



О.Я. Бабак

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой
АМН Украины», Харьков

Повышение эффективности лечения пептических язв

Ключевые слова

Пептическая язва, эрадикация, регенерация, «Де-Нол».

Лечение пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки продолжает оставаться не совсем простой задачей в связи с частотой их возникновения и довольно высоким риском развития осложнений.

Главной целью лечения пептических язв является быстрое устранение клинических симптомов болезни, условий для их рецидивирования и риска развития осложнений.

Исходя из цели лечения, важно не только понимать главную терапевтическую стратегию, которая напрямую связана с патогенетическими механизмами язвообразования, а и ее эффективную реализацию.

В соответствии с современными представлениями, основной механизм деструктивного поражения слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки заключается в нарушении равновесия между агрессивными и защитными ее свойствами.

Среди основных факторов агрессии выделяют эндогенные (соляная кислота желудочного сока, пепсин, желчные кислоты) и экзогенные (бактерии *H. pylori*, медикаменты — нестероидные противовоспалительные препараты, стероиды и др.).

К факторам защиты относят: нормальную секрецию слизи, гидрокарбонатов, простагландинов и образование азота оксида; физиологические гидрофобность поверхностного эпителия и клеточное обновление СО, а также ее неизменный кровоток. Реализация патогенетического механизма язвообразования реализуется за счет: снижения трансмембранного потенциала поверхностного эпителия и обратной диффузии водородных ионов в СО; усиления синтеза провоспалительных субстанций в СО; активизации про-

цессов перекисного окисления липидов и тканевых фосфолипаз; снижения секреции пристеночной слизи гидрокарбонатов; блокады продукции тканевых противовоспалительных цитокинов, простагландинов и АТФ; нарушений кровотока и сосудистой проницаемости СО [1, 3].

Эти процессы ведут к повреждению поверхностного эпителия, разрушению подэпителиального пространства и проникновению в мышечный слой СО. При воздействии нескольких факторов агрессии вышеперечисленные патологические процессы суммируются, что может обуславливать тяжесть течения заболевания и его исходы.

Именно поэтому принципиально важными в лечении пептических язв являются две задачи. Первая — устранение этиологических факторов, а вторая — восстановление защитных свойств СО, что, собственно, обеспечивает ее нормальную регенерацию.

В соответствии с международными и национальными рекомендациями, для устранения симптомов изъязвлений СО желудка и двенадцатиперстной кишки необходимо воздействие на главный этиологический фактор — кислотно-пептический. Наиболее оптимальными средствами для стойкого и управляемого ингибирования кислотной продукции признаны ингибиторы протонной помпы (ИПП) — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол. Именно благодаря угнетению секреции соляной кислоты создаются оптимальные условия для устранения агрессивного, разрушающего воздействия соляной кислоты желудочного сока в отношении СО [8, 9].

Благодаря высоким значениям рН под действием ИПП не происходит раздражения ре-

цепторов, вследствие чего основные симптомы язв — болевой и диспепсический — нивелируются в кратчайшие сроки, в среднем — за 2—3 сут. Вместе с тем понятно, что купирование клинических проявлений совсем не означает, что язва зажила, поскольку для ее регенерации необходим довольно продолжительный период времени — от 4 до 6 нед. Кроме того, даже зажившая язва абсолютно не гарантирует излечения. Без устранения влияния этиологических факторов у подавляющего большинства больных язвы склонны к рецидивированию. Появление бактерий *H. pylori* у больного даже через год после лечения следует расценивать как рецидив инфекции (а не реинфекцию — повторное инфицирование). Чаще язва образуется в рубце на месте зажившей (где понижена сопротивляемость патогенным факторам — *locus minoris resistencie*). С этой точки зрения, качество восстановления морфологической структуры пораженной СО рассматривают как наиболее важный и значимый показатель возможных рецидивов язвообразования [1].

Если язвы вызваны приемом медикаментов, то их отмена и назначение стандартных доз ИПП (в отдельных случаях — прием данных препаратов под прикрытием ИПП) в большинстве случаев способствуют регенерации СО. Для восстановления защитных свойств СО, более быстрой ее регенерации и качественного восстановления структуры рекомендуют цитопротекцию [3].

