пероральных форм ранитидина и омепразола (97,1% и 93,3% соответственно) оказалась сравнимой с эффективностью парентеральных фамотидина (95,2%) и пантопризола (93,3%) ($p > 0,05$). Общая эффективность противоязвенной профилактики в изучаемой группе пациентов – 95,3%. У 7,2% больных отмечены избыточные назначения. ■

Радикальная простатэктомия, как одно из наиболее травматичных оперативных вмешательств в урологической практике, на наш взгляд, требует проведения противоязвенной профилактики исключительно парентеральными лекарственными формами. Поэтому все случаи назначения пероральных препаратов заносились нами в графу неадекватной противоязвенной профилактики. Таких пациентов сравнительно немного (5,4%), поэтому достоверно определить степень повышения риска при применении пероральных форм по сравнению с парентеральными не представляется возможным. Парентеральный фамотидин (квamatел) продемонстрировал 70,7% эффективность, которая достоверно ниже эффективности пантопразола (88,9%, $p < 0,05$) и достоверно не отличается от парентерального омепразола (78,8%, $p > 0,05$). Общая эффективность противоязвенной профилактики при проведении радикальной простатэктомии составила 73,9%. Сравнительно часто встречались избыточные назначения (18,9%).

При открытом оперативном лечении мочекаменной болезни и стриктур верхних мочевых путей наблюдалась высокая эффективность противоязвенной профилактики как пероральными ранитидином и омепразолом (97% и 98,4% соответственно), так и парентеральным фамотидином (99,6%) без достоверных различий между препаратами ($p > 0,05$). Общая эффективность противоязвенной профилактики составила 98,7%. У 4,9% пациентов схема противоязвенной профилактики была расценена как неадекватная, у 17,2% больных имелись избыточные назначения.

При эндоскопическом лечении мочекаменной болезни и стриктур верхних мочевых путей общая эффективность противоязвенной профилактики достигла 99,8%. При этом применение парентерального фамотидина, пероральных ранитидина и омепразола оказалось равноэффективным ($p > 0,05$). Отдельные пациенты получали неадекватную профилактику (1,6%), у 24,5% больных отмечены избыточные назначения.

При выполнении цистэктомии и последующих одномоментных оперативных вмешательств, направленных на деривацию мочи, противоязвенная профилактика, на наш взгляд,

должна проводиться исключительно парентеральными лекарственными формами. Число пациентов, получавших пероральный ранитидин или омепразол невелико, что исключает возможность статистически достоверных оценок (9,5% - доля пациентов, получавших неадекватную противоязвенную профилактику). Эффективность парентерального фамотидина (квamatела) составляет 46,7%, в то время как при применении парентерального омепразола (ультопа) и пантопразола (контролока) без осложнений прошел достоверно больший процент больных - 76,9% и 80% соответственно ($p < 0,05$). Избыточность назначений отмечена у 23,8% пациентов.

Среди пациентов, перенесших андрологические операции, противоязвенную профилактику получали лишь единичные больные, имевшие в анамнезе язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Применялись в основном пероральные лекарственные формы. Общую эффективность противоязвенной профилактики, даже не говоря о конкретных препаратах, оценить затруднительно, так как в этой группе пациентов мы вообще не наблюдали послеоперационных эрозивно-язвенных поражений органов желудочно-кишечного тракта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представляются дискуссионными. Начать необходимо с анализа самого понятия эффективности профилактики. Цель профилактики - снизить риск, в данном случае эрозивно-язвенного поражения верхнего отдела пищеварительного тракта. Вполне очевидно, что без профилактики риск этот составляет далеко не 100%. Поэтому под эффективностью правильнее считать не процент больных, прошедших без осложнений, а разницу в рисках. Однако для практической работы существенно важнее знать процент больных, прошедших без осложнений на фоне противоязвенной терапии, так как именно этот показатель позволяет сделать выбор в пользу того или иного препарата. Достоверные различия в эффективности применяемых препаратов отмечены лишь в группах больных, перенесших наиболее травматичные урологические вмеша-

тельства - простатэктомии и цистэктомии. Поэтому рассуждения о преимуществах каких-либо лекарственных средств возможны только применительно к этим наиболее тяжелым категориям пациентов. В остальных группах больных ни один из изучаемых препаратов не продемонстрировал достоверных отличий от других использованных лекарственных средств. В результате получается, что на исход влиял не выбор препарата, а сам факт назначения или не назначения противоязвенной профилактики.

По этой же причине, а отчасти по недостаточному для статистической обработки числу послеоперационных язвенных осложнений, нецелесообразно выделение подгрупп пациентов, имевших или не имевших предшествующую язвенную болезнь желудка и получавших конкретный препарат.

При простатэктомии и цистэктомии преимущества продемонстрировали парентеральные формы блокаторов протонной помпы перед парентеральными блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов. При цистэктомии эффективность противоязвенной профилактики представителем последних неприемлемо мала - без осложнений прошло менее половины пациентов. Отсюда следует вполне очевидный вывод о выборе соответствующего препарата.

Данную ситуацию можно рассмотреть и с другой стороны. Парентеральные формы блокаторов протонной помпы, которые являются одними из наиболее дорогостоящих противоязвенных средств, демонстрируют свои преимущества (то есть окупают свою повышенную стоимость) лишь у наиболее тяжелых пациентов, к которым относятся больные, страдающие злокачественными новообразованиями предстательной железы, мочевого пузыря и перенесшие крайне травматичную радикальную операцию. Вероятно, к этой группе крайне тяжелых больных можно отнести пациентов с бактериотоксическим шоком, после массивных кровотечений, а также имеющих иные тяжелые нарушения гемодинамики, приводящие к стойкой ишемии слизистой оболочки желудка. Между тем при гнойно-деструктивных формах пиелонефрита (в нашем исследовании это пациенты, перенесшие открытые операции на почке по неонкологическим

показаниям) парентеральные формы блокаторов протонной помпы существенных преимуществ не демонстрируют.

