

Международные клинические рекомендации по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой большую клиническую и экономическую проблему. Ежегодная заболеваемость данной патологией колеблется от 48 до 160 случаев на 100 тыс. взрослого населения в год, летальность составляет от 10 до 14%.

Таблица. Перечень рекомендаций по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ, которые с 2003 г. не изменились

А. Реанимация, оценка риска и ведение пациентов на раннем этапе госпитализации (до проведения эндоскопии)

A1. Проведение незамедлительной оценки состояния пациента и стартовой надлежащей интенсивной терапии.
A3. У определенной группы пациентов возможно проведение назогастрального зондирования, имеющего важное прогностическое значение

В. Эндоскопическое лечение

B1. Создание протоколов, специфичных для конкретного медицинского учреждения, включая оценку опыта эндоскописта в проведении эндоскопического гемостаза.
B2. Наличие медицинского персонала, который мог бы в срочном порядке ассистировать эндоскописту.
B4. Эндоскопический гемостаз показан пациентам с низкой степенью риска рецидива кровотечения (чистое дно язвы или невыступающий тромбированный сосуд в виде окрашенного пятна на дне язвы).
B7. Наличие признаков высокого риска (активное кровотечение или видимый кровоточащий сосуд в дне язвы) является показанием к эндоскопическому гемостазу.
B9. Ни один из методов термокоагуляции не имеет особых преимуществ перед другими.
B12. В случае рецидива кровотечения рекомендуется повторная попытка эндоскопического гемостаза

С. Фармакотерапия

C1. При острых язвенных кровотечениях не рекомендуется применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (H₂-блокаторов).
C2. При острых язвенных кровотечениях не рекомендуется применение соматостатина и октреотида

Д. Неэндоскопические и нефармакологические подходы к ведению пациентов в условиях стационара

D1. После эндоскопического гемостаза пациенты низкого риска могут принимать пищу уже в 1-е сутки.
D3. При неудаче эндоскопического гемостаза необходима консультация хирурга для решения вопроса об оперативном вмешательстве.

Некоторые данные свидетельствуют о снижении ежегодной частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне неизменных или уменьшенных показателей заболеваемости кровоточащей язвенной болезнью, которая преимущественно связана с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК). Смертность от кровотечений из верхних отделов ЖКТ в Соединенных Штатах Америки с 1998 по 2006 год снизилась на 23%, в Великобритании с 1993 по 2007 год — на 40%, при этом остается неизменной с 1993 по 2003 год в Канаде и Нидерландах.

Данное руководство является пересмотром международных клинических рекомендаций по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ за 2003 г. Под руководством членов организационного комитета была сформирована группа из 34 мультидисциплинарных экспертов из 15 стран мира: специалистов в области ведения пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ, специалистов по доказательной медицине и последипломному медицинскому образованию. Разработка рекомендаций проводилась в соответствии с критериями оценки Международного опросника по экспертизе и аттестации руководств AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation). Рекомендации принимались путем голосования.

В таблице приведен перечень рекомендаций, которые остались неизменными, поскольку, по мнению большинства членов рабочей группы, не требуют пересмотра в настоящее время.

Ниже представлены рекомендации 2009 г., которые были впервые предложены и прошли процедуру пересмотра.

А. Реанимация, оценка риска и ведение пациентов на раннем этапе госпитализации (до проведения эндоскопии)

Рекомендация А2. Для раннего выделения групп с низкой/высокой степенью риска рецидива кровотечения и летальности рекомендовано использование прогностических шкал (оценка 1С: «за» — 97%, доказательство низкого уровня).

Как указано в руководстве 2003 г., пациенты должны быть стратифицированы на группы низкого и высокого риска с использованием прогностических шкал, разработанных на основе клинических, лабораторных и эндоскопических критериев. Раннее выявление больных высокого риска дает возможность обеспечить соответствующие вмешательства, которые минимизируют заболеваемость и смертность.