При *H. pylori*-ассоциированных язвах, согласно Маастрихтскому консенсусу 3 — 2005, необходимо уничтожение *H. pylori*, то есть эрадикационная терапия [7, 12]. Именно эффективная эрадикация не только обеспечивает благоприятный прогноз болезни, относительно быстрое заживление язвенных дефектов, но и позволяет существенно сократить частоту или избежать рецидивов. Для улучшения репаративных процессов и формирования «качественного» рубца, также необходима цитопротекция.

Для уничтожения *H. pylori* рекомендуют стандартные и альтернативные схемы. Стандартная схема тройной терапии (ИПП в стандартной дозе + амоксициллин по 1000 мг + кларитромицин по 500 мг 2 раза в 1 сут в течение 7 сут) в последние годы стала значительно менее эффективной (ниже 80 %) и в ряде случаев даже при первом использовании не приводит к эрадикации *H. pylori*. Это послужило причиной пересмотра Международных европейских рекомендаций, Американских рекомендаций.

Это связано с возникновением устойчивости бактерий к кларитромицину. Поэтому международные эксперты предложили применять в ка-

честве первой линии лечения квадротерапию (ИПП в стандартной дозе + препарат висмута по 240 мг + метронидазол по 500 мг 2 раза в 1 сут + тетрациклин по 250 мг 4 раза в 1 сут в течение 7—10 сут), ранее рассматриваемую как резервную. Эрадикация при такой схеме может достигать 98 %. Причем метронидазол можно заменить фуразолидоном (по 100—200 мг 2 раза в 1 сут).

В качестве альтернативных схем, если неэффективна тройная или квадротерапия, рекомендуют: повышение доз препаратов (амоксицилина до 0,75 мг 4 раза в 1 сут в комбинации с двойной дозой ИПП 2 раза в 1 сут на протяжении 14 сут); в комбинации с ИПП и амоксицилином использование других антибиотиков (рифабутина по 300 мг в 1 сут или левофлоксацина по 500 мг в 1 сут). Более перспективной для практической медицины рассматривают и так называемую последовательную схему эрадикации. Она предполагает назначение вначале ИПП и амоксициллина по 1000 мг 2 раза в 1 сут в течение 5 сут с добавлением к ИПП кларитромицина (по 500 мг 2 раза в 1 сут) и тинидазола (по 1000 мг в 1 сут) еще на 5 сут. По данным нескольких многоцентровых исследований, такая «последовательная» терапия показала более высокую эффективность по сравнению со стандартной тройной схемой [5, 7].

Однако альтернативные схемы с использованием высоких доз препаратов, других антибиотиков и более продолжительного лечения чреваты повышением частоты побочных эффектов и значительного удорожания лечения. Это ухудшает приверженность больных к лечению и ведет зачастую к отказу от него.

В связи с этим представляется целесообразным более широкое использование препаратов висмута в качестве основы эрадикационных схем.

Исследования показали, что висмута субцитрат коллоидный («Де-Нол») может быть не только компонентом квадротерапии, а и основой эффективных, доступных и безопасных схем тройной терапии [4]. Так, комбинация «Де-Нола» (по 240 мг 2 раза в 1 сут) с кларитромицином по 500 мг 2 раза в 1 сут и «Флемоксином Соллютабom» (по 1000 мг 2 раза в 1 сут) длительностью 7 сут приводила к эрадикации *H. pylori* в 93 % случаев. Сочетание «Де-Нола» (по 240 мг 2 раза в 1 сут) с «Флемоксином Соллютабom» (по 500 мг 2 раза в 1 сут) и фуразолидоном (по 100 мг 4 раза в 1 сут) сроком 14 сут позволяет добиться эрадикации в 86 % случаев. Схема «Де-Нол» (по 240 мг 2 раза в 1 сут), фуразолидон (по 200 мг 2 раза в 1 сут) и тетрациклин (по 750 мг 2 раза в 1 сут) в течение 7 сут дает возможность в 90 % случаев

уничтожить *H. pylori*. «Де-Нол» (по 240 мг 2 раза в 1 сут) с ИПП (омепразолом по 40 мг 2 раза в 1 сут) и кларитромицином (по 500 мг 2 раза в 1 сут) длительностью 7 сут в 83 % случаев приводит к эрадикации *H. pylori*. Эти четыре варианта тройной терапии на основе висмута субцитрата коллоидного — «Де-Нола» — позволяют подобрать наиболее оптимальный для каждого конкретного случая вариант с учетом индивидуальных особенностей пациента и личного опыта врача.