Что касается отличий представителей поздних поколений препаратов от ранних, то данная ситуация еще более сомнительна. Мы не нашли достоверных различий в эффективности между ранитидином и фамотидином. Однако в группе пациентов, перенесших цистэктомию, пантопразол (контроль) оказался достоверно эффективнее омепразола (ультопа). На наш взгляд для серьезных выводов фактов недостаточно, но если следовать наметившейся тенденции, то дорогостоящие препараты поздних поколений целесообразно назначать только особо тяжелым или изначально осложненным пациентам. Вероятно, данные препараты следует поставить на предметно-количественный учет, тем самым ограничив круг лиц, имеющих к ним доступ и сократив частоту необоснованных назначений.

Дискуссионна и проблема необоснованных назначений. В данном исследовании мы столкнулись с достаточно необычным явлением - неадекватный выбор препарата, его дозы, длительности курса и т.д. не всегда ведет к уменьшению эффективности, точнее почти никогда не ведет к этому.

Лечащий врач, расценив клиническую ситуацию как угрожающую по осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта, с профилактической целью назначает лекарственные средства. Цель вполне очевидна - максимально снизить риск вышеуказанных осложнений. Поэтому препараты он будет выбирать с его точки зрения максимально эффективные, или даже комбинацию препаратов из разных фармакологических групп. В результате нередко получается, что степень угрозы не соответствует гипертрофированным профилактическим мероприя-

тиям. Это встречается настолько часто, что мы специально выделили графу «Избыточные назначения».

Противоположный вариант также встречается часто - когда лечащий врач недооценивает возможный риск язвенных осложнений. Но тогда противоязвенная профилактика, скорее всего, вообще назначена не будет, так как угроза кажется эфемерной, мало значимой, и кажется, что ее можно вообще игнорировать. Ситуации, когда тяжелому, соматически отягощенному пациенту проводится заведомо недостаточно эффективная терапия, в настоящее время крайне редки. Анализируя медицинскую документацию, мы отметили, что руководители отделений, представители администрации клиники, консультанты быстро замечают «недостаточность» назначений, и схема терапии немедленно корректируется. Однако «избыточность» назначений зачастую расценивается как проявление «предусмотрительности» лечащего врача и пресекается крайне редко.

Поэтому, если противоязвенная профилактика проводится, то или адекватно, или чрезмерно. Это не может сильно отражаться на эффективности назначенных препаратов, но оборачивается перерасходом дорогостоящих лекарственных средств и излишними трудозатратами на их введение, не говоря уже о рисках, связанных с полипрагмазией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При небольших по объему урологических вмешательствах, особенно эндоскопических, противоязвенную профилактику необходимо проводить только пациентам, имеющим сопутствующую язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом желательна назначать экономиче-

ски доступные пероральные формы блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов или блокаторов протонной помпы.

Тотальное назначение противоязвенной профилактики целесообразно лишь при нефрэктомии и резекции почки по онкологическим показаниям, радикальной простатэктомии и цистэктомии.

Парентеральные формы блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов показаны пациентам, в том числе страдающим язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, у которых использование пероральных лекарственных форм затруднено или по тяжести состояния нарушено всасывание. Примером могут послужить открытые операции на почке и верхних мочевых путях по поводу коралловидного нефролитиаза, протяженных стриктурах мочеточника, злокачественных новообразований.

Назначение дорогостоящих парентеральных форм блокаторов протонной помпы целесообразно только пациентам, которым предполагается выполнение радикальной простатэктомии, радикальной цистэктомии, операции Бриккера, кишечной пластики мочевого пузыря и т.д., а также, вероятно, наиболее тяжелым больным после массивной кровопотери и со стойкими системными нарушениями гемодинамики вне зависимости от объема проведенного оперативного вмешательства.

Учитывая выявленную тенденцию к избыточным назначениям противоязвенных препаратов, необходимой является разработка протоколов противоязвенной профилактики применительно к каждому виду урологических операций, обязательно учитывающих сопутствующие заболевания пациента (язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидный гастрит и т.д.).

Ключевые слова: урологические заболевания, урологические операции, осложнения, язва желудка/двенадцатиперстной кишки, противоязвенная профилактика.

Key words: urological diseases, urological surgery, complications, gastric/duodenum ulcer, ulcer prevention.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hubert JP Jr, Kiernan PD, Welch JS. The surgical management of bleeding stress ulcers. //Ann Surg. 1980 Vol.191 №6; 672-679.
2. Cibert J, Garbit JL, Mohajder RM. Digestive tract hemorrhage started by urological operations. //J UrolNephrol (Paris). 1968 Vol.74, №6. P437-44.
3. Kazon M. Complications of the digestive tract, following urological operations. //Pol PrzegłChir. 1967 Vol:39, N4; Suppl 20P.409.
4. Abaitua Bilbao J.M., Manzano Gutierrez J. Digestive hemorrhages and urological surgery. // ActaUrol Belg. 1974. P. 7-27 Vol. 42, №1:7-27.
5. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. //Crit Care. 2001. Vol:5 №6. P. 368-75.
6. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. //Crit Care Med. 2005. Vol.33, №4. P. 710-765.
7. Morris JA. Intermittent intravenous pantoprazole rapidly achieves and maintains gastric pH > 4 compared with continuous infusion H2-receptor antagonist in intensive care unit (ICU) patients. //Crit Care Med. 2002 Vol.30., №12.P.34