

УДК: 611-018.7:616.33

Причины неудачи антигеликобактерной терапии при пептической язве

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** пептическая язва, омепразол, эзомепразол, пантопразол, фамотидин, рабепразол, рН-мониторинг, эффективность эрадикации

Заболевания органов пищеварения постоянно привлекают внимание врачей по причине своей значительной распространенности. Особое место в этой группе заболеваний занимает язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, превышая по частоте всю остальную патологию желудочно-кишечного тракта. По данным мировой статистики на Европейском континенте ЯБ встречается у 10% населения [1, 7], в США ей болеют около 20 миллионов человек, из которых 10000 ежегодно требуют оперативного лечения и 6000 погибают от осложнений вызванных этой патологией. По данным Украинского центра медицинской статистики, заболеваемость язвенной болезнью в нашей стране с 1990 года возросла на 38,4% [2], в то время как во многих развитых странах она динамично снижается [7].

Абсолютно доказано, что

Helicobacter pylori (*H. pylori*) в 100% случаев является причиной хронического антрального гастрита, в 95% случаев дуоденальных язв, в 90% случаев доброкачественных нелекарственных язв желудка и в 60-70% случаев рака желудка. Эти цифры говорят о важности проведения эрадикации *H. pylori* при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящее время схемы антигеликобактерной терапии отработанные и регламентированные международными соглашениями, Маастрихтским консенсусом 2 (2000) и 3 (2005), обязательно включают в себя ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе [11]. Тройная терапия назначается на срок не менее 7 дней (в США рекомендованная продолжительность курса лечения составляет 14 дней). 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%.

Однако сохраняется определенное количество пациентов с безуспешной эрадикацией *H. pylori* и рецидивами язвенной болезни по прошествии некоторого времени. В двойном слепом рандомизированном мультицентровом исследовании, проведенном Miehle S., Bayerdoffer E., Lehn L., было показано, что у Нр-негативных пациентов после эрадикации рецидивы дуоденальных язв в течение первого года не возникали вообще, а в течение 2-х лет возникли у 7% больных, причем все они оказались Нр-позитивными. В мультицентровом исследовании Munich Duodenal Ulcer Trial изучалась частота возникновения рецидивов дуоденальных язв после эрадикации Нр-инфекции на протяжении 5 лет. Наблюдения за больными показали, что рецидивы в течение этого срока

Параметры эффективности различных антисекреторных препаратов

	омепразол (омез)	эзомепразол (нексиум)	пантопризол (пантасан)	пантопризол (паноцид)	рабепразол (париет)	фамотидин (квamatел)
Число пациентов	19	17	18	16	15	14
Купирование болевого синдрома	8-9 сутки	3-4 сутки	3-5 сутки	3-5 сутки	2-3 сутки	6-8 сутки
Эрадикация <i>H. pylori</i>	n=16 78,9 %	n=16 94,1 %	n=18 100 %	n=16 100 %	n=15 100 %	n=11 78,6 %
Рубцевание язвы	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Латентный период, мин	190±14,1	104,1±7,8	111,2±6,4	110,2±11,4	98±8,4	144±7,8
Резистентность к впервые принятой дозе	4(21,1%)	1(5,9%)	0	0	0	3(21,4%)

возникли у 9 % пациентов, у которых была достигнута эрадикация, и у 81,7 % больных, которые оставались Нр-позитивными ($p = 0,001$).

Существует несколько причин недостаточной эффективности антигеликобактерной терапии.

Низкий комплаенс пациентов вследствие одновременного применения большого числа препаратов, побочные явления, активное курение [4].

Имеет место недостаточно точное выполнение схемы терапии: использование неполных схем лечения и попытки замены одних препаратов на другие, назначение недостаточных доз препаратов, сокращение курса терапии (менее 7 дней), что делает лечение неэффективным, с достижением эрадикации у менее, чем трети больных (27%). Генетический полиморфизм генов цитохрома Р-450, снижающий эффективность ИПП.

Одной из важных причин неудачи отмечается высокий уровень резистентности *H. pylori* к применяемым в антигеликобактерных схемах антибиотикам, (к метронидазолу резистентность составляет более 55%, кроме того, отмечается появление штаммов

резистентных к макролидам и амоксициллину) [4].

Возникает внутрисемейная реинфекция при отсутствии семейной терапии *H. pylori* [12, 13].

