

УДК 616.33/.342-002-005.1-08:615.243.3

*Я.С. Березницький, Н.Д. Чухрієнко, К.О. Ярошенко, М.Ф. Вітвіцький***ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ФІБРИНОЛІЗУ У ХВОРИХ З ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ВИРАЗКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ***Дніпропетровська державна медична академія*

Профілактика виникнення раннього рецидиву кровотечі у хворих з гастродуоденальною виразковою кровотечею залишається одним з важливих питань сучасної хірургічної гастроентерології. Під час гострої кровотечі відбувається визволення вазоактивних медіаторів – гістаміну, простагландинів, інтерлейкінів, туморнекротизуючого фактору- α та інших. Таким чином, застосування транексамової кислоти, яка окрім гемостатичної дії володіє ще протизапальною, за рахунок пригнічення утворення цитокінів, слід вважати перспективною ланкою в лікуванні виразкових кровотеч. Мета роботи – оцінити ефективність транексамової кислоти у пацієнтів з гастродуоденальною виразковою кровотечею. Проведено обстеження 191 пацієнта з ГДВК, які перебували на стаціонарному лікуванні у центрі гастродуоденальних кровотеч м. Дніпропетровська у 2010 р. Пацієнти були розподілені на 2 групи в залежності від призначеного гемостатичного засобу. 1 група – 102 пацієнта (53,4%), яким був призначений «Транексам»; 2 група – 89 пацієнтів (46,6%), які одержували гемостатичні засоби різних груп (ϵ -амінокапронова кислота, етамзилат). Ефективність гемостатичної терапії оцінювалась за клініко-ендоскопічними та лабораторними показниками. Усім хворим проведено дослідження показників згортальної системи крові до (1 доба) та після (4 доба) проведеного лікування гемостатичними засобами. Після проведеного лікування у хворих I групи на 4 добу практично всі показники коагулограми коливались у межах норми, на відміну від цього у пацієнтів II групи більшість показників на 4 добу залишались на попередньому рівні. Рецидив кровотечі серед пацієнтів I групи виник у 10 (9,4%), в II групі у 15 (17%) хворих. В результаті проведеного дослідження встановлено, що застосування транексамової кислоти позитивно впливає на стан гемостазу та дозволяє зменшити кількість ранніх рецидивних кровотеч у хворих з ГДВК. Враховуючи патофізіологічні зміни, що виникають під час гострої кровотечі, гемостатична терапія повинна призначатись з урахуванням дійсного стану системи гемостазу, прогнозу рецидиву кровотечі та своєчасної діагностики ДВС-синдрому, а дія гемостатичного засобу має бути направлена на всі ланки багатфакторних коагуляційних та місцевих розладів.

Ключові слова: гастродуоденальні виразкові кровотечі, гемостатична терапія, транексамова кислота.

Лікування гастродуоденальних виразкових кровотеч (ГДВК) вважається однією з актуальних проблем сучасної невідкладної хірургії. Результати лікування залишаються незадовільними та супроводжуються високою летальністю. За даними різних авторів загальна летальність складає 5-11%, післяопераційна 20-35% спостережень [5, 7].

Однією з основних проблем в лікуванні цієї групи пацієнтів залишається ефективний гемостаз та профілактика раннього рецидиву кровотечі, що виникає в 15-38% випадків, збільшує первинну кровотрату, поглиблює порушення гомеостазу та мікроциркуляції, чим зумовлює погіршення умов для будь-якого виду екстреного хірургічного втручання [8]. При виникненні раннього рецидиву кровотечі кількість незадовільних результатів лікування збільшується, а показники загальної летальності складають 15%, післяопераційної – 60% [7]. Майже в 90% осіб ранній рецидив кровотечі виникає протягом найближчих 24-48 годин або перших 5 діб після зупинки первинної кровотечі [3].

Ендоскопічні методи гемостазу та застосування антисекреторних препаратів є «золотим стандартом» не хірургічного гемостазу та суттєвим методом запобігання рецидивної кровотечі. В той же час ендоскопічний гемостаз потребує допоміжного медикаментозного впливу з метою зменшення кількості рецидивних кровотеч.

