



ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ В УСЛОВИЯХ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Бурков С. Г.

Поликлиника № 3 Управления делами Президента РФ, Москва.

Больной Б., 58 лет, обратился к гастроэнтерологу поликлиники с жалобами на почти постоянные, тупые ноющие боли в подложечной области, уменьшающиеся после приема пищи, иррадиирующие в межлопаточное пространство, ночные, «голодные» боли, периодически возникающую тошноту, рвоту, приносящую облегчение, плохой сон, слабость.

Находится под наблюдением кардиолога и нефролога поликлиники с диагнозом: ИБС: Стенокардия напряжения 2-й функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (2007 г.). НК II степени. Гипертоническая болезнь 2-й степени. Подагра, тофусная форма, рецидивирующее течение. Бронхоэктатическая болезнь. Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Из анамнеза известно, что больной в течение последних 10 лет наблюдается по поводу ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, подагры, по поводу которых неоднократно проводилось стационарное лечение.

В 2004 году при обследовании, проводившемся в стационаре, установлен диагноз язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (при ЭГДС выявлена рубцовая деформация луковицы), хронического гастродуоденита. В течение последующих 8 лет обострений заболевания не отмечалось.

Описанные выше боли в подложечной области беспокоят в течение последних 4–5 дней.

По поводу основных заболеваний регулярно принимает амлодипин (норваск) 10 мг; конкор 5 мг; моносан 80 мг (40 мг × 2 раза в день); клопидогрель (зилт) 75 мг; аллопуринол 100 мг; физиотенз 200 мг (под контролем А/Д); гипотиазид 20 мг.

При осмотре: Состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, нормальной влажности. Голени пастозны. Лимфатические узлы доступные пальпации не увеличены. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыханий 16 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Единичные экстрасистолы.

Акцент 2-го тона над аортой. Небольшой систолический шум в 1-й точке. ЧСС = 56 уд. в 1 мин. А/Д = 145/85 мм рт. ст. Язык влажный, у корня обложен беловато-коричневым налетом. Живот при пальпации мягкий, болезненный при пальпации в подложечной области. Печень не увеличена, не пальпируется. «Пузырные» симптомы не определяются. Физиологические отправления в норме. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Клинический и биохимический анализы крови не выявили значимых отклонений.

На фоне приема клопидогреля: АЧТВ 34,2, МНО 0,98, фибриноген 4, протромбин 110,3, протромбиновое время 10,8, этаноловый тест отрицательный. В анализе мочи белок 120 мг/л.

Учитывая наличие болей в подложечной области, язвенной болезни в анамнезе, систематический прием не менее 7 лекарственных препаратов, для исключения эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки больному была произведена ЭГДС, при которой слизистая в верхней и средней трети пищевода бледно-розовая, рельеф не изменен. В нижней трети слизистая отечна, определяются продольные участки гиперемии. Розетка кардии смыкается не полностью. В желудке умеренное количество мутного содержимого. Слизистая в теле и антральном отделе умеренно истончена, отечна, с очагами гиперемии. В антральном отделе определяются единичные эрозии размером до 2–3 мм. Складки в теле эластичны, перистальтика глубокая. Биопсия (ХЕЛПИЛ-тест). Привратник сомкнут. Луковица двенадцатиперстной кишки деформирована за счет рубцовых втяжений, слизистая отечна, с очагами гиперемии и мелкими эрозиями. По передней стенке определяется плоская язва размером до 1 см. Слизистая и рельеф нисходящего отдела без изменений. Заключение: Катаральный эзофагит. Очаговый гастрит тела желудка. Эрозивный гастрит выходного отдела желудка. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. ХЕЛПИЛ-тест положительный (+++).

Таким образом, установлен диагноз: язвенная болезнь с локализацией процесса в луковице двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с инфекцией Хеликобактер пилори, в стадии обострения. Эрозивный гастрит.

В условиях полифармации (пациент вынужден в связи с полиморбидностью ежедневно принимать не менее 7 лекарственных препаратов различных групп, включая клопидогрель), когда возникла необходимость проведения эрадикационной терапии, а в последующем и длительной антисекреторной терапии, было решено назначить Нольпазу® (ингибитор протонной помпы пантопразол компании КРКА) — наиболее предпочтительный в данной ситуации препарат, обладающий, благодаря метаболической нейтральности наименьшими лекарственными взаимодействиями.