Клиническими предикторами повышенного риска рецидива кровотечения и летальности являются:

- возраст старше 65 лет;
- шок;
- низкий общий статус здоровья;
- сопутствующие заболевания;
- низкий исходный уровень гемоглобина;
- мелена;
- необходимость трансфузий;
- свежая алая кровь при ректальном исследовании, в рвотных массах или назогастральном аспирате;
- сепсис;
- повышенный уровень мочевины, креатинина или аминотрансфераз в сыворотке крови.

Другие прогностические факторы исходов включают хронический алкоголизм, активное течение онкологических заболеваний, неблагоприятные социально-семейные условия, а также количество баллов I1 и выше по шкале оценки острых и хронических функциональных изменений APACHE II.

Неэндоскопическая оценка степени риска, разработанная Blatchford и соавт., включает определение уровня гемоглобина, мочевины сыворотки крови, частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления; наличие эпизодов потери сознания, мелены, заболевания печени или сердечной недостаточности. Эта шкала позволяет с высокой точностью выявить пациентов с низким риском для клинического вмешательства даже без проведения анализа уровня мочевины или выяснения ситуации с обмороками. Используя шкалу Blatchford, можно определить группу пациентов для амбулаторного лечения, не нуждающихся в раннем проведении эндоскопии.

Эндоскопическими предикторами повышенного риска рецидива кровотечения и летальности являются:

- активное кровотечение (особенно артериальное);
- некровоточащий видимый сосуд или фиксированный ступок;
- размер язвы >2 см;
- локализация язвы — задняя стенка малой кривизны желудка или задняя стенка двенадцатиперстной кишки;
- тип поражения (например, язва, варикозное расширение вен или рак).

Рекомендация А4. Переливание крови должно назначаться пациентам с уровнем гемоглобина ≤70 г/л (оценка 1С: «за» — 100%, доказательство низкого уровня).

Согласно заключению Американского общества анестезиологов выбор в пользу предоперационного переливания крови должен основываться на риске осложнений от неадекватной оксигенации, а не определяться фиксированным уровнем гемоглобина. В случаях когда уровень гемоглобина превышает 100 г/л, трансфузия эритроцитов проводится редко, тогда как при снижении этого показателя ниже 60 г/л ее рекомендуют практически во всех случаях.

В каждом конкретном случае следует взвешивать риск неблагоприятных исходов, связанных с анемией, и побочные эффекты от переливания крови. Международные руководства рекомендуют начинать переливание эритроцитов большинству пациентов в критическом состоянии при уровне гемоглобина менее 70 г/л для достижения целевого уровня 70–90 г/л (при отсутствии тканевой гипоперфузии, ишемической болезни сердца или острой кровопотери).

Поскольку большая часть пациентов с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ — лица пожилого возраста, имеющие сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, они могут плохо переносить анемию. Некоторым больным с кардиологической патологией (в анамнезе — ишемическая болезнь сердца, хирургические вмешательства на периферических сосудах или сердечная недостаточность) требуется переливание крови при уровне гемоглобина от 60 до 100 г/л. Тем не менее проспективное исследование с участием пациентов, перенесших коронарное шунтирование, не показало никаких различий в уровне послеоперационных осложнений и смертности в случае переливания крови при пороговом уровне гемоглобина менее 80 г/л или 90 г/л и ниже.

Рекомендация А5. У пациентов, получающих антикоагулянты, рекомендована коррекция коагулопатии, однако это не должно приводить к отсрочиванию эндоскопического исследования (оценка 2С: «за» — 97%, доказательство низкого уровня).

Рекомендация А6. Стимуляторы перистальтики не должны рутинно назначаться перед проведением эндоскопического исследования с целью повышения его диагностической ценности (оценка 2В: «за» — 82%, доказательство среднего уровня).