Як допоміжний елемент протирецидивної терапії, всім хворим призначаються різні гемостатичні засоби, але відомості про доцільність їх призначення досить суперечливі. Незважаючи на те, що в останній час з'явилося багато нових ефективних гемостатичних засобів, не існує загальноприйнятих рекомендацій по їх призначенню на основі дійсного стану системи гемостазу, прогнозу рецидиву кровотечі та своєчасної діагностики ДВС-синдрому [3].

Застосована на протязі багатьох років ϵ -амінокапронова кислота довгочасно була основним гемостатичним засобом в лікуванні шлунково-кишкових кровотеч. Проте наявність ряду побічних ефектів (тошнота, рво-

та, алергічні реакції) та поява нових, більш потужних інгібіторів фібринолізу з'явилися передумовою до їх широкого застосування та дослідження ефективності у хворих з гастродуоденальною виразковою кровотечею [6, 12].

Транексамова кислота перешкоджає фібринолізу без вираженого впливу на систему гемостазу та перевершує ϵ -амінокапронову кислоту, по гемостатичному ефекту, в 30-40 разів [12].

Відомо, що гостра кровотеча спонукає вивільненню вазоактивних медіаторів – гістаміну, простагландинів, інтерлейкінів, туморнекротизуючого фактору- α , а транексамова кислота окрім гемостатичної дії, чинить ще й протизапальну, шляхом пригнічення утворення кінінів (туморнекротизуючого фактору- α , інтерлейкінов-1,2) та інших активних пептидів [2, 9, 10].

Мета роботи – визначити ефективність застосування транексамової кислоти, як протирецидивного засобу, у пацієнтів з гастродуоденальною виразковою кровотечею.

Матеріал та методи

Нами на базі центру лікування гастродуоденальних кровотеч м. Дніпропетровська в 2010 року спостерігалось 402 хворих з гастродуоденальними кровотечами.

В структурі кровотеч переважали виразки шлунку та дванадцятипалої кишки – 60% (241 пацієнт), у 14% (56 пацієнтів) причиною були гострі ерозії та виразки, у 13,3% (54 пацієнта) – синдром Меллорі-Вейсса, у 10,5% (42 пацієнта) – доброякісні та злоякісні новоутворення шлунку та дванадцятипалої кишки, у 0,9% (4 пацієнта) – діафрагмальні кири, у 1,3% (5 пацієнтів) джерело кровотечі не встановлено. Вік хворих коливався від 18 до 89 років.

Всім хворим з виразковою кровотечею проводились інфузійно-трансфузійна терапія згідно ступеню крововтрати [4], противираз-

кова (інгібітори протонної помпи) та гемостатична терапія.

Виключенням стали пацієнти з активною кровотечею, яким було проведено невідкладне оперативне втручання за абсолютними показаннями

(6 хворих); пацієнти з тромбоемболічними явищами (периферійний артеріальний або венозний тромбоз, перенесений на протязі останніх 3 місяців інфаркт міокарду, ТЕЛА) та онкологічними захворюваннями (8 хворих), а також пацієнти з легкою крововтратою без ознак ризику виникнення рецидиву кровотечі (36 хворих).

У пацієнтів з легкою крововтратою факторами ризику виникнення

рецидивної кровотечі ми вважали наступні ознаки:

- вік більш 60 років;
- ознаки гіповолемічного шоку: артеріальна гіпотензія (АТ нижче 100 мм.рт.ст.), ЧСС більше 100 уд/хв або менше 60 уд/хв;
- ендоскопічні ознаки нестабільного гемостазу (Forrest I B, I X, II A);
- супутні хронічні захворювання в стадії субта декомпенсації.

Загальна кількість хворих з виразковою кровотечею, яким були призначені гемостатичні засоби склала 191. В залежності від призначеної гемостатичної терапії пацієнти були поділені на 2 групи:

I група – 102 пацієнта (53,4%) , яким був призначений «Транексам» 10мг/кг в/в 2 рази на добу; II група – 89 пацієнтів (46,6%), які одержували гемостатичні засоби різних груп (ϵ -амінокапронова кислота, етамзилат). Тривалість гемостатичної терапії в обох групах склала 3 ± 2 доби.

В I групі пацієнтів з кровотечею легкого ступеня (дефіцит ОЦК I ст.) спостерігалось 18 (17,6%), середнього (дефіцит ОЦК II-III ст.) – 52 (51%), тяжкого (дефіцит ОЦК IV-V ст.) – 32 (31,4%).

Таблиця 1.

