



Н.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк, Д.В. Токарь

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Современные подходы к лечению больных язвенной болезнью

Ключевые слова

Язвенная болезнь, эрадикация, лечение, рабепразол.

Проблема лечения кислотозависимых заболеваний, к которым относится пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, сохраняет актуальность. Патогенез язвенной болезни сводится к нарушению равновесия между факторами кислотного-пептической агрессии желудочного содержимого и защитными факторами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Важную роль в ослаблении защитных свойств слизистой оболочки гастродуоденальной зоны играет инфицирование *H. pylori* [13, 15]. Доказана этиологическая роль этого микроорганизма в 95 % случаев дуоденальных язв, 90 % случаев нелекарственных язв желудка и 60–70 % случаев рака желудка [8]. Реакция макроорганизма на колонизацию *H. pylori* зависит от иммунитета, состава слизи в желудке и двенадцатиперстной кишке, а также от вирулентности штамма *H. pylori*, то есть способности продуцировать вакуолизирующий токсин (VacA) и цитотоксин-ассоциированный протеин (CagA), которые вызывают быструю деструкцию эпителиальных клеток с разрушением субэпителиальных тканей и внеклеточного матрикса [5].

После установления важной роли микробного фактора в развитии ряда заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки Европейская рабочая группа по изучению *H. pylori* приняла рекомендации по диагностике и лечению больных с *H. pylori*-ассоциированной патологией. Такие рекомендации получили название «Консенсус Маастрихт-1» (1996), «Консенсус Маастрихт-2» (2000) и «Консенсус Маастрихт-3» (2005) [16, 18].

Эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни приводит к снижению уровня базального и стимулированного гастрина в сыворотке крови,

уменьшению содержания свободных радикалов в слизистой оболочке желудка, выраженности воспалительных изменений. Доказано, что успешная эрадикация *H. pylori* способствует активизации регенераторного процесса и рубцеванию язвенного дефекта, уменьшает вероятность развития последующих рецидивов и осложнений. Основные требования к антихеликобактерной терапии:

- уровень эрадикации должен быть не менее 80 %;
- схема не должна вызывать вынужденной отмены лечения вследствие побочных эффектов (допустимо до 5 % случаев);
- схема должна быть эффективной при продолжительности курса не более 7–14 сут.

Выбор режима антихеликобактерной терапии должен основываться не только на эффективности эрадикации, но и на безопасности, переносимости и доступной стоимости такого лечения. Согласно общепринятым положениям, оптимальная терапия *H. pylori*-позитивных больных возможна только при сочетании нескольких лекарственных препаратов. В соответствии с Маастрихтским консенсусом-3 (2005), рекомендуемой терапией первой линии остается: ингибитор протонной помпы + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол, если первичная резистентность в отношении кларитромицина составляет в регионе менее 15–20 %. Было установлено преимущество терапии курсом 14 сут по сравнению с 7 сут в отношении сроков эффективного лечения, однако отмечено, что 14-суточный курс эрадикационной терапии нерентабелен для большинства стран. Интересно, что, согласно рекомендациям, принятым в США и одобренным FDA, при включении в эрадикационные

схемы рабепразола допускається скорочення тривалості ерадикації до 7 сут [21].

Поскольку наряду с эрадикацией *H. pylori* очень важная роль принадлежит снижению агрессивного воздействия повышенной кислотности желудочного сока, обязательным компонентом всех схем лечения при язвенной болезни и ГЭРБ является включение антисекреторных препаратов. С этой целью широко используют ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые значительно эффективнее блокаторов H_2 -рецепторов гистамина благодаря блокированию финальной фазы секреции водородных ионов независимо от вида стимуляции рецепторного аппарата париетальной клетки. Высокая терапевтическая эффективность ИПП обусловлена их способностью блокировать суточную продукцию соляной кислоты на 80–90 % [1, 3, 4, 14].

ИПП обладают синергизмом с антибактериальными препаратами, поскольку активность многих антибиотиков снижается при кислых значениях рН, а при уменьшении объема секрета повышается концентрация антибактериальных препаратов в желудочном соке. При снижении кислотности желудочного сока тормозится активность протеолитических ферментов и снижается деградация антител к *H. pylori*, секретируемых на поверхности слизистой оболочки желудка, удлиняется период полужизни этих антител и повышается их концентрация. Существуют также данные о непосредственном антихеликобактерном эффекте ИПП за счет угнетения уреазы бактерии и одной из ее АТФаз [4, 19].