Хотя использование стимуляторов перистальтики до проведения эндоскопии может улучшить ее диагностическую ценность у отдельных больных с подозрением

на наличие крови в желудке, такая терапия не оправдана для широкого использования у всех пациентов с клиникой неварикозного кровотечения из верхнего отдела ЖКТ.

Учитывая тот факт, что адекватная визуализация позволяет сделать правильный выбор терапии у большинства пациентов, а также принимая во внимание характеристики больных, отобранных для участия в вышеупомянутых исследованиях, был сделан вывод о неоправданности широкого использования терапии пропульсантами. Однако последняя может быть полезна для пациентов с подозрением на значительное количество крови или наличие тромба в верхнем отделе ЖКТ, а также тех, кто незадолго до поступления в стационар принимал пищу.

Рекомендация А7. Пациенты с острым язвенным кровотечением и низким риском повторного кровотечения, который рассчитан на основе исходных клинических и эндоскопических критериев, могут быть выписаны из стационара сразу же после проведения эндоскопического исследования (оценка 1А: «за» — 97%, доказательство высокого уровня).

Критериями для ранней выписки служат чистое дно язвы или плоские пигментные пятна, гемодинамическая стабильность, отсутствие сопутствующих серьезных заболеваний, легкий доступ пациента к лечебному учреждению, а также соответствующая социально-семейная поддержка в домашних условиях.

Рекомендация А8. Доэндоскопическая терапия ингибитором протонной помпы (ИПП) может назначаться с целью снижения эндоскопического повреждения и уменьшения необходимости в эндоскопическом вмешательстве, однако не должна приводить к отсрочиванию эндоскопии (оценка 1В: «за» — 94%, доказательство среднего уровня).

Не было показано, что терапия ИПП до проведения эндоскопии оказывает какое-либо влияние на риск повторного кровотечения, необходимость в хирургическом вмешательстве или показатели смертности. Однако такое лечение снижает необходимость в проведении эндоскопических вмешательств, является экономически выгодным, а также имеет отличный профиль безопасности, что говорит о целесообразности приема ИПП, особенно пациентами высокого риска.

В. Эндоскопическое лечение

Рекомендация В3. Раннее эндоскопическое исследование (в первые 24 ч) рекомендовано большинству пациентов с острыми кровотечениями из верхних отделов ЖКТ (оценка 1В: «за» — 100%, доказательство среднего уровня).

Понятие «ранняя эндоскопия» подразумевает ее выполнение в срок 2–24 ч с момента поступления в стационар. По данным регистра RUGBE, из 1869 пациентов у 76% было проведено первичное эндоскопическое исследование в первые 24 ч с момента поступления (в среднем 23 ч). Противоположные результаты были получены в исследовании United Kingdom survey, согласно которому из 6750 пациентов

только у 50% провели эндоскопию в первые 24 ч.

Хотя ранняя эндоскопия показана большинству пациентов, может потребоваться задержать или отложить ее проведение у пациентов высокого риска, например с активным острым коронарным синдромом или подозрением на перфорацию. Однако данные свидетельствуют о том, что ранняя эндоскопия является эффективной и безопасной у пациентов всех групп риска.

Нет доказательств в пользу дополнительного преимущества проведения неотложной (в первые 12 ч) эндоскопии перед ранней (в первые 12-24 ч).

Рекомендация В5. При наличии тромба в дне язвы нужно попытаться удалить его при помощи прицельного орошения с последующей соответствующей обработкой повреждения (оценка 2В: «за» — 97%, доказательство среднего уровня).

Рекомендация В6. Значение эндоскопической терапии при язвах с фиксированными тромбами является противоречивым: данный метод может применяться, однако в большинстве случаев вполне достаточно назначения интенсивной монотерапии ИПП (оценка 2В: «за» — 86%, доказательство среднего уровня).

