



В.І. Вдовиченко, О.Є. Склярова

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Стан чинників агресії та захисту у хворих на пептичну виразку до і після антигелікобактерної терапії

Ключові слова

Пептична виразка, омепразол, рабепразол, фіброгастроуденоскопія, кислотність, пепсин, N-ацетилнейрамінові кислоти.

Причиною абсолютної більшості пептичних виразок (ПВ) шлунка та дванадцятипалої кишки є інфікування *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), однак провідну роль у патогенезі виразкових дефектів відіграє хлористоводнева кислота і пепсин [1–3, 8]. Вважається, що *H. pylori*-інфекція разом з іншими агресивними чинниками, такими як хлористоводнева кислота, пепсин, жовчні кислоти, призводить до утворення виразок на тлі зменшення захисних властивостей мукоїдно-гідрокарбонатного бар'єра [4, 6]. Тому всі сучасні схеми лікування *H. pylori*-асоційованих захворювань включають призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) та антибіотиків, які здатні найефективніше пригнічувати кислотопродукцію та усувати інфекцію *H. pylori*. Завдяки блокуванню H^+/K^+ -АТФази ІПП гальмують кислотоутворення як в базальну, так і в стимульовану фази шлункової секреції, сприяючи загоєнню виразок [10, 13].

Незважаючи на те, що механізм дії ІПП першого і другого покоління однаковий, існує суттєва різниця між омепразолом та рабепразолом у тривалості активації препаратів при різних значеннях рН, тривалості періоду до досягнення рН, оптимального для ерадикації *H. pylori*-інфекції, антигелікобактерній активності препаратів, біодоступності при прийомі повторних доз, ефекті «першої дози». Про ці відмінності в дії омепразолу та рабепразолу свідчать різні клінічна симптоматика, «нічні прориви кислотності» при вживанні омепразолу порівняно з рабепразолом [5, 18].

Доведено, що одноразовий прийом омепразолу водночас із пригніченням секреції хлористоводневої кислоти незначно зменшує об'єм шлункового вмісту та концентрацію пепсину. ІПП другого покоління – рабепразол – справляє більш швидкий антисекреторний ефект порівняно з омепразолом, тривало утримуючи $pH > 4$, що є перевагами цього препарату при лікуванні ПВ. Відмічено швидше пригнічення кислотності під впливом рабепразолу, ніж лансопразолу чи омепразолу [14, 17]. Водночас порівняння клінічної ефективності ІПП першого і другого покоління показало, що загоєння виразкових дефектів відбувається в середньому в однакові терміни [11].

Причиною невдалого лікування вважають недолікований антральний гастрит або дуоденіт, що зумовлено недостатнім антигелікобактерним ефектом, не оптимальним рН для ерадикації *H. pylori*, різними показниками 24-годинної внутрішньошлункової кислотності, впливом генетичного поліморфізму цитохрому Р450, відновленням функції мукоїдно-гідрокарбонатного бар'єра у разі застосування різних ІПП [12, 15, 18], а також збільшення інтрагастральної кислотності внаслідок зменшення активності гастриту після ерадикації *H. pylori*, неоднозначність впливу омепразолу та рабепразолу на захисні властивості слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки [16, 18].

Залишаються нез'ясованими потенційні можливості омепразолу і рабепразолу щодо стимуляції чинників захисту в період загоєння виразок.

Мета дослідження — оцінити стан чинників агресії та захисту у хворих з ПВ до і після антигелікобактерної терапії з використанням ІПП першого і другого покоління (омепразолу та рабепразолу).

Матеріали та методи

Обстежено 42 пацієнти, з них 6 (15 %) — з *H. pylori*-асоційованою ПВ шлунка, 19 (47 %) — дванадцятипалої кишки, 17 (38 %) — з комбінованими ПВ шлунка і дванадцятипалої кишки. Вік хворих — від 19 до 45 років (середній вік — $(35 \pm 3,4)$ року). Тривалість захворювання — від 1 до 12 років (середня тривалість — $(5 \pm 1,08)$ року).