Все ИПП являются производными бензимидазола. В канальцах париетальных клеток они превращаются в тетрациклический сульфенамид, связываются с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию H^+/K^+ -АТФазы — ключевого фермента, обеспечивающего секрецию соляной кислоты.

Гастроэнтерологи используют следующие ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, тенатопразол. Различия в строении этих препаратов определяют их фармакокинетические и фармакодинамические отличия. Неодинаковая скорость превращения отдельных ИПП из неактивной формы в активную (сульфенамидную) обеспечивает различную скорость наступления антисекреторного эффекта. Наиболее быстро превращается в активную форму и, следовательно, наиболее быстро ингибирует секрецию соляной кислоты рабепразол. При этом по скорости наступления эффекта препараты распределяются следующим образом: рабепразол > омепразол = лансопразол > пантопразол [10]. Если при рН < 3 все ИПП ак-

тивируются достаточно быстро, то при повышении рН наиболее высокая активность сохраняется у рабепразола. Ряд сравнительных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований в отношении рабепразола, омепразола, лансопразола, пантопразола и эзомепразола подтвердили более выраженную активность рабепразола [3, 11, 20]. Сравнение степени увеличения внутрижелудочного рН после приема однократной дозы этих препаратов показало, что рабепразол в дозе 20 мг приводит к достоверно более высокому рН в течение первых суток. Прием уже первой его дозы обеспечивает 88 % от возможного подавления кислотной секреции. Препарат в более выраженной степени угнетает общую кислотность по сравнению с омепразолом как в течение суток, так и в периоды, связанные с приемом пищи [6, 12]. Важным является также тот факт, что на фоне приема рабепразола значительно снижается «ночной прорыв» кислотности [7, 11].

Метаболизм большинства ИПП осуществляется главным образом в печени при участии СУР 2С19 и СУР 3А4, изоферментов цитохрома Р450. Исключение составляет рабепразол, основной метаболический путь превращения которого — образование тиоэфира через неэнзиматическое превращение без участия изоферментов цитохрома Р450, что обеспечивает возможность и безопасность одновременного назначения рабепразола с препаратами, метаболизирующимися этой системой (теофиллин, диазепам, карбамазепин, дигоксин, нифедипин, фенитоин, варфарин и др.) и снижает риск лекарственного взаимодействия [2, 9, 17]. Биодоступность рабепразола составляет около 52 % и не меняется при повторном приеме препарата, в отличие от некоторых других ИПП, что обеспечивает предсказуемость его антисекреторного эффекта. Продолжительный прием рабепразола не вызывает гиперплазии энтерохромаффинных клеток, метаплазии и дисплазии желудочного эпителия.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения зарегистрированного в Украине генерического препарата рабепразола «Барол» компании «Мега Лайфсайенсиз Пти Лтд» для лечения язвенной болезни с локализацией пептической язвы в луковице двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, в стадию обострения.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 32 пациента (17 мужчин и 15 женщин) с длительностью заболевания от 2 до 7 лет, лечившихся в клинике кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндо-

скопии НМАПО им. П.Л. Шупика. Возраст пациентов составлял от 21 до 47 лет. В исследование включали больных язвенной болезнью, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией, с локализацией пептической язвы в двенадцатиперстной кишке. Всем им до начала лечения и после его завершения проведены общеклинические исследования, фиброгастроуденоскопию, интрагастральную рН-метрию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, анализ кала на скрытую кровь.

Для выявления *H. pylori* осуществлялся двойной контроль с помощью быстрого уреазного теста и «Хелик-теста» до лечения и через месяц после его окончания. Принцип действия этих тестов основан на определении уреазной активности бактерии. Биопсийный материал для быстрого уреазного теста получали из антрального отдела желудка. Биоптат слизистой оболочки желудка помещали в специальную диагностическую среду. Результат оценивали по времени изменения и степени ее окраски.

При проведении «Хелик-теста» уровень аммиака в ротовой полости пациента определяли до и после приема мочевины. Прирост (ΔI) уровня аммиака в выдыхаемом воздухе пациента после нагрузки мочевиной определяли как разницу между нагрузочной (I_2) и базальной (I_1) длиной слоя индикаторной композиции в индикаторной трубке, изменившей цвет на темно-синий. Если ΔI составлял более 3 мм, результат теста оценивали как положительный. На основании результатов тестов до лечения у всех больных выявлен *H. pylori*.

