

УДК: 616.33-002.44-085.243.4

# Современная терапия пептической язвы: взгляд на состояние проблемы сегодня

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь*

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, орнистат

**Я**звенная болезнь (ЯБ) относится к числу наиболее часто встречающейся патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а выбор адекватных схем ее лечения — к разряду самых актуальных проблем современной гастроэнтерологии.

Снижение заболеваемости ЯБ в мире связано в первую очередь с активным назначением адекватной антигеликобактерной терапии [2].

Проведение эрадикации *H. pylori* у больных с ЯБ является абсолютно необходимым лечебным мероприятием, которое дает не только прогнозируемый клинический и профилактический результаты, но и обеспечивает полное излечение, а также обосновано экономически. Экономический эффект связан, во-первых, с прекращением длительного, практически постоянного, приема антисекреторных препаратов. Во-вторых, с тем, что Маастрихтский консенсус предусматривает у

больных с неосложненной ЯБ ДПК только рекомендованные курсы антигеликобактерной терапии без последующего поддерживающего приема антисекреторных средств (ингибиторов протонной помпы или блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина). В целом целью лечения при наличии *H. pylori*-ассоциированной ЯБ является [9]:

- в кратчайший срок устранить симптомы болезни;
- уничтожить бактерии *H. pylori* в гастродуоденальной слизистой оболочке;
- купировать активное воспаление в слизистой оболочке желудка и ДПК;
- обеспечить заживление язв и эрозий;
- предупредить развитие обострений и осложнений, включая лимфому и рак желудка.

При этом следует обратить внимание на то, что обследование и лечение больных ЯБ ДПК при отсутствии осложнений следует

проводить в амбулаторно-поликлинических условиях. В настоящее время становится очевидным, что в целом ряде случаев стационарное лечение больных ЯБ ДПК не имеет никаких преимуществ по сравнению с амбулаторным. Показаниями к госпитализации являются [10]:

- впервые выявленная ЯБ (исключение симптоматических язв, проведение дифференциального диагноза с опухолевым процессом при желудочной локализации язвы, определение характера течения при ЯБ ДПК, типа секреции);
- желудочная локализация ЯБ (лечение язвы желудка, по мнению ряда клиницистов [11], более эффективно в стационарных условиях);
- постбульбарная локализация язвы;
- частые рецидивы, а также осложненное течение болезни;
- большие (более 2 см) и/или глубокие язвы;

- стойкий и выраженный болевой синдром продолжительностью более 7 дней;

- длительно (более 4 нед) не рубцующаяся язва (необходимость дообследования, индивидуального подбора медикаментозных и немедикаментозных средств лечения);

- ослабленные больные или ЯБ на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний.

В том случае, если больного с ЯБ ДПК госпитализируют, сроки госпитализации могут быть ограничены 7–10 днями с последующим амбулаторным долечиванием на срок рубцевания язвенного дефекта (как правило, в пределах 21–25 дней от начала лечения).

При желудочной локализации язвы средний срок госпитализации составляет 30 дней.

В настоящее время уже накоплен достаточный опыт амбулаторного лечения больных ЯБ в поликлинических условиях. Существенной разницы в результатах эффективности рубцевания и проценте эрадикации *H. pylori* у больных, пролеченных в поликлинических условиях и в стационаре, нет. Однако проблема состоит в том, как проводится лечение. Несмотря на то, что Маастрихтский консенсус практически вменил в обязанности проведение эрадикационной терапии врачам общей практики, до сих пор врачи-терапевты поликлиники практически не назначают антигеликобактерной терапии, пользуясь препаратами «старого» поколения (антациды, репаранты и пр.), а врачи-гастроэнтерологи назначают современную терапию только у 66–67% пациентов. Это приводит к рецидивированию язвы желудка за пять лет наблюдения при лечении у терапевтов в 40% случаев, у гастроэнтерологов — в 17%. ЯБ ДПК рецидивирует в 50 и 31% случаев соответственно [12]. Главная задача сегодняшнего дня — переломить ситуацию, перейти на адекватную современную терапию ЯБ, что, несомненно, даст результаты, подобно опы-

ту США и стран Европейского сообщества.