ДЛЯ СПРАВКИ

В подобной ситуации неизбежно встает вопрос о лекарственном взаимодействии, возможном развитии нежелательных побочных явлений, поскольку, попадая в организм человека, лекарственные средства (ЛС) воздействуют не только на патологический процесс, но и вступают во взаимодействие друг с другом (под воздействием ЛС понимают изменение действия одного препарата под влиянием другого). Рациональным сочетанием препаратов удастся в ряде случаев повысить их терапевтическую эффективность, уменьшить токсичность, поскольку хорошо известно, что лекарственное взаимодействие может приводить к очень серьезным неблагоприятным последствиям. По данным статистических исследований, в результате взаимодействия ЛС развивается около 50% побочных реакций на препараты, а среди пациентов, умерших в результате побочных реакций от лекарств, приблизительно 30% скончались вследствие взаимодействия препаратов. Поэтому с целью предотвращения неблагоприятных эффектов наиболее оправданным является подбор комбинации ЛС с наименьшей степенью взаимодействия. Исходя из этого, становится очевидной значимость оценки возможных лекарственных взаимодействий при подборе терапии. Знания об основных лекарственных взаимодействиях позволяют врачу повысить безопасность проводимой терапии. В современных условиях, когда пациенты получают одновременно сразу несколько ЛС для лечения их заболевания (заболеваний), проблема лекарственного взаимодействия представляется крайне важной для практического врача. Ведь неблагоприятные явления, возникшие вследствие лекарственного взаимодействия, могут приводить к потере терапевтического эффекта или усилению токсичности (передозировке).

Рассматривая вопрос об эрадикационной терапии инфекции Хеликобактер пилори, необходимо напомнить, что в 2010 году был принят Консенсус

Маастрихт-IV по диагностике и лечению инфекции Хеликобактер пилори. Касаясь схем эрадикации, эксперты констатировали, что тройная терапия — ингибитор протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин (метронидазол) — остается рекомендованной терапией первой линии. Сроки лечения рекомендовано пролонгировать до 10–14 дней. Рекомендации РГА и НОГР полностью согласуются с решениями IV Маастрихтского консенсуса.

В последние годы (W. Chey и соавт., 2007) для повышения эффективности эрадикационной терапии было предложено проведение так называемой последовательной терапии, особенно у пациентов с высоким риском неудачи эрадикации (например, у курильщиков) и с кларитромицин-резистентными штаммами хеликобактера. В этом случае лечение проводится в 2 этапа: в первые 5 дней назначаются: ИПП 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки. В следующие 5 дней: ИПП 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + тинидазол 500 мг 2 раза в сутки (при этом достигается уровень эрадикации 91–95%). Однако в России крупных исследований последовательной терапии не проводилось.

Если антибактериальные препараты, необходимые для элиминации микроорганизма, однозначно определены, то какой конкретно ИПП целесообразно применять в схемах эрадикационной терапии, Консенсус не указывает.

ИПП являются последней генерацией антисекреторных ЛС, действующих непосредственно на протонную помпу париетальной клетки, ингибируя ее активность и обеспечивая выраженный эффект независимо от природы кислотостимулирующего фактора. По мере накопления практического опыта были выработаны подходы к дифференцированному использованию различных ИПП в зависимости от особенностей их фармакодинамики. Различия касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоблокирующего эффекта (зависит от их рН-селективности), взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450.

Установлено, что все ИПП, за исключением пантопразола, обратимо связывают или цистеин-813, или цистеин-321 (лансопразол) протонной помпы, что приводит к ковалентной блокаде помпы. В отличие от них пантопразол связывается сразу с двумя цистеинами — 813 и 822. Последний имеет уникальное значение, так как именно он обеспечивает устойчивость связывания и длительность ингибирования протонной помпы и соответственно блокады продукции кислоты. Поэтому после прекращения приема других ИПП кислотность восстанавливается за счет нарушения химической связи с протонной помпой, а при использовании пантопразола — преимущественно в результате синтеза новых помп. В итоге время

восстановления секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 часов, для омепразола и рабепразола — около 30, а пантопразола — приблизительно 46 часов. То есть пантопразол (Нольпаза®) обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект.

В печени все ИППП подвергаются экстенсивному метаболизму при участии цитохромной системы P450. Это полифункциональная ферментная система, имеющая в своем составе около 250 установленных на сегодня изоферментов, которые участвуют не только в метаболизме лекарств, но и в синтезе ряда биологически активных субстанций. Описан такой феномен, как полиморфизм P450, смысл которого состоит в различной активности некоторых изоферментов системы цитохрома у отдельных индивидуумов. Феномен полиморфизма имеет ряд клинически значимых следствий, среди которых наиболее важными являются генетически детерминированное снижение скорости метаболизма поступившего в организм ЛС и неизбежное межлекарственное взаимодействие вследствие увеличения нагрузки на соответствующие изоферменты цитохрома P 450. Именно поэтому, метаболизируясь в печени и влияя на микросомальные ферменты гепатоцитов, большинство ИППП ингибируют метаболизм многих ЛС, таких как диазепам, фенитоин, варфарин, β-адреноблокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, кларитромицин. Кроме того, в последние годы было доказано, что сочетанное назначение ИППП и клопидогреля пациентам с инфарктом миокарда существенно повышает риск развития повторного инфаркта. Омепразол и другие ИППП снижают антитромбоцитарный эффект препарата, ингибируя изоэнзим цитохрома P450 2C19, и тем самым нарушают его биоактивацию в печени. Подобного нежелательного эффекта лишен пантопразол (Нольпаза®), который может назначаться на фоне терапии клопидогрелем.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что пациенты, которым показана эрадикационная терапия, нередко страдают целым «букетом» заболеваний, получают сопутствующую фармакотерапию, и таким образом вероятность клинически значимых лекарственных взаимодействий достаточно высока. В этой связи в случаях, когда необходим сочетанный прием нескольких препаратов, а «набор» антимикробных средств строго регламентирован, крайне желательно использовать ИППП с наиболее низкой аффинностью к цитохрому P450. Этому условию вполне отвечает пантопразол, который по безопасности превосходит все прочие ИППП.