Причина неэффективности терапии также может заключаться в различии свойств ингибиторов протонной помпы различных поколений, препаратов-генериков ИПП [3].

Блокаторы протонного насоса в настоящее время являются основными базисными антисекреторными препаратами, применяющимися при обострениях язвенной болезни, входят в качестве обязательного компонента в состав основных схем эрадикационной антигеликобактерной терапии [5]. Существует четкая взаимосвязь между определенным уровнем и продолжительностью сохранения интрагастрального рН и заживлением пептических повреждений (эрозий и язв) желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода. Установлено, что оптимальная эффективность противоязвенной терапии достигается при поддержании интрагастрального рН выше 3,0 в течение 18 часов в сутки при лечении язв желудка [9, 10] и выше 4,0 — при лече-

нии язв луковицы двенадцатиперстной кишки [9]. Для эрадикации НР целесообразно повышение рН до 5,0 (лучше 6,0-7,0); при этом бактерия вступает в фазу деления и становится чувствительной к антибиотикам [5].

Однако ИПП первого поколения не полностью отвечают этим практическим требованиям [14]. Они медленно конвертируются в активную форму и создают максимальный для эрадикации антисекреторный эффект лишь к пятому—восьмому дню терапии.

Препараты следующего поколения пантопризол, рабепразол и эзомепразол обладают более выраженным и длительным антисекреторным эффектом, обеспечивая равномерное, длительное повышение интрагастрального рН до необходимых значений.

Цель исследования

— изучение кислотоингибирующей активности ингибиторов протонной помпы: эзомепразола (нексиума), рабепразола (париета), пантопризола (пантасана, паноцида), омепразола (омеза) в сравнении с блокаторами H₂-рецепторов гистамина: фамотиди-

Табл. 2

Процент времени с различными уровнями pH в течение периода наблюдения при многочасовой pH-метрии (в течение 6-ти часов) на фоне приема первой дозы антисекреторных препаратов

	омепразол (омез)	эзомеразол (нексиум)	пантопразол (пантасан)	пантопразол (паноцид)	рабепразол (париет)	фамотидин (квamatел)
ФИ pH	%	%	%	%	%	%
5 (0,86-1,29)	0,6	0,00	0,02	0,14	0,00	0,00
4 (1,30-1,59)	6,35	0,78	0,42	1,46	0,09	1,55
3 (1,60-2,29)	10,50	2,05	2,14	2,94	0,34	10,50
2 (2,30-3,59)	51,06	26,99	24,22	25,85	16,37	61,66
1 (3,60-6,99)	27,29	65,18	69,89	65,73	51,63	26,29
0 (7,00-8,50)	4,20	5,80	3,31	4,24	31,57	0,00

Табл. 3

Процент времени с различными уровнями pH в течение периода наблюдения при многочасовой pH-метрии (в течение 6-ти часов) спустя 5 суток после начала лечения

	омепразол (омез)	эзомеразол (нексиум)	пантопразол (пантасан)	пантопразол (паноцид)	рабепразол (париет)	фамотидин (квamatел)
ФИ pH	%	%	%	%	%	%
5 (0,86-1,29)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4 (1,30-1,59)	4,55	0,00	0,00	0,55	0,00	5,70
3 (1,60-2,29)	9,50	0,85	0,14	3,50	0,00	21,11
2 (2,30-3,59)	67,66	6,99	22,13	19,60	3,28	41,08
1 (3,60-6,99)	18,29	76,22	71,91	70,29	61,34	31,11
0 (7,00-8,50)	0,00	15,85	5,82	9,06	35,38	1,00

ном (квamatелом) и их влияние на результаты эрадикационной терапии.

Материал и методы

Обследовано 99 больных (69 мужчины и 30 женщин) с язвенной болезнью желудка (62 пациента) и двенадцатиперстной кишки (37 пациентов). Возраст больных составил от 19 до 48 лет.

Пациенты получали стандартную антигеликобактерную терапию кларитромицином по 500 мг. 2 раза в сутки, амоксициллином по 1000 мг. 2 раза в сутки с ингибитором протонной помпы в стандартной дозировке 2 раза в день на протяжении 7 дней. В зависимости от назначенного ИПП больные были разделены на шесть групп получавших различные антисекреторные препараты: первая группа пациентов (19 человек) получала омепразол (омез) по 20 мг. 2 раза в сутки, вторая группа (17 человек) - эзомеразол (нексиум) 40 мг. 2 раза в сутки, третья группа (18 человек) - пантопра-

зол (пантасан) 40 мг. 2 раза в сутки, четвертая группа - пантопразол (паноцид) 40 мг. 2 раза в сутки, пятая группа (15 человек) - рабепразол (париет) 20 мг. 2 раза в сутки, шестая контрольная группа (16 человек) - (14 человек) - фамотидин (квamatел) 20 мг. 2 раза в сутки.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания.