В целом эндоскопическое лечение может быть полезным при наличии фиксированных сгустков, которые не удается устранить с помощью энергичной ирригационной терапии, у больных высокого риска рецидива кровотечения (например, с серьезными сопутствующими заболеваниями), тогда как интенсивной терапии ИПП без эндоскопического лечения может быть достаточно у больных низкого риска (особенно для представителей азиатских этнических групп или Н. pylori-положительных лиц).

Рекомендация В8. Инъекционное введение эпинефрина в качестве монотерапии имеет субоптимальную эффективность и должно использоваться в комбинации с другими методами терапии (оценка 1В: «за» — 100%, доказательство среднего уровня).

Рекомендация В10. Клипирование сосудов, термокоагуляция или инъекционное введение склерозирующих препаратов могут использоваться у пациентов высокого риска как в качестве монотерапии, так и в комбинации с инъекциями эпинефрина (оценка 1А: «за» — 97%, доказательство высокого уровня).

Монотерапия с помощью устройств для термокоагуляции, склерозантов, клипирования, инъекций тромбина или фибринового клея обеспечивает более эффективный эндоскопический гемостаз, чем монотерапия эпинефрином или только фармакотерапия. Клипирование показало преимущество перед инъекционной монотерапией в 4 из 5 метаанализов. Клипирование с инъекционной терапией превосходит инъекционную монотерапию, но не было доказано преимущество данного метода перед использованием только клипирования. Сочетанное применение инъекционного лечения с введением другого вещества, термокоагуляцией или клипированием имеет более высокую эффективность по сравнению с инъекционной монотерапией, но не самостоятельным использованием клипирования или термокоагуляции.

Авторы руководства отмечают, что на сегодняшний день недостаточно доказательств в пользу превосходства или эквивалентности рекомендованных процедур, однако данные подтверждают эффективность термокоагуляции, клипирования и комбинированной терапии.

Рекомендация В11. Рутинное выполнение повторных эндоскопических вмешательств не рекомендовано (оценка 2В: «за» — 91%, доказательство среднего уровня).

Рутинное проведение повторных эндоскопических вмешательств подразумевает их запланированное систематическое выполнение через 16-24 ч после первичной эндоскопии у больных с признаками активного кровотечения или некровотокащего видимого сосуда в дне язвы.

Большинство опубликованных результатов недавно проведенных исследований (только в одном из них была контрольная группа пациентов, получавших высокие дозы внутривенных ИПП) не показали никаких преимуществ повторной эндоскопии. В настоящее время во многих системах здравоохранения действующим стандартом является назначение высоких доз внутривенных ИПП. Это говорит о том, что повторная эндоскопия не может обеспечить дополнительные преимущества от использования ИПП.

С. Фармакотерапия

Рекомендация С3. Внутривенный болюс с последующей постоянной инфузией ИПП после успешно проведенного эндоскопического гемостаза позволяет предотвратить рецидив кровотечения и снизить летальность пациентов высокого риска (оценка 1А: «за» — 94%, доказательство высокого уровня).

Обновленный Кокрановский обзор, который включил данные 5792 пациентов, показал, что терапия ИПП с эндоскопической терапией или без нее снижает риск повторных кровотечений (ОР 0,45; ДИ 0,36-0,57) и частоту хирургических вмешательств (ОР 0,56; ДИ 0,45-0,70), но не смертность (ОР 0,90; ДИ 0,67-1,19) по сравнению с плацебо или терапией Н₂-блокаторами. Терапия ИПП снижала смертность среди пациентов с активным кровотечением или некровотокащим видимым сосудом в дне язвы, что было показано в исследовании, проведенном в Азии. Дальнейший анализ показал, что назначение высоких доз внутривенных ИПП (80 мг болюсно плюс 8 мг/ч продолжительной инфузии) после эндоскопического гемостаза пациентам с активным кровотечением или некровотокащим видимым сосудом позволяет снизить риск повторного кровотечения (ОР 0,43; ДИ 0,27-0,67), хирургического вмешательства (ОР 0,60; ДИ 0,37-0,96) и смерти (ОР 0,57; ДИ 0,34-0,96). Более низкие дозы ИПП как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении приводят к снижению риска повторного кровотечения, однако не оказывают влияния на смертность.