Как показали два крупных исследования, проведенные в России, «Де-Нол» оказывал эффективное воздействие при острых и хронических эрозиях и НПВП-гастропатиях. Схема, включающая ИПП в стандартной дозе в сочетании с «Де-Нолом», способствовала заживлению дефектов СО в среднем за 4 нед [4].

Антибактериальный эффект «Де-Нола» заключается в его прямом бактерицидном в отношении *H. pylori* и опосредованном (подавление адгезии к желудочному эпителию, подвижности, угнетение роста бактерий) действии. Важными свойствами «Де-Нола» в сочетании с другими антибактериальными препаратами — кларитромицином, метронидазолом, тетрациклином, фуразолидоном — являются отсутствие выработки устойчивости к нему у *H. pylori* и его синергизм (потенцированный эффект).

Именно этим можно объяснить такой высокий процент эрадикации при использовании схем с «Де-Нолом».

Важно отметить, что, кроме антибактериального эффекта, «Де-Нол» обладает выраженным цитопротективным свойством в отношении СО желудка и двенадцатиперстной кишки. Под цитопротекцией понимают комплексное действие ряда факторов — простагландинов, эпидермального фактора роста, трансформирующего фактора роста α , азота оксида, которые обеспечивают активизацию синтеза гликопротеинов желудочной слизи, повышение гидрофобности и резистентности эпителия СО. Все эти процессы направлены на регенерацию целостности СО при ее эрозивных и язвенных дефектах любой этиологии [4].

Среди других цитопротекторов (сукральфата, мизопростола, пентоксифиллина) «Де-Нол» отличается универсальностью механизма цитопротекции. Так, он повышает синтез простагландинов, обладает антиоксидантным эффектом, снижает содержание провоспалительных цитокинов и активность пепсина, частично связывает желчные кислоты, связывается с белками в зоне воспаления и некроза, повышает синтез слизи и гидрокарбонатов, улучшает микроциркуляцию в СО, повышает содержание эпидермального фак-

тора роста, ингибирует NO-синтазу и адгезию бактерий. Сукральфат — это препарат алюминия, обладающий обволакивающим действием. Он способен только обволакивать, причем не локально, в зоне язвы, а и всю слизистую оболочку, что не всегда хорошо для пищеварения и сопутствующих заболеваний. Гастроцитопротективное действие сукральфата выражено значительно слабее, чем у «Де-Нола» [10, 11].

Также существенным преимуществом «Де-Нола» является то, что он обладает прямым антихеликобактерным эффектом. Мизопростол только повышает синтез простагландинов и улучшает микроциркуляцию, а пентоксифиллин наряду с улучшением микроциркуляции снижает содержание провоспалительных цитокинов [8].

Поэтому «Де-Нол» можно рассматривать в качестве препарата выбора не только для эрадикации, а и как мощный универсальный цитопротектор. О цитопротективных свойствах «Де-Нола» свидетельствуют результаты исследований, которые демонстрируют более качественную регенерацию дефектов СО и формирование белого рубца [1].

Кроме того, важно отметить, что благодаря низкой биодоступности «Де-Нола» (в течение 1 мес приема его концентрация в крови составляет 50 мкг/л, а в желудочном соке — 100 мг/л) побочные эффекты встречаются редко и связаны в основном с индивидуальной чувствительностью к солям висмута [6].

Важным моментом любого лечения является не только его эффективность и безопасность, а и доступность. Фармакоэкономический анализ показал преимущество схем на основе «Де-Нола». Наибольшей клинико-экономической эффективностью, по результатам экономической экспертизы, признана схема «Де-Нол» + фуразолидон + амоксициллин [2].

В отделении гастроэнтерологии Института терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины апробирована схема последовательной терапии на основе «Де-Нола» у 31 пациента с пептическими язвами двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *H. pylori*. Схема лечения включала оригинальный препарат рабепразола — «Парие» — по 20 мг 2 раза в 1 сут в сочетании с «Флемоксином Солютабом» по 1000 мг 2 раза в 1 сут в течение 5 сут, затем — «Парие» в той же дозировке в сочетании с кларитромицином по 500 мг 2 раза в 1 сут и «Де-Нолом» по 240 мг 2 раза в 1 сут еще 5 сут. Затем пациенты продолжали принимать «Парие» по 10 мг 2 раза в 1 сут еще 4 нед. Ежедневно регистрировали характер, интенсивность и частоту клинических проявлений заболевания. Частоту заживления язв оценивали при повторной

эндоскопии через 1 нед после окончания приема ИПП (7-я неделя от начала лечения). Эффективность эрадикации оценивали путем проведения стул-теста. Кроме того, учитывали частоту и характер побочных эффектов. Исследование проводили в сравнении с результатами репрезентативной по количеству (32 больные) и тяжести течения заболевания группой больных с пептическими язвами двенадцатиперстной кишки, получавших стандартную тройную эрадикационную терапию («Парияет», «Флемоксин Соллютаб», кларитромицин) длительностью 10 сут, затем («Парияет» по 10 мг 2 раза в 1 сут) в течение 4 нед.