Итак, **терапия выбора язвенной болезни — это эрадикация инфекции *H. pylori***, которая позволяет добиться успешного заживления язвы, предотвратить рецидивы заболевания, избежать развития осложнений. Современные подходы к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, отвечающие требованиям доказательной медицины, отражены в итоговом документе конференции, которая проходила в г. Маастрихт 21–22 сентября 2000 г. Положения этого документа являются основным руководством по проблеме *H. pylori* в странах Европейского Союза.

Важно отметить, что число возможных схем антигеликобактерной терапии сокращено. Для тройной терапии предлагается всего две пары антибиотиков, для квадротерапии в качестве антибактериальных агентов предусмотрены только тетрациклин и метронидазол.

**Терапия первой линии:** ингибитор протонной помпы (или ранитидин висмут цитрат) в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин (К) 500 мг 2 раза в день + амоксициллин (А) 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день. Тройная терапия назначается, как минимум, на 7 дней.

Сочетание кларитромицина с амоксициллином предпочтительнее, чем кларитромицина с метронидазолом, так как может способствовать достижению лучшего результата при назначении лечения второй линии — квадротерапии.

В случае отсутствия успеха лечения назначается **терапия второй линии:** ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субсалицилат/субцитрат (Де-нол) 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Квадротерапия назначается, как мини-

мум, на 7 дней.

Если препараты висмута не могут быть использованы, в качестве второго лечебного курса предлагаются тройные схемы лечения на основе ингибиторов протонной помпы. В случае отсутствия успеха второго курса лечения дальнейшая тактика определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Второе Маастрихтское соглашение подчеркивает, что при неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки нет необходимости продолжать антисекреторную терапию после проведения курса эрадикационной терапии. Ряд клинических исследований показал, что *после удачного эрадикационного курса заживление язвы действительно не требует дальнейшего назначения медикаментов*.

Идеальной целью для эрадикационной терапии считается показатель 90%—ной эрадикации инфекции, рассчитанный по отношению к числу больных, правильно выполнивших требования клинического исследования («выполнивших протокол» — *reg protocol*). При использовании схем первой линии показатель эрадикации *H. pylori* составляет 88–95%, а частота ежегодных рецидивов дуоденальных язв снижается в среднем до 3,5%, желудочных — до 5,7%. Применение комбинаций современных антисекреторных средств, солей висмута и эффективных антибиотиков позволяет при условии успешного подавления хеликобактерной инфекции свести процент рецидивов до 5 в год и менее [13, 14]. Однако в повседневной медицинской практике процент эрадикации *H. pylori* оказывается ниже. Реальные результаты антигеликобактерной терапии с более низким процентом эрадикации инфекции в практическом здравоохранении по сравнению с хорошо контролируемыми клиническими испытаниями и стали основанием для предложенной в Маастрихте двух-

ступенчатой тактики с учетом возможной неудачи первого курса лечения.

Почему комбинация трех лекарственных препаратов может не привести к уничтожению *H. pylori*? Обычно называют 2 объективные причины: это несоблюдение больным предписанной схемы лечения и резистентность штаммов *H. pylori* к используемым антибиотикам.

Некоторые исследователи называют в качестве прогностического фактора персистенции *H. pylori* после лечения несоблюдение больным схемы, назначенной врачом, в том числе пропуски в приеме лекарственных препаратов. Отрицательно влияет на соблюдение режима лечения побочное действие лекарств. Тройная терапия на основе ингибиторов протонной помпы, рекомендованная вторым Маастрихтским соглашением, является лечением, которое относительно легко переносят больные (серьезные побочные эффекты, которые требуют отмены препаратов, встречаются достаточно редко); кроме того, тройная терапия рассчитана на двукратный прием лекарств в течение дня, что облегчает ее «выполняемость».

Серьезное отрицательное влияние на результаты эрадикации *H. pylori* оказывает резистентность штаммов микроорганизма к антибиотикам. Для Украины характерно большое число штаммов, резистентных к производным нитроимидазола, уровень инфицированности составляет 70–90%, а частота эрадикации при этом снижается до 69%, причем этот показатель значительно превосходит аналогичный в большинстве стран Европы [15]. Ситуация осложняется тем, что отмечается рост числа метронидазол-резистентных штаммов. Рост штаммов, резистентных к кларитромицину, и полирезистентных штаммов происходит не так скоро, как в Европе, однако имеет тенденцию к увеличению.