Исследования последних лет, касающиеся исходов эрадикационной терапии с применением пантопразола, убедительно доказали, что с применением последнего удается добиться требуемого уровня элиминации микроорганизма (85% и более).

Нольпаза® не аккумулируется в организме, а повторные приемы препарата в течение суток не влияют на его фармакокинетику. Более того, с учетом особенностей метаболизма нет необходимости в специальном подборе дозы препарата у пожилых больных или пациентов с почечной или умеренно выраженной печеночной недостаточностью.

Поэтому, проводя эрадикационную терапию в условиях неизбежной полифармации, из всех существующих ИППП наиболее оправданным представляется выбор пантопразола, который является идеальным антисекреторным препаратом для пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные средства.

ЛЕЧЕНИЕ

В связи с выявленными патологическими изменениями больному рекомендован 10-дневный курс эрадикационной терапии: пантопразол (Нольпаза®) 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин (Фромилид®) 500 мг 2 раза в день, при этом базовая терапия не менялась. После завершения курса эрадикации пациент продолжил прием Нольпазы® в дозе 40 мг в сутки. В первые 3 дня боль в подложечной области и изжога были купированы и более не возобновлялись. Проведенная на 28-й день контрольная ЭГДС, зафиксировала положительную динамику: в нижней трети пищевода сохранялась умеренно отечная слизистая оболочка, в выходном отделе желудка в месте бывших эрозий — участки очаговой гиперемии и полное рубцевание язвенного дефекта.

Пациенту рекомендовано продолжить прием Нольпазы® в дозе 20 мг/сут. и в последующем (учитывая продолжающуюся терапию клопидогрелем).

В заключение следует отметить, что Нольпаза® выпускается в двух дозировках — в таблетках по 20 и 40 мг, это позволяет легко подобрать необходимую дозу препарата. Например, в случае эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки может быть назначена одна таблетка Нольпазы® 40 мг в сутки, при проведении эрадикации назначается Нольпаза® в дозе 40 мг × 2 раза в сутки. Поддерживающая терапия пантопразолом может проводиться в дозе 20 мг в сутки.

Таким образом, благодаря высокой эффективности и безопасности на сегодня наиболее выигрышным терапевтическим агентом для проведения эрадикационной терапии, лечения и профилактики обострений язвенной болезни общепризнан препарат Нольпаза® компании КРКА.



ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. VIII, № 1. — С. 105–107.
2. Ивашкин В. Т., Мезро Ф., Лапина Т. Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. — М.: Триада-Х, 1999.
3. Chang C. S. The effect of intragastric activity on *Helicobacter pylori* eradication with bismuth-metronidazole-amoxicillin / C. S. Chang, C. Y., Yang F. N. Wong et al. // *Hepatogastroenterology*. — 1999. — Vol. 46. — P. 2713–2717.
4. Черногорова М. В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: лечение и наблюдение в поликлинике / М. В. Черногорова, Е. А. Белоусова, А. Р. Златкина // РЖГТК. — 2001. — прил. № 15. — С. 5; Публ. № 153. — С. 43.
5. Маев И. В. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Е. Г. Петрова // *Клин. мед.* — 2002. — № 6. — С. 7–12.
6. Лапина Т. Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / Т. Л. Лапина // *РМЖ*. — 2001. — Т. 9, № 13–14. — С. 602–607.
7. Григорьев П. Я. Пилорический геликобактериоз: диагностика, лечение / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко, Н. А. Агафонова и др. // *Леч. врач.* — 2002. — № 6. — С. 3–8.
8. Ивашкин В. Т. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. — М.: МЕД-пресс-информ, 2002. — С. 127.
9. Лапина Т. Л. Современные подходы к лечению кислотозависимых и *H. pylori* — ассоциированных заболеваний / Т. Л. Лапина // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* — 2001. — № 1. — С. 21–27.
10. Modlin I. M., Sachs G. Acid related diseases: biology and treatment. — Schnetztor-Verlag GmbH D-Konstanz, 1998. — P. 197–241.
11. Scott B. B. Bismuth-containing single-antibiotic 1-week triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication / B. B. Scott // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 12. — P. 277–279.