Анализ результатов показал, что интенсивность и частота клинических проявлений заболевания (абдоминально-болевого и диспепсического синдромов) значительно уменьшались к 3-м суткам от начала лечения в обеих группах (достоверных различий не было). Частота заживления язв в основной группе составила 90,3 % и 90,6 % — в группе сравнения, что также не имело достоверных различий. Частота эрадикации была достоверно выше в основной группе, получавшей последовательную терапию с включением «Де-Нола», и составила 96,8 %, тогда как в группе сравнения — только 72 %. Обращала внимание частота побочных эффек-

тов, которая наблюдалась в группе больных, получавших стандартную терапию: дискомфорт в надчревной области и метеоризм отмечались в 2 раза чаще, чем при последовательной терапии. Поэтому последовательная терапия наряду с более высокой эрадикационной эффективностью вызывала реже побочные эффекты. Результаты нашего исследования еще раз убеждают в целесообразности использования такой схемы в практической работе.

Таким образом, повышение эффективности лечения пептических язв возможно путем применения доступных и безопасных схем лечения с включением висмута субцитрата коллоидного — «Де-Нола».

При использовании «Де-Нола» достигается более высокая эрадикация *H. pylori* благодаря отсутствию резистентности у бактерий к препарату и его синергизму с другими антибактериальными средствами, входящими в схему лечения.

Выраженный универсальный цитопротективный эффект обеспечивает быструю и качественную регенерацию язвенных дефектов СО любой этиологии.

Схемы на основе «Де-Нола» редко вызывают побочные эффекты, что связано с его низкой биодоступностью.

Список литературы

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология. Роль методов патогенетической терапии // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2006.— № 5.
2. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С. Фармакоэкономика применения висмута трикалия дицитрата при язвенной болезни // Тер. арх.— 2007.— № 2, Т. 79.
3. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 3.— С. 12—16.
4. Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г. Висмута трикалия дицитрат в схемах лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2005.— № 1.— С. 71—75.
5. Лапина Т. Выбор схемы эрадикационной терапии при *Helicobacter pylori* в случае необходимости повторного лечения // Врач.— 2008.— № 4.— С. 64—67.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Препараты висмута в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. мед.— 2008.— № 9.
7. Шептулин А.А., Киприанис В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» (По материалам Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Монреале и Европейской недели гастроэнтерологов в Копенгагене) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 2.— С. 88—91.
8. Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2006.— № 2.
9. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии // Фарматека.— 2008.— № 13.
10. Brzozowski T., Drozdowicz D. Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralfate. Role of endogenous prostaglandins // Gut.— 1987.— 28 (2).— P. 201—205.
11. Hall D.W., van den Hoven W.E. Gastric mucosa protection and prostaglandin E2 generation in rats by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.— 1987.— 286 (2).— P. 308—319.
12. Malfertheiner P. Maastricht guidelines: an evolving concept // Maastricht-3 Guidelines for *Helicobacter pylori* infection.— 13 United European Gastroenterology Week.— Copenhagen, 2005.

О.Я. Бабак

Підвищення ефективності лікування пептичних виразок

На підставі даних проведених досліджень і власного досвіду показано можливість підвищення ефективності лікування пептичних виразок. Використання схем лікування з включенням вісмуту субцитрату колоїдного — «Де-Нолу» — дає змогу збільшити ефективність ерадикації, поліпшити репарацію слизової оболонки, знизити кількість й вираженість побічних ефектів.

О.Ya. Babak

Improvement of efficacy of peptic ulcers treatment

The possibilities of the efficacy improvement for the treatment of peptic ulcers treatment has been shown based on the results of the carried out trials and own experience. The use of treatment schemes including bismuth tri-potassium bi-citrate – De-Nol – allows increasing eradication effectiveness and improving mucosa regeneration, and lowers the number and intensity of adverse events.

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України»
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2-а
Тел. (057) 370-20-24. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 10 серпня 2009 р.