Резкое увеличение в Украине штаммов *H. pylori*, устойчивых к нитроимидазолу, сделало актуальным поиск более действенных режимов эрадикации микроорганизма. В связи с этим, наиболее рекомендуемой оказывается схема на основе комбинации макролидного антибиотика (кларитромицина) и амоксициллина. В многочисленных работах показана эффективность применения схем, включающих макролиды для эрадикации *H. pylori*. Макролиды показывают максимальный бактерицидный эффект в отношении *H. pylori* среди всех применяемых в схемах антибиотиков. Этот эффект является дозозависимым и реализуется при применении кларитромицина в дозе 1000 мг в сутки [16].

В спектр действия макролидов можно добавить и их выраженный достоверный противовоспалительный эффект, что очень важно для коррекции неспецифического вторичного хронического дуоденита у больных ЯБ ДПК, обычно сохраняющегося и после рубцевания язвы. Макролиды обладают высокой способностью проникать в клетки и накапливаться в слизистой оболочке желудка и ДПК, что увеличивает их эффективность против *H. pylori*. Кроме того, у макролидов меньше противопоказаний к применению и побочных эффектов и более высокая частота эрадикации, чем у тетрациклинов, которые также могут накапливаться в клетках. Макролиды характеризуются хорошей переносимостью, а необходимость прекращения терапии отмечена не чаще чем в 3% случаев. Антибиотикорезистентность может сделать тактику выбора терапии второй линии в нашей стране очень острой проблемой.

Проблема терапии второй линии в том, что после неудачной попытки первого эрадикационного курса, скорее всего, сформировалась вторичная резистентность микроорганизма или к метронида-

золу, или к кларитромицину в зависимости от применявшегося антибактериального агента.

*Квадротерапия* — это комбинация ингибитора протонной помпы и исторически первой тройной терапии — «классической» — препарата висмута (Де-нол), метронидазола и тетрациклина. Особенность квадротерапии — использование препаратов, к которым не развивается резистентность — ингибитора протонной помпы, препарата висмута, тетрациклина. Метронидазол в соответствии с Маастрихтскими рекомендациями 2000 года назначается в высокой дозе — 1500 мг в сутки, что с точки зрения некоторых авторов позволяет в такой комбинации преодолеть резистентность к нитроимидазолу. Для того, чтобы дать врачу возможность в качестве резервного курса использовать препараты, не применявшиеся при первой попытке, предпочтительнее начинать лечение с тройной терапии без метронидазола — ингибитор протонной помпы в сочетании с амоксициллином и кларитромицином. Тогда наиболее выигрышная тактика лечения на сегодняшний день выглядит следующим образом: *терапия первой линии* — ингибитор протонной помпы в сочетании с амоксициллином и кларитромицином, *терапия второй линии* — ингибитор протонной помпы, препарат висмута, тетрациклин и метронидазол. Таким представляется логическое построение последних Маастрихтских рекомендаций.

Но что делать, если, несмотря и на второй этап лечения, эрадикация не достигнута или после успешной эрадикации язва вновь рецидивирует. Во втором случае, по-видимому, имеет место редкий случай не ассоциированной с *H. pylori* ЯБ и необходимо тщательное дообследование больного на предмет исключения симптоматической язвы. На этот период обычно назначается антисекреторная терапия — антацидами, блокаторами  $H_2$ -рецепторов гистамина,

Показатели клинической эффективности терапии препаратом "Орнистат"

Критерии эффективности	Контроль через 2 нед. после окончания терапии	Контроль через 4 нед. после окончания терапии
Рубцевание язвы луковицы 12п.кишки	91,8%	100%
Эрадикация (через 4 недели после окончания лечения)	-	94,2%

ингибиторами протонной помпы. Если рубцевание язвы на фоне данной терапии произошло, то необходима дальнейшая поддерживающая терапия антисекреторными средствами в течение 2–4 нед. Если же мы имеем дело с *H. pylori*-ассоциированной язвой, а эрадикация не достигнута и с помощью препаратов второй линии, то следует и дальше подбирать терапию с учетом возможной устойчивости бактерий. К сожалению, в реальных условиях здравоохранения нет возможности определять чувствительность штамма *H. pylori* ко всему спектру используемых антибиотиков, поэтому вариантом может быть использование антибиотиков резерва и удлинение курса эрадикационной терапии.