Схема лечения. Всем больным назначали диетотерапию с умеренным механическим, химическим и термическим щажением. «Барол» включали в схему противохеликобактерной терапии и назначали по одной таблетке (20 мг) 2 раза в сутки утром и вечером. Кроме него, в составе антихеликобактерной схемы больные получали также препараты амоксициллина по 1000 мг 2 раза и кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 сут. Для профилактики дисбиоза назначали пробиотики. Курс лечения «Баролом» в дозе по 20 мг раз в сутки был продолжен в амбулаторных условиях до 2–3 нед. Для оценки эффективности лечения использовали следующие критерии:

- уменьшение или исчезновение основных клинических проявлений заболевания;
- положительная динамика данных инструментального исследования.

Переносимость препарата оценивали на основании субъективных симптомов и ощущений пациента и объективных данных, полученных в

процессе лечения. Учитывали динамику лабораторных показателей, а также частоту возникновения и характер побочных реакций.

Результаты и обсуждение

Субъективные жалобы больного оценивали по следующим параметрам: боль в надчревной области, изжога, рвота, отрыжка, нарушение аппетита, нарушение стула.

Степень выраженности признака характеризовали как выраженную (3 балла), умеренную (2 балла) или незначительную (1 балл). До лечения все больные предъявляли жалобы, характерные для обострения язвенной болезни с локализацией в двенадцатиперстной кишке. При поступлении у всех больных отмечались боль различной интенсивности в надчревной области, ночная, «голодная» боль (2–3 балла) и изжога (2–3 балла). 28 больных (87,5 %) жаловались на умеренную отрыжку кислым (2 балла), 2 (6,25 %) — на незначительную (1 балл) отрыжку воздухом (1 балл), 10 (31,25 %) на нарушение аппетита (1 балл). Рвота на высоте боли наблюдалась у 4 (12,5 %) больных, умеренная тошнота (2 балла) — у 20 (62,5 %), незначительная (1 балл) — у 6 (18,75 %), умеренный запор (2 балла) — у 23 (71,87 %) больных.

Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски, патологических высыпаний не обнаружено как до начала лечения, так и после него.

При пальпации в надчревной и пилородуоденальной области боль определялась у всех больных.

Уже через 1–3 сут после начала лечения у большинства больных исчезла или значительно уменьшилась боль. Через 4 нед после окончания терапии 30 (93,7 %) больных, принимавших «Барол», не жаловались на боль, неприятные ощущения в надчревной области и изжогу, у остальных 2 (6,25 %) они значительно уменьшились (1 балл). После лечения ни один из пациентов не жаловался на рвоту, незначительная тошнота (1 балл) сохранилась у одного больного (3,12 %). При пальпации боли в надчревной области не отмечено ни у одного больного. На фоне лечения у большинства нормализовался стул, только у 5 (15,6 %) человек сохранялся запор. Аппетит к концу лечения нормализовался у большинства больных.

Изменений в общеклинических анализах крови, мочи, а также биохимических анализах крови до и после лечения не выявлено.

До лечения всем больным проводили ФЭГДС со взятием из антрального отдела биоптатов для проведения быстрого уреазного теста на выявление *H. pylori*. При ФЭГДС до лечения у всех

больных определялись: отек, гиперемия слизистой оболочки желудка и нижней трети пищевода, эрозии в антральном отделе желудка, у 25 (78,12 %) — дуодено-гастральный рефлюкс. У всех 32 больных язвенный дефект локализовался в луковице двенадцатиперстной кишки. При проведении уреазного и «Хелик-теста» до лечения у всех выявлена хеликобактерная инфекция. Через месяц после терапии *H. pylori* не обнаруживалась у 29 (90,62 %) больных.

При внутрижелудочной рН-метрии до начала лечения у всех больных в базальных условиях наблюдалось состояние гиперацидности. До начала лечения показатели внутрижелудочного рН находились в пределах $1,1 \pm 0,8$. Через сутки после начала лечения уровень внутрижелудочного рН составил $3,5 \pm 0,4$. После лечения показатели внутрижелудочного рН составляли $4,3 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

Контрольная ФЭГДС, проведенная через 3 нед после начала лечения, выявила у 29 (90,62 %) больных рубцевание язв двенадцатиперстной кишки, заживление эрозий, уменьшение явлений

воспаления в желудке и пищеводе, а через 4 нед после окончания эрадикационной терапии эндоскопическая ремиссия наступила у всех больных. Улучшение самочувствия больных, нормализация клинической картины, наличие признаков эндоскопической ремиссии после применения препарата «Барол» соответствовало критериям клинической ремиссии язвенной болезни, что свидетельствует об эффективности терапии.

Препарат «Барол» хорошо переносился больными, нежелательных побочных эффектов не наблюдалось.

Выводы

Включение препарата «Барол» в схемы антихеликобактерной терапии больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, эффективно.