Диагноз подтверждали клиническими и инструментальными (ФГС с биопсией на *H. pylori*) данными, эрадикация *H. pylori* подтверждалась с помощью 13С-мочевинного дыхательного теста, быстрого уреазного теста. Выраженность антисекреторного эффекта ИПП оценивалась с помощью многочасового pH-мониторинга при помощи компьютерной системы на аппарате "Оримэт" НАГ 1Д-02, в состав которой входили: одноканальный pH-микрозонд с активным электродом, внешний хлористосеребряный электрод, мобильный накопитель данных и персональный компьютер с

программой для обработки результатов. pH-микрозонд калибровался в стандартных буферных растворах. При проведении исследований зонд вводился трансназально таким образом, чтобы активный электрод располагался в теле желудка. Мобильный накопитель фиксировал изменения внутрижелудочного pH через каждые 8 секунд.

Исходные показатели pH-метрии были получены экспресс-методом определения интрагастральной pH и до начала терапии у пациентов всех групп соответствовали выраженной и умеренной гиперацидности 0.86 – 1.59.

Многочасовая pH-метрия проводилась пациентам, не получавшим до этого не менее 7 дней антисекреторных препаратов, после приема первой дозы препаратов и спустя 5 суток после начала лечения.

При оценке действия препарата учитывались: наличие резистентности к впервые принятой дозе АСП — отсутствие повышения pH до 4,0 при приеме препарата; ско-

рость антисекреторного ответа, продолжительность латентного периода — отрезка времени от момента приема препарата до подъема интрагастрального $\text{pH} > 4,0$; эффективность действия препарата — процент времени с $\text{pH} > 4,0$ в течение периода наблюдения.

Критериями эффективности проводимой терапии являлись: купирование клинических симптомов заболевания, снижение уровня внутрижелудочного pH до рекомендуемого уровня, подтверждение эрадикации с помощью ^{13}C -мочевинного дыхательного, быстрого уреазного тестов, рубцевание язвы.

Результаты

На фоне проводимой терапии у большинства больных на 2-4 сутки от начала лечения уменьшилась выраженность болевого синдрома, полностью купированного к 3-7 суткам.

Рубцевание язвенного дефекта произошло у всех наблюдаемых пациентов. Процент эрадикации в разных группах пациентов находился в диапазоне 85,7 - 100%.

Параметры эффективности различных АСП представлены в таблице 1. Резистентность к впервые принятой дозе АСП в группе эзомепразола зарегистрирована у 1-го (5,9%) пациента, при применении пантопразола и рабепразола не наблюдалась вообще, в группе принимавшей омепразол она отмечена у 4 (21,1%) больных, и была статистически выше, чем в группе контроля принимавшей фамотидин (1 пациент - 7,1%). В то же время, наиболее низкий уровень эрадикации Н. pylori, среди всех исследуемых групп, наблюдался у пациентов принимавших омепразол (78,9%), что было сопоставимо с контрольной группой фамотидина (78,6%).

Рабепразол имел наименьший латентный период ($98 \pm 8,4$ мин), который по продолжительности значительно не отличавшийся от

латентного периода пантопразола ($108,2 \pm 6,4$ и $106,2 \pm 11,4$ мин), эзомепразола ($104,1 \pm 7,8$) и был достоверно меньше латентного периода омепразола и фамотидина ($190 \pm 14,1$ и $144 \pm 7,8$ мин соответственно). При оценке эффективности действия препарата (процента времени с $\text{pH} > 4,0$ в течение периода наблюдения), оптимальные результаты были достигнуты в группах рабепразола, пантопразола и эзомепразола, где во время многочасовой pH -метрии интрагастральная pH более 75% времени составляла более 4,0, что создавало оптимальные условия для заживления язвенного дефекта и максимальной активности антибактериальных препаратов (таблица 2,3).