Необходимо помнить о том,

формы язвенной болезни, не зависящие от *H. pylori*.

Есть ли какие-то новые тенденции в лечении язвенной болезни, помимо антигеликобактерной терапии? Сейчас в гастроэнтерологии очень активно развивается цитокиновая терапия, попытки использовать цитокины предприняты и при модели язвенной болезни. Интересны лабораторные исследования (быстрое заживление язвенного дефекта у крыс) с трансформирующим фактором роста и трефоилевыми пептидами.

Таким образом, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* на ближайшие годы определяет терапию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Следует сказать, что в настоящее время продолжается поиск новых, наиболее эффективных

тройной антигеликобактерной терапии с применением препарата "Орнистат" (пр-во Mili Хелскере ЛТД, Великобритания; состав: рабепразола натрия 20 мг, орнидазола - 500 мг, кларитромицина - 500 мг).

## Материал и методы исследования

Характеристика больных: в исследовании принимало участие 52 больных в возрасте от 17 до 56 лет; из них 36 больных (69,2%) составили женщины, 16 больных (30,8%) мужчины. У 24 человек (46,15%) диагностирован хронический хеликобактерный гастрит; в 28 случаях - пептическая язва луковицы 12-перстной кишки, Нр - позитивная. Всем больным назначался комплексный препарат "Орнистат" по 3 табл. х 2 р/день в течение 7 дней (курсовая доза содержится в одной упаковке).

Всем больным до начала исследования проведены эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта с биопсией и морфологической верификацией гастрита, а также тесты на определение *H. pylori*: гистологический и I3C-уреазный дыхательный тест. Больным с дуоденальными язвами проводился ФГС-контроль рубцевания через 2 и 4 недели от начала терапии. Всем больным проведен контроль эрадикации *H. pylori* через месяц после завершения лечения неинвазивным I3C-уреазным дыхательным тестом. Проводилась интрагастральная рН-метрия до лечения и после однократного приема 20 мг препарата рабепразол, входящего в комплекс «Орнистат».

Таблица 2

Частота возникновения побочного действия препарата

Побочный эффект	Абсолютное количество случаев	%
сухость во рту	3	5,7
горечь во рту	5	9,6
тошнота	2	3,8
крапивница	1	1,9

что в нашей стране инфекция *H. pylori* распространена очень широко и более 80% взрослого населения *H. pylori*-позитивны. Таким образом, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* является терапией выбора при язвенной болезни и показана всем больным. В редких случаях, возможно, именно успешная эрадикационная терапия позволит выделить

схем эрадикационной терапии ЯБ, обладающих минимумом побочных эффектов, поиск альтернативных методов лечения и профилактики ЯБ (в том числе вакцинация человека против инфекции *H. pylori*), позволяющих отодвинуть проблему язвенной болезни в прошлое [19,20].

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность

## Результаты исследования

В 26 случаях (92,8%) при ФГС-контроле через 14 дней после завершения лечения наблюдалось рубцевание язвы луковицы 12-перстной кишки, через 4 недели после окончания лечения этот показатель составил 100%. В 94,2% случаев эрадикация *H. pylori* препаратом «Орнистат» оказалась успешной (табл. 1).

Результаты применения препарата «Орнистат» (пантопразол, кларитромицин, метронидазол), по данным проводимых нами лекарственных проб показали, что рН больше 4,0 в теле желудка сохранялось с момента приема препарата в течение 12,5 ч и отличалось стабильностью.

Побочные эффекты наблюдались в 21% случаев и только у 1 пациента (в связи с появлением крапивницы) потребовалось отменить препарат (табл. 2).