Супутня патологія у хворих з гастродуоденальною виразковою кровотечею

Супутня патологія	I група (102 пацієнта)	II група (89 пацієнтів)
Гіпертонічна хвороба, ІХС	68 (66,6%)	56 (63%)
ХОЗЛ	8 (7,8%)	5 (5,6%)
МКХ, хронічний пієлонефрит	19 (18,6%)	14 (15,7%)

В II групі пацієнтів з кровотечею легкого ступеня (дефіцит ОЦК I ст.) спостерігалось 17 (19,1%), середнього (дефіцит ОЦК II-III ст.) – 52 (58,4%), тяжкого (дефіцит ОЦК IV-V ст.) – 20 (22,5%) [4].

Наявність супутньої патології в обох групах була приблизно однаковою (табл. 1).

Ефективність гемостатичної терапії ми оцінювали за клініко-ендоскопічними (відсутність рецидиву кровотечі, стабільність гемостазу за Forrest-Rosch W., 1986) та лабораторними показниками [7, 11]. Стан системи гемостазу оцінювали шляхом моніторингу коагулограми на 1 добу (до призначення) та 4 добу (після або під час проведення гемостатичної терапії), за наступними показниками:

протромбіновий час (ПЧ) та протромбіновий індекс (ПІ), активований час рекальцифікації (АЧР), автокоагуляційний тест (АКТ), рівень фібриногену, кількість тромбоцитів та час згортання крові [6].

Результати та обговорення

Аналіз даних показав, що значимих відмінностей в особливостях загального стану здоров'я та супутньої патології в обох групах не було, що дозволяє виключити вплив супутньої патології на перебіг захворювання в групах зрівняння.

Зміни показників коагулограми у пацієнтів обох груп відрізнялись в залежності від ступеня кровотрати (табл. 2, 3). Так, у пацієнтів з

Таблиця 2.
Показники коагулограми I групи пацієнтів, яким був призначен «Транексам»

Показники	пацієнти з легкою кровотратою		пацієнти з середньою кровотратою		пацієнти з важкою кровотратою	
	1 доба	4 доба	1 доба	4 доба	1 доба	4 доба
ПІ, %	100±11	90±8	90±10	94±6	74±10	88±10
ПЧ, сек	22±4	17±2	18±4	19±5	24±2	16±4
АЧР, сек	78,2±1,5	80±2,4	70,2±3,2	60,6±1,4	70±2,8	76±1,4
АКТ, %	69,4±3,0	86±2,8	90±2,1	96±3,2	70±4,5	85±5,2
Тромбоцити, Г/л	300±50	280±100	260±70	300±80	160±80	250±80
Фібриноген, г/л	4,6±0,2	3,8±0,4	1,2±1,1	2,4±0,8	1,0±0,8	2,2±1,6
Час згортання, хв.	3-5	5-7	6-8	5-9	10-11,5	8-10

Таблиця 3.
Показники коагулограми II групи пацієнтів

Показники	пацієнти з легкою кровотратою		пацієнти з середньою кровотратою		пацієнти з важкою кровотратою	
	1 доба	4 доба	1 доба	4 доба	1 доба	4 доба
ПІ, %	98±10	97±7	91±9	93±6	73±10	77±9
ПЧ, сек	23±3	19±2	17±5	19±4	23±2	15±4
АЧР, сек	79,2±1,6	80±1,5	70,2±3,2	67,5±1,3	71±2,7	75±1,6
АКТ, %	70,4±2	72±3	89±2,4	90±3,5	72±4,5	83±5,8
Тромбоцити, Г/л	310±50	270±100	240±70	290±80	170±80	245±70
Фібриноген, г/л	4,4±0,5	4±0,5	1,2±1,1	2,6±1,2	1,2±0,6	2,4±1,5
Час згортання, хв.	3-5	5-8	5-8	6-9	9-10,5	7-10

легкою крововтратою (дефіцит ОЦК I ступеня) на 1 добу постгеморагічного періоду спостерігались явища гіперкоагуляції: прискорення часу згортання крові, збільшення ПІ та скорочення ПЧ, які на 4 добу повертались до норми, рівень фібриногену та тромбоцитів значно не змінювався. У пацієнтів з середньою крововтратою (дефіцит ОЦК II-III ступеня) переважали явища нормокоагуляції та гіпокоагуляції. У хворих з тяжкою крововтратою (дефіцит ОЦК IV-V ступеня) спостерігались явища гіпокоагуляції: зменшення тромбоцитів, рівня фібриногену, ПІ, збільшення ПВ та АВР.