«Барол» обеспечивает быстрое купирование болевого синдрома у больных язвенной болезнью с локализацией процесса в луковице двенадцатиперстной кишки.

Отмечается хорошая переносимость препарата (без побочных эффектов).

Список литературы

1. Бабак О.Я. Сравнительная оценка клинической эффективности рабепразола и других ингибиторов протонной помпы по результатам мета-анализа // Сучасна гастроентерол.— 2007.— № 3 (35).— С. 32—37.
2. Жихарева Н.С., Рачкова Н.С. Современные принципы терапии язвенной болезни // Лечащий врач.— 2005.— № 2.— С. 30—33.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макаров Ю.С., Немыгин Ю.В. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАРС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2002.— № 5.— С. 19—22.
4. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонного насоса в схемах антихеликобактерной терапии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1997.— № 5.— С. 97—99.
5. Надинская М.Ю. Рабепразол (париет) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. С позиции медицины, основанной на доказательствах // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— № 1.— С. 9—19.
6. Никонов Е.Л., Алексеев Л.А., Колтунов С.С., Петренко В.Ф. Сравнительная характеристика антисекреторного эффекта ингибиторов протонной помпы по данным суточного мониторирования интрагастрального рН у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1998.— № 5.— С. 302.
7. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при применении ингибиторов протонной помпы // Фарматека.— 2004.— № 13.— С. 28—32.
8. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее и будущее.— К.: Б.и., 2003.— 256 с.
9. Симон В.А. Цитохром 3450 и взаимодействие лекарственных веществ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 6.— С. 25—30.
10. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь и проблема *Helicobacter pylori*-инфекции: новые факты, размышления, предположения // Клин. мед.— 2001.— № 4.— С. 67—70.
11. Шептулин А.А. Современные возможности применения рабепразола (париета) в лечении кислотозависимых заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2005.— № 4, Т. XV.— С. 10—15.
12. Шипулин В.П., Кожевников А.Н. Опыт применения препарата «Барол» для лечения больных с рефлюкс-эзофагитом // Сучасна гастроентерол.— 2007.— № 5 (37).— С. 110—113.
13. Baisley K., Tejura B., Morocutti A. et al. Rabeprazole 10 mg is equivalent to ezomeprazole 20 mg in control of gastric pH in healthy volunteers // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 96 (suppl.).— P. 48—148.
14. Besancon M., Simon A., Sachs A. et al. Sites of reaction of the gastric H⁺, K-ATP-ase with extracytoplasmic thiol reagents // J. Biol. Chem.— 1997.— Vol. 272.— P. 22438—22446.
15. Ernst P.B. Understanding Immunity to *Helicobacter pylori*: Unraveling the Riddle, Wrapped in a Mystery, inside an Enigma // Gastroenterology.— 2005.— Vol. 129, N 1.— P. 380—383.
16. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht 2 — 2000 Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.O. Morain et al. // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2002.— Vol. 16, N 2.— P. 167—180.
17. Futura T., Sugimoto M., Shirai N., Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection of gastro-oesophageal reflux disease — where next? // Pharmacogenomics.— 2007.— Sep. 8 (9).— P. 1199—1210.
18. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Summary of the Maastricht 3 — 2005 Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.O. Morain et al. // Сучасна гастроентерол.— 2005.— N 5 (25).— С. 84—97.
19. Hunt P.H. The role of acid suppression in the treatment of *H. pylori* // *Helicobacter pylori*: basic mechanisms to clinical cure / Ed. R.D. Hunt, G.N.J. Tytgat.— Dordrecht — Boston — London: Kluwer academic publishers, 1995 // (Цит. по Лапину Т.Л. Ингибиторы протонного насоса в схемах антихеликобактерной терапии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1997.— № 5.— С. 97—99.)
20. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 17.— P. 1507—1514.
21. Robinson M., Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors // Drugs.— 2003.— Vol. 63.— P. 1—15.

Н.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк, Д.В. Токар

Сучасні підходи до лікування хворих на виразкову хворобу

Дослідження за участі 32 хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки виявили ефективність та безпечність застосування інгібітора протонної помпи «Баролу» (рабепразолу) в ерадикаційних схемах лікування.

N.V. Kharchenko, N.D. Opanasyuk, D.V. Tokar

Modern approaches to the treatment of patients with ulcer disease

The results of the study that involved 32 patients with peptic ulcer disease showed efficacy and safety of inclusion of proton pump inhibitor Barol (rabeprazole) in the schemes of eradication therapy.

Контактна інформація

Харченко Наталія Вячеславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Стаття надійшла до редакції 5 жовтня 2009 р.