## Выводы

1. Препарат «Орнистат» является высокоэффективным для проведения эрадикационной терапии у больных с *H. pylori*-ассоциированными хроническим гастритом и пептической язвой (эрадикация - 94,2%; рубцевание - 100%).

2. Преимуществами назначения «Орнистата» являются: комплекс трех препаратов в адекватной дозировке в одной упаковке, что удобно и экономически выгодно пациенту; также соответствует терапии первой линии.

3. Риск возникновения побочных эффектов минимальный (21% и только у 1 пациента потребовалось отмены препарата).

4. Недостатком препарата является неудобство его назначения при непереносимости хотя бы одного компонента.

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Мезро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. М.: Триада-Х, 1999.
2. Исаков В.А., Домарадский И.В. *Хеликобактериоз*. М.: ИД Медпрактика, 2003.
3. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8–13.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (2): 167–80.
5. Рекомендации по диагностике *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; 1: 105–7.
6. Scott BB. Bismuth-containing single-antibiotic 1-week triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 277–9.
7. Chang CS, Yang CY, Wong FN et al. The effect of intragastric activity on *Helicobacter pylori* eradication with bismuth-metronidazole-amoxicillin. *Hepatology* 1999; 46: 2713–7.
8. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами. *Клин. мед.* 1997; 3: 69–71.

9. Григорьев П.Я. Рекомендации врачу по лечению больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. ГМЦ МЗ РФ РГМУ МЗ РФ, 2002. 4 с.
10. Мицушкин О.Н., Зверков И.В., Елизаветина Г.А., Масловский Л.В. *Язвенная болезнь (учебное пособие для врачей)*. М., 1995.
11. Куртяну Б.Н., Шентулин А.А. *Язвы желудка*. Кишинев, 1990.
12. Черногорова М.В., Белоусова Е.А., Златкина А.Р. *Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: лечение и наблюдение в поликлинике*. РЖГГК. 2001; (прил. №15) 5; Публ. 153: 43.
13. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Инфекция *H. pylori*: современное состояние проблемы. *РМЖ*. 1996; 3: 149–50.
14. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR et al. Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1998; 36: 1 4 3 7 – 4 2 .
15. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антигеликобактерной терапии. *Клин. мед.* 2002; 6: 7–12.
16. Захарова Н.В. Кларитромицин – стандартный компонент антигеликобактерной терапии. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2003; 3.
17. Hudson N, Brydon WG, Eastwood MA et al. Successful *H. pylori* eradication incorporating a one-week antibiotic regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 47–50.
18. Лапина Т.Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. *РМЖ*. 2001; 9 (13–14)
19. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии. *РМЖ*. 2003; С.22-26.
20. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Лечение язвенной болезни: новый век - новые достижения - новые вопросы. *РМЖ*. 2004. С.3-7.

## Сучасна терапія пептичної виразки: погляд на стан проблеми сьогодні.

І.Л. Кляритьська, Т.А. Цап'як

Сучасною стратегією в терапії пептичної виразки як в стадії загострення, так і в стадії ремісії є призначення антигелікобактерної терапії 1-ої лінії, в разі невдачі — терапії 2-ої лінії. Дискутуються причини, які призводять до труднощів в досягненні високого рівня ерадикації *Helicobacter pylori*. Представлені результати лікування препаратом Орністат (виробництво Мілі Хелскерс ЛТД, Велика Британія) який містить рабепразол натрію 20 мг, орнідазол 500 мг та кларитромицин — 500 мг.

Ключові слова: пептична виразка, *Helicobacter pylori*, орністат

***Modern strategy of the peptic ulcer treatment: view on the problem today.***

I.L. Klyaritskaya, T.A. Tsapyak

The modern strategy of the peptic ulcer treatment both in exacerbation and recovery is antihelicobacter therapy of the 1<sup>st</sup> line and in the case of failure – the 2<sup>nd</sup> line therapy. In the article the reasons of difficulties leading to decrease of rates of *Helicobacter pylori* eradication are discussed. The results of treatment with Ornistat (Mili Healthcare Ltd, Great Britain) containing rabeprazol 20 mg, ornidazole 500 mg and clarythromycin 500 mg are presented.