Під час проведення контрольної коагулограми помічено позитивний вплив «Транексаму» на згортальну систему, практично всі показники коливались у межах норми. На відміну від цього у пацієнтів II групи більшість показників на 4 добу залишались на попередньому рівні. Рецидив кровотечі серед пацієнтів I групи виник у 10 (9,4%), в II групі у 15 (17%) хворих. Тромбоемболічні ускладнення під час лікування гемостатичними засобами не виявлені.

Таким чином, моніторинг системи гемостазу у хворих з виразковою

кровотечею має важливе значення для призначення ефективної гемостатичної терапії та своєчасної її корекції [6].

Подальші дослідження ефективності транексамової кислоти та вплив її на систему гемостазу є перспективним напрямком в лікуванні

гастроудоденальних виразкових кровотеч.

Висновки

1. Застосування препарату «Транексам» дозволило поліпшити якість лікування хворих з виразковими кровотечами та зменшити кількість ранніх рецидивних кровотеч.

2. Враховуючи патофізіологічні зміни, які виникають при гострій крововтраті, дія гемостатичного засобу має бути направлена на всі ланки багатофакторних коагуляційних та місцевих розладів.

3. Гемостатична терапія при виразкових кровотечах повинна призначатись з урахуванням дійсного стану системи гемостазу, прогнозу рецидиву кровотечі та своєчасної діагностики ДВС-синдрому.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВЕННЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

Я.С. Березницький, Н.Д. Чухриенко, Е.А. Ярошенко, Н.Ф. Витвицкий

Профилактика возникновения раннего рецидива кровотечения у больных с гастроудоденальными язвенными кровотечениями остаётся одним из важных вопросов современной хирургической гастроэнтерологии. Во время острого кровотечения происходит освобождение вазоактивных медиаторов – гистамина, простагландинов, интерлейкинов, туморнекротизирующего фактора- α и других. Таким образом, применение транексамовой кислоты, которая помимо гемостатического действия обладает еще противовоспалительным, за счет угнетения образования цитокинов, следует считать перспективным звеном в лечении язвенных кровотечений. Цель работы – оценить эффективность транексамовой кислоты у пациентов с гастроудоденальным язвенным кровотечением. Проведено обследование 191 пациента с ГДЯК, находившихся на стационарном лечении в центре гастроудоденальных кровотечений г. Днепропетровска в 2010 г. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от назначенного гемостатического средства. 1 группа-102 пациента (53,4%), которым был назначен «Транексам»; 2 группа – 89 пациентов (46,6%), получавших гемостатические средства различных групп (ϵ -аминокапроновая кислота, этамзилат). Эффективность гемостатической терапии оценивалась по клинико-эндоскопическим и лабораторным показателям. Всем больным проведено исследование показателей свертывающей системы крови до (1 сутки) и после (4 сутки) проведенного лечения гемостатическими средствами. После проведенного лечения у больных I группы на 4 сутки практически все показатели коагулограммы колебались в пределах нормы, в отличие от этого у пациентов II группы большинство показателей на 4 сутки оставалось на прежнем уровне. Рецидив кровотечения у пациентов I группы возник у 10 (9,4%), во II группе у 15 (17%) больных. В результате проведенного исследования установлено, что применение транексамовой кислоты положительно влияет на состояние гемостаза и позволяет уменьшить количество ранних рецидивизирующих кровотечений у больных с ГДЯК. Учитывая патологические изменения, возникающие во время острого кровотечения, гемостатическая терапия должна назначаться с учетом действительного состояния системы гемостаза, прогноза рецидива кровотечения и своевременной диагностики ДВС-синдрома, а действие гемостатического средства должна быть направлено на все звенья многофакторных коагуляционных и местных расстройств. **Ключевые слова:** гастроудоденальные язвенные кровотечения, гемостатическая терапия, транексамовая кислота.