Клінічний перебіг у 22 пацієнтів був легким, у 20 — середньої тяжкості.

Хворі були розподілені на дві порівнянні групи за віком і тяжкістю хвороби: 1-ша — 27 хворих, які приймали протягом 14 днів комбінацію препаратів (омепразол — 20 мг, амоксицилін — 1000 мг та кларитроміцин — 500 мг двічі на день), 2-га — 15 хворих, які приймали протягом 14 днів рабепразол — 20 мг вранці та амоксицилін і кларитроміцин у зазначених вище дозах.

У хворих 1-ї групи діаметр ПВ шлунка в середньому дорівнював 0,9 см, дванадцятипалої кишки — 0,7 см. За даними біопсії, хронічний антральний гастрит виявлено у 14 (52 %), хронічний фундальний гастрит — у 8 (21,6 %), атрофічний антральний гастрит — у 5 (13,5 %) пацієнтів. У пацієнтів 2-ї групи діаметр виразкових дефектів шлунка становив 0,7 см, дванадцятипалої кишки — 0,8 см. За даними біопсії, хронічний антральний гастрит виявлено у 10 (75 %), активний дуоденіт — у 5 (25 %) хворих.

Хворим виконували фіброгастродуоденоскопію з аспірацією шлункового вмісту і прицільною біопсією слизової оболонки з наступним гістологічним дослідженням біоптатів та виявлення *H. pylori* за допомогою швидкого уреазного тесту до і після лікування. В базальному шлунковому вмісті визначали загальну кислотність титрометричним методом, концентрацію пепсину — колориметричним методом за В.П. Тином [7], N-ацетилнейрамінових кислот (NANA) — резорциновим методом за П.Н. Шараєвим [9].

Важливим методичним моментом під час обстеження хворих з ПВ було визначення нейрамінових кислот у двох середовищах — у шлунковому соці і нерозчинному слизу, що дозволяло детальніше оцінити чинники захисту [6].

Статистичну обробку даних виконано з використанням програми «Statistica 5.0». Достовірність різниці оцінювали за критерієм Вілкоксона.

Результати та обговорення

Після проведеного лікування було зроблено фіброгастродуоденоскопію. Результати ендоскопії засвідчили, що швидкість загоєння виразкових дефектів залежить від діаметра виразок та вираженості набряку і гіперемії слизової оболонки шлунка. Найшвидше загоєння відбувалося при малих виразках та відсутності ознак запалення, тоді як при виразках більшого діаметра довелося продовжити лікування ІПП ще протягом двох тижнів.

Після двотижневого курсу лікування омепразолом та антибіотиками загоєння виразкових дефектів мало місце у 70 % випадків, при цьому в усіх хворих зберігалися явища антрального активного гастриту. Дослідження вмісту шлунка показало, що призначення омепразолу спричинило пригнічення об'ємної секреції на 46 % ($p < 0,05$), зменшення вмісту пепсину — на 13 %, загальної кислотності — на 5 % (таблиця). При цьому не спостерігалось суттєвих змін концентрації NANA в шлунковому вмісті та нерозчинному слизі.

У пацієнтів 2-ї групи після двотижневого курсу лікування усі виразкові дефекти загоїлися, а ознаки антрального активного гастриту та дуоденіту збереглися.

Дослідження базального шлункового вмісту до і після призначення рабепразолу показало, що ІПП другого покоління досить ефективно знижують об'ємну секрецію, кислотність та концентрацію пепсину. Об'ємна секреція знизилася вдвічі ($p < 0,05$), показники загальної кислотності — на 72 % ($p < 0,05$), а концентрація пепсину — на 87 % ($p < 0,05$). На тлі різкого пригнічення кислото- та пепсинопродукції зросла мукоїдна секреція. При відносній постійності концентрації NANA в нерозчинному слизі зафіксовано збільшення вмісту маркера мукоїдної секреції в шлунковому соці на 42 % ($p < 0,05$) з тенденцією до незначного зростання вмісту цього компонента в нерозчинному слизі на 20 % ($p < 0,05$) після двотижневої терапії рабепразолом.