Выводы

1. Омез в дозе 20 мг дважды в день имеет длительный латентный период и относительно небольшой по продолжительности период действия, что создает недостаточный уровень интрагастральной pH и обуславливает низкий уровень эрадикации (78,9%) и медленное купирование болевого синдрома (8-9 сутки). Эти результаты значительно не отличались от данных полученных в контрольной группе фамотидина (эрадикация - 78,6%, купирование болевого синдрома на 6-8 сутки).

2. Рабепразол (Париет) в дозе 20 мг 2 раза в сутки, эзомепразол (Нексиум) в дозе 40 мг 2 раза в сутки имея короткий латентный период, показали выраженное снижение уровня pH желудка более 92% времени наблюдения, купирование болевого синдрома (2-3 и 3-4 сутки соответственно) создавая оптимальные условия для действия антибактериальных препаратов и заживления слизистой при пептической язве.

3. Пантопразол (Пантасан, Панацит) в дозе 40 мг 2 раза в сутки, имея более длительный латентный период ($111,2 \pm 6,4$ и $110,2 \pm 11,4$), с более поздним на-

ступлением клинического улучшения (3-5 сутки), создавал достаточный уровень интрагастрального pH на протяжении более 77% времени наблюдения для успешного проведения антигеликобактерной терапии.

Литература

1. Чернякевич С.А., Бабкова И.В., Михалев А.И. Результаты лечения ингибиторами протонной помпы осложненных дуоденальных язв до и после оперативных вмешательств // Клиническая медицина, 2002, №9, с. 52-54.
2. Голубчиков М.В. Статистический обзор захворюваності населення України на хвороби органів травлення // Сучасна гастроентерологія і гепатологія, 2000, №1, с. 17-20.
3. Ткач С.М. Сходства и различия ингибиторов протонной помпы: какой препарат считать оптимальным? // Сучасна гастроентерологія. — 2003. - №2(120 С. 89-93).
4. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 412 с.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии. Рос. мед. журн., - 2001. - №1. — с. 14-19.
6. Яковенко А. В. Суточное мониторирование интрагастральной кислотности как метод выбора антисекреторных препаратов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1993. С. 19-21.
7. Freston J.W., Rose P.A., Heller C. et al. Safety profile of lansoprazole. // Drug safety. - 1999. - N.20(2). - P. 195-205.
8. Burget D. W., Chiverton K. D., Hunt R. H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // Gastroenterol. 1990. Vol. 99. P. 345-51.
9. Modlin IM, Sachs G: Acid Related Disease: Biology and Treatment: Section 2. The Regulation of Gastric Acid Secretion. Konstanz, Germany, Schnetztor Verlag, 1998.
10. Wolfe MM, Sachs G: Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. Gastroenterology 2000; 118: S9-S31.
11. Malferteiner P., Megraud F.,

- Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, 16, 167-180.
12. Axon A.T.R. Is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? // *J. Antimicrob. Chemother.* - 1996, N9. - P. 585-588.
13. Lambert J.R., Lin S.K., Aranda-Michel J. *Helicobacter pylori* // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1995. - Vol. 208, suppl. - P. 33-46.
14. Pantoflickova D., Darta G., Jornod P., Blum A.L. Antisecretory activity of PPIs // 8. *United European Gastroenterology Week. - Brussels, 2000. - Abstract P 54.*

Причини невдач антигелікобактерної терапії при пептичній язві

І.Л. Кляритьська, В.В. Кривий

У статті розглянуто застосування різних антисекреторних препаратів у антигелікобактерній терапії, їх вплив на ступінь ерадикації при пептичній виразці. Проведене порівняння омепразолу (омеза), езомепразолу (нексіума), пантапрозолу (пантасана, панопциду), рабепразолу (паріета) та фамотидіну (квamate-ла) з застосуванням багатогодинного моніторингу рН.

Ключові слова: пептична виразка, омепразол, езомепразол, пантапрозол, фамотидін, рабепразол, багатогодинний рН моніторинг, ефективність ерадикації.

The failure reasons of eradication therapy of *Helicobacter pylori* at peptic ulcer

I.L. Klyaritskaya, V.V. Krivoy

In article regards various antisecretory agents in eradication therapy of *Helicobacter pylori*, their influence on a degree of the eradication at peptic ulcer. Comparison omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, famotidin, rabeprazole with application of pH-monitoring.

Key words: peptic ulcer, omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, famotidin, rabeprazole, pH-monitoring, efficiency of eradication.