Существуют доказательства эффективности высоких доз внутривенной терапии ИПП после успешного эндоскопического гемостаза, но невозможно сделать подобный вывод относительно эффективности более низких доз внутривенных ИПП либо высоких доз пероральной терапии ИПП. Таким образом, у пациентов с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ, которым успешно проведен эндоскопический гемостаз, назначение высоких доз внутривенных ИПП в течение 3 дней является эффективным и экономически целесообразным.

Рекомендация С4. После выписки пациентам рекомендована пероральная терапия однократными суточными дозами ИПП, длительность которой зависит от этиологии заболевания (оценка 1С: «за» — 94%, доказательство низкого уровня).

Учитывая то, что эпизоды повторного кровотечения могут возникать спустя 3 дня после проведения эндоскопии, в большинстве рандомизированных клинических исследований, которые оценивали роль постэндоскопической терапии ИПП, пациентам назначали пероральную терапию ИПП 1 р/сут с началом через 72 ч после эндоскопического гемостаза. Вне острых ситуаций однократный прием в течение 24 ч пероральных ИПП продемонстрировал эффективность в заживлении язвы у пациентов с пептической язвой желудка. Следует также отметить, что на сегодняшний день недостаточно данных, позволяющих

рекомендовать двукратный прием ИПП в течение суток в качестве поддерживающей терапии.

Д. Неэндоскопические и нефармакологические подходы к ведению пациентов в условиях стационара

Рекомендация D2. Большинство пациентов высокого риска, которым провели эндоскопический гемостаз, должны находиться в стационаре как минимум в течение последующих 72 ч (оценка 1С: «за» — 100%, доказательство низкого уровня).

Исследования показали, что в течение 72 ч после проведения эндоскопической терапии язвенное повреждение даже наиболее высокого риска переходит в категорию низкого. Во многих недавно проведенных исследованиях обнаружено, что среди пациентов, имеющих рецидив кровотечения в течение 30 дней после эндоскопического гемостаза и терапии высокими дозами ИПП, в 60-76% случаев кровотечение возникло в первые 72 ч. Поэтому пациенты с высоким риском рецидива, который, в частности, рассчитан на основании эндоскопических критериев, должны находиться в стационаре как минимум в течение 72 ч.

Рекомендация D4. При неудаче эндоскопического гемостаза в качестве альтернативы хирургическому вмешательству может быть рассмотрен вариант проведения чрескожной эмболизации кровеносных сосудов (оценка 2С: «за» — 100%, доказательство низкого уровня).

В целом у пациентов, которые имеют рецидив кровотечения после начального успешного проведенного эндоскопического гемостаза, вторая попытка эндоскопической терапии остается предпочтительной стратегией, однако при стойких или рецидивирующих кровотечениях, не поддающихся эндоскопической терапии, чрескожная эмболизация может рассматриваться как альтернатива оперативному вмешательству.

Рекомендация D5: Все пациенты с кровотечениями пептическими язвами должны быть обследованы на наличие Н. pylori и в случае положительного результата получить эрадикационную терапию с последующим подтверждением эрадикации (оценка 1А: «за» — 94%, доказательство высокого уровня).

Рекомендация D6: При получении негативных результатов диагностических тестов на наличие Н. pylori при остром кровотечении данное исследование необходимо повторить после купирования острого периода кровотечения (оценка 1В: «за» — 94%, доказательство среднего уровня).

Как было указано в рекомендациях предыдущего консенсуса, больные с неварикозным кровотечением из верхних отделов ЖКТ должны быть обследованы на наличие Н. pylori и при получении положительных результатов анализов получить эрадикационную терапию. Метаанализ исследований показал, что эрадикационная терапия является значительно более эффективной, чем монотерапия ИПП, в отношении предотвращения рецидива кровотечения при пептической язвенной болезни.