FIBRINOLYSIS INHIBITOR IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL ULCER HEMORRHAGE

Y.S. Berezniysky, N.D. Chuhrienko, K.O. Yaroshenko, N.F. Vitvicky

Prevention of early rebleeding in patients with gastroduodenal ulcer bleeding remains one of the important

issues of modern surgical gastroenterology. During acute bleeding occurs liberation of vasoactive mediators – histamine, prostaglandins, interleukins, tumornekrotyzuyuchoho factor- α and another. Thus, the application tranexamic acid that hemostatic action but still has anti-inflammatory, through inhibition of the formation of cytokines, should be considered a promising component in the treatment of ulcer bleeding. The aim – evaluate the effectiveness tranexamic acid in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. The inspection of 191 patients with HDVK who received hospital treatment in the center of gastroduodenal hemorrhage in Dnipropetrovsk in 2010 Patients were divided into 2 groups depending on the intended hemostatic agent. Group 1 – 102 patients (53,4%), which was intended “Tranexsam; 2 group – 89 patients (46,6%) who received hemostatic means of different groups (ϵ -aminokapronovaya acid etamzylat). Hemostatic effectiveness of therapy was evaluated by clinical and endoscopic and laboratory parameters. All patients underwent the study of indicators of blood to zhortalnoyi (1 day) and after (4 day) of the treatment hemostatic means. After the treatment the patients group and 4 days almost all indicators koagulogrammy varied within the normal range, unlike that in group II patients most of the day 4 remained the same. Rebleeding among patients and the group appeared in 10 (9.4%) in group II in 15 (17%) patients. As a result, the study found that use of acid tranexamic positively affects hemostasis and reduces the number of early recurrent bleeding in patients with HDVK. Given the pathophysiological changes that occur during acute bleeding, hemostatic therapy should be appointed on the actual state of homeostasis system, prediction of rebleeding and timely diagnosis of DIC, and the hemostatic effect of product should be directed to all multi-level and local coagulative disorders.

Key words: gastroduodenal ulcer bleeding, hemostatic therapy, tranexamic acid.

ЛІТЕРАТУРА

1. Эффективность эндоскопического гемостаза у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой кровотечением / В.В. Бойко, С.В. Сушков, Д.А. Нетиков [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 1 (15). – С. 99-101.
2. Бойко В.В. Патофізіологічні зміни, що супроводжують загальну крововтрату / В.В. Бойко, С.В. Сушков, О.О. Павлов // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2007. – № 2 (11). – С. 19-20.
3. Гостищев В.К. Значение антисекреторной терапии в лечении острых гастродуоденальных язвенных кровотечений / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев // РМЖ. – 2004. – Т. 12. – № 24.
4. Клігуненко О.М. Гостра крововтрата. Лікування та діагностика / О.М. Клігуненко. – 2002. – № 3. – С. 20-28.
5. Кондратенко П.Г. 20-річний досвід хірургічного лікування гострих виразкових гастродуоденальних кровотеч / П.Г. Кондратенко, Е.Е. Раденко, М.В. Соколов, М.Л. Смирнов // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 1. – С. 118-121
6. Курыгин А.А. Неотложная хирургическая гастроэнтерология / А.А. Курыгин, Ю.М. Стойко, С.Ф. Багненко. – Спб.: Питер, 2001. – 568 с.
7. Фомин П.Д. Профилактика ранних рецидивов кровотечения из кровотока гастродуоденальных язв / П.Д. Фомин, В.И. Никишаев, С.Г. Головин, И.И. Лемко // Хірургія України. – 2004. – № 1 (9). – С. 12-13.
8. Хараберюш В.А. Современные аспекты хирургического лечения больных с острым гастродуоденальным кровотечением язвенной этиологии / В.А. Хараберюш, П.Г. Кондратенко // Арх.клин.эксп.мед. – 1992. – № 1. – С. 80-83.
9. Anuric acute renal failure caused by dextran 40 administrations. / R. Ferraboli, P.S. Malheiro, R.C. Abdulkader [et al.] // Ren.Fail. – 1997. – Vol. 19. – P. 303-306.
10. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion / D.A. Henry, P.A. Carless, A.J. Moxey [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. – Issue 4.
11. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding / C. Villanueva, M. Piqueras, C. Aracil [et al.] // J Hepatol. – 2006. – № 45. – P. 560-567.
12. Walzman M., Bonnar J. Effects of tranexamic acid on the coagulation and fibrinolytic system in pregnancy complicated by placental bleeding / M. Walzman, J. Bonnar // Arch Toxicol Suppl. – Vol. 982, № 5. – P. 214-20.

Стаття надійшла 09.03.2011