Отримані дані свідчать, що рабепразол ефективніше знижує кислотність і вміст пепсину та активує мукоїдну секрецію.

При призначенні омепразолу у частини пацієнтів з ПВ зберігаються явища антрального активного гастриту та дуоденіту. Омепразол ліпше знижує об'ємну секрецію, тоді як абсолютні величини загальної кислотності та пепсину змінюються недостатньо, що спричиняє рецидивування виразок.

На відміну від омепразолу призначення рабепразолу сприяє не тільки швидкому зникненню

Таблиця. Вплив антигелікобактерної терапії з включенням омепразолу (1-ша група) або рабепразолу (2-га група) на чинники агресії та захисту у хворих на ПВ (М ± m)

Група хворих		Об'єм шлункового секрету, мл	Загальна кислотність, ммоль/л	Пепсин, мг/мл	NANA, мкмоль/л	
					Шлунковий сік	Слиз
1-ша	До лікування	64,85 ± 5,19	30,6 ± 3,32	0,49 ± 0,007	49,74 ± 3,49	90,83 ± 5,56
	Після лікування	35,37 ± 3,75*	29,25 ± 3,02	0,43 ± 0,007	44,38 ± 1,44	82,6 ± 3,54
2-га	До лікування	51,06 ± 2,68	57,0 ± 4,6	1,2 ± 0,14	42,04 ± 3,5	75,1 ± 8,1
	Після лікування	25,5 ± 1,34*	16 ± 1,07*	0,16 ± 0,08*	72,7 ± 4,6*	94,1 ± 7,27*

Примітка. * p < 0,05.

клінічної симптоматики, а й ліпшому загоєнню виразкових дефектів. Це зумовлено зниженням удвічі об'ємної секреції, практично повною блокадою кислотної секреції та викиду пепсину. Іншою перевагою рабепразолу є його здатність підвищувати мукоїдну секрецію.

Висновки

У хворих з ПВ відмічається переважання агресивного компонента — кислотності та пепсину — порівняно із захисним компонентом шлункового вмісту — NANA.

Двотижневий курс антигелікобактерної терапії з включенням омепразолу спричиняє гальмування кислото-пептичного чинника за рахунок

зменшення майже вдвічі об'ємної секреції на тлі несуттєвих змін вмісту NANA в шлунковому соці та нерозчинному слизі.

Рабепразол порівняно з омепразолом є ефективнішим блокатором протонної помпи, про що свідчить пригнічення вдвічі об'ємної секреції, втричі — вмісту хлористоводневої кислоти, більше ніж у 7 разів — пепсину. Під впливом рабепразолу істотно збільшується мукоїдна секреція, що значно поліпшує загоєння виразкових дефектів.

Перспективи подальших досліджень

Необхідно узагальнити механізми відновлення балансу між чинниками агресії та захисту у пацієнтів з неускладненою пептичною виразкою.

Список літератури

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология. Роль методов патогенетической терапии // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2006.— № 5.
2. Бабак О.Я. Повышение эффективности лечения пептических язв // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 4.— С. 54—57.
3. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 3.— С. 12—16.
4. Опарин А.Г., Опарин А.А., Яковенко Е.Л. Роль и патогенетические механизмы повреждения защитного слизистого барьера при язвенной болезни // Проблемы мед. науки та освіти.— 2002.— № 1.— С. 35—36.
5. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Ситников А.С. Ингибиторы протонной помпы 1-го и 2-го поколения: омепразол и рабепразол в клинической практике — преимущества и недостатки // Медицина сегодня.— 2006.— № 5.
6. Склярів Є.Я., Шалько І.В., Варивода В.І. Фактори агресії та захисту при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки // Практ. мед.— 2004.— № 3.— С. 65—67.
7. Тын В.П. Метод определения пепсина в желудочном соке с использованием колориметрии // Лаб. дело.— 1976.— № 11.— С. 656—657.
8. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией. Состояние проблемы и перспективы // Клин. мед.— 2006.— Т. 84, № 3.— С. 9—19.
9. Шараев П.Н. Визначення сілових кислот резорциновим методом // Лаб. дело.— 1990.— № 11.— С. 38—40.
10. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии // Фарматека.— 2008.— № 13.— С. 62—67.

11. Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B. et al. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of active gastric ulcer: A European multicentre study. The European Rabeprazole Study Group // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1998.— Vol. 12.— P. 789—95.
12. Hongo M., Kimpara T., Moriyama S. et al. Effect of rabeprazole (E3810), a novel pump inhibitor, on intragastric pH in healthy volunteers // Tohoku J. Exp. Med.— 1998.— Vol. 186 (1).— P. 43—50.
13. Ji S., Kim J.W., Jee M.K. et al. Comparison of the efficacy of rabeprazole 10 mg and omeprazole 20 mg for the healing rapidity of peptic ulcer diseases // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2006.— Vol. 21.— P. 1381—1387.
14. Johnson M., Guilford S., Libretto S., Collaborative GP Research Group. Patients have treatment preferences: a multicentre, double-blind, crossover study comparing rabeprazole and omeprazole // Curr. Med. Res. Opin.— 2002.— Vol. 18.— P. 303—310.
15. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.— 2006.— Vol. 44 (7).— P. 297—302.
16. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M. et al. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine // J. Med. Invest.— 2007.— Vol. 54 (1—2).— P. 83—90.
17. Saitoh T., Fukushima Y., Otsuka H. et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2002.— N 16.— P. 1811—1817.
18. Williams M.P., Usselman B., Chilton A. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases nocturnal intragastric acidity during dosing with rabeprazole, omeprazole, lansoprazole and placebo // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— N 15, 17.— P. 775—783.

В.И. Вдовиченко, Е.Е. Склярова

Состояние факторов агрессии и защиты у пациентов с пептической язвой до и после антихеликобактерной терапии

Изучали факторы агрессии и защиты до проведения антихеликобактерной терапии и после ее завершения у пациентов с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Обследовано 42 пациента, которым проводили фиброгастроуденоскопию, определяли кислотность, концентрацию пепсина, N-ацетилнейраминных кислот и Na⁺ в желудочном содержимом. При использовании омепразола заживление язв происходило на фоне уменьшения объемной секреции на 54 %, практически неизмененных показателей кислотности, уровня пепсина и N-ацетилнейраминных кислот. Включение рабепразола в курс антихеликобактерной терапии приводило к уменьшению объемной секреции на 50 %, угнетению кислотности на 72 %, пепсинопродукции — на 82 % и увеличению вдвое мукоидно-электролитной секреции.

V.I. Vdovichenko, O.E. Sklyarova

The state of the aggression and defensive factors in patients with peptic ulcers before and after antihelicobacter therapy

The study has been held for the aggression and defensive factors in patients with gastric and duodenal ulcer before and after antihelicobacter therapy. The study involved 42 patients undergone fibrogastroduodenoscopy, and measurements of acidity, pepsin, N-acetylneiraminic acids and Na concentration in gastric juices. The use of omeprazole resulted in the healing of the ulcers against the background of the lowering of volumetric secretion by 54 %, at the same time pH, pepsin and N-acetylneiraminic acids concentrations changed insignificantly. The rabeprazole inclusion in the antihelicobacter therapy lead to the lowering of volumetric secretion by 50 %, pH lowering by 72 %, pepsin concentration lowered by 82 % and twofold increase of mucous-electrolytic secretion.

Контактна інформація

Вдовиченко Валерій Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
79059, м. Львів, вул. Миколайчука, 9
Тел. (32) 258-75-07. E-mail: dep_ther@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 14 грудня 2009 р.