При остром кровотечении анализы на наличие Н. pylori часто могут быть ложноотрицательными. Поэтому при отрицательном результате тестов, проведенных в остром периоде, исследование необходимо повторить в течение дальнейшего наблюдения.

Е. Ведение пациентов после выписки из стационара, терапия АСК и НПВП

Рекомендация Е1. Пациентам с язвенным кровотечением в анамнезе, которые нуждаются в приеме НПВП, следует помнить, что терапия традиционными НПВП в комбинации с ИПП или монотерапия ингибиторами ЦОГ-2 является клинически значимым фактором риска повторного

язвенного кровотечения (оценка 1В: «за» — 97%, доказательство среднего уровня).

Рекомендация Е2. У пациентов с язвенным кровотечением в анамнезе, которые нуждаются в приеме НПВП, комбинация ИПП и ингибиторов ЦОГ-2 сопровождается более низким риском повторного кровотечения по сравнению с монотерапией ингибиторами ЦОГ-2 (оценка 1В: «за» — 94%, доказательство среднего уровня).

Два небольших рандомизированных клинических исследования, проведенные в Азии, не показали существенных различий в частоте рецидивов кровотечения или осложнений язвы (около 4-6%) через 6 мес терапии ингибиторами ЦОГ-2 по сравнению с терапией только традиционными НПВП плюс ИПП. Результаты популяционных исследований также поддерживают добавление ИПП к традиционной НПВП-терапии или назначение ингибиторов ЦОГ-2 с целью снижения риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ; однако в этих работах было показано, что комбинация ингибитора ЦОГ-2 с ИПП приводит к наиболее выраженному снижению вышеуказанного риска. Кроме того, в одном рандомизированном клиническом исследовании было отмечено, что ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП позволяют достоверно сократить частоту возникновения повторного неварикозного кровотечения их верхних отделов ЖКТ (0%) в течение 1 года по сравнению с монотерапией ингибиторами ЦОГ-2 (8,9%).

Рекомендация Е3. У пациентов с острым язвенным кровотечением, которые принимали низкие дозы АСК, терапия этим препаратом должна возобновляться, как только риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы превысит риск возникновения кровотечения (оценка 1В: «за» — 100%, доказательство среднего уровня).

Пациентам с неварикозным кровотечением из верхних отделов ЖКТ, которые получают низкие дозы АСК, частую рекомендацию прекратить терапию АСК до заживления язвы. Тем не менее у больных, нуждающихся в кардиопротекторной терапии АСК, длительное прекращение приема данного препарата увеличивает риск тромбообразования. Метаанализ данных показал, что несоблюдение режима терапии АСК или ее прекращение связано с 3-кратным повышением риска основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Профилактическое действие низких доз АСК после отмены препарата, как правило, длится от 7 до 10 дней.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (АНА), решение о прекращении терапии АСК при возникновении острой кровоточащей язвы должно приниматься в индивидуальном порядке с учетом рисков со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

Рекомендация Е4. В отношении пациентов с язвенным кровотечением в анамнезе, которые нуждаются в кардиоваскулярной профилактике, следует помнить, что монотерапия клопидогреем сопровождается более высоким риском повторного кровотечения по сравнению с комбинацией АСК и ИПП (оценка 1В: «за» — 100%, доказательство среднего уровня).

Несмотря на то что клопидогрель считается относительно безопасным с точки зрения побочных эффектов со стороны ЖКТ, результаты исследований показывают, что даже монотерапия данным препаратом связана с высоким риском рецидива кровотечения (9-14%).

Руководство представлено в сокращенном виде. Полную версию руководства, опубликованную в журнале *Annals of Internal Medicine*, можно получить по адресу: <http://www.annals.org/content/152/2/101.full?aimhp#ref-218>

Перевела с англ. **Ольга Татаренко**

