

Опыт применения омепразола у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

И.Г. Никитин¹, М.П. Прушковская²

¹ Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Центральная клиническая больница РАН

В статье обсуждаются вопросы использования ингибиторов протонной помпы у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Приводятся собственные данные о применении Омепразола Сандоз в комплексе с кларитромицином и амоксициллином/клавулатом в составе антихеликобактерной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в фазе обострения. Использование такой эрадикационной терапии позволяет добиться высоких клинических результатов: рубцевания язвенных дефектов — в 100% случаев, эрадикации *H. pylori* — в 88% случаев.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, омепразол, антихеликобактерная терапия.

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки является наиболее распространенной патологией желудочно-кишечного тракта. В развитии данного заболевания доказана патогенетическая роль *Helicobacter pylori*. После проведения антихеликобактерной терапии наблюдается значительное снижение частоты рецидивов ЯБ: если исходно они возникают в течение года у 60–100% пациентов, то после терапии — у 10–15%. Контроль продукции кислоты в желудке и эрадикация *H. pylori* являются в настоящее время самыми действенными лечебными мероприятиями при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*.

Впервые рекомендации по диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированной ЯБ были приняты в 1994 г. на конференции Национального института здоровья США. Согласно Маастрихтскому соглашению (2000) терапия *H. pylori*-ассоциированных заболе-

ваний включает двухступенчатую схему, где базисными препаратами являются **ингибиторы протонной помпы (ИПП)**. Использование в эрадикационных схемах в качестве антисекреторных препаратов именно ИПП обусловлено их особыми механизмами взаимодействия с инфекционным агентом и антибактериальными средствами.

Во-первых, при изучении *in vitro* влияния ИПП на *H. pylori* показано, что эти препараты обладают бактерицидной активностью в отношении данного микроорганизма. Во-вторых, ИПП проявляют выраженный синергизм с антибактериальными препаратами, активными в отношении *H. pylori*, который связан с мощным и стойким антисекреторным эффектом ИПП. При значениях pH, близких к нейтральным, увеличивается стабильность в кислой среде желудка некоторых антибактериальных препаратов, используемых в эрадикационных схемах, повышается их активность и *H. pylori* становится более восприимчивой к действию антибиотиков. Повышая pH в желудке, ИПП также сти-

мулируют защитные факторы макроорганизма, направленные против бактерии: увеличивается содержание секреторных антител к *H. pylori* на поверхности слизистой оболочки желудка и функциональная активность нейтрофилов. Благодаря этим свойствам ИПП служат важнейшим компонентом эрадикационной терапии хеликобактериоза, и в настоящее время большинство исследователей среди всех антисекреторных препаратов отдают приоритет использованию при ЯБ именно ИПП в комплексе с антибиотиками. Во многих национальных руководствах и стандартах антихеликобактерной терапии препаратом выбора считается омепразол.

Ингибиторы протонной помпы блокируют последний этап синтеза соляной кислоты — работу фермента H^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы (протонной помпы) париетальных клеток желудка, обеспечивая мощное и длительное подавление продукции кислоты вне зависимости от природы стимулирующего фактора. Ингибиторы протонной помпы угнетают секрецию соляной кислоты до 100%, причем ввиду необратимости ингибирования протонной помпы (это характерно для омепразола) эффект сохраняется в течение нескольких дней. После отмены препарата восстановление продукции соляной кислоты происходит на 4–5-й день после ресинтеза фермента. Важно отметить отсутствие феномена “рикошета” после отмены ИПП.

Омепразол является наиболее известным представителем ИПП, хорошо зарекомендовавшим себя при лечении различных кислотозависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Омепразол связывается с белками плазмы на 95%. Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме колеблется от 1 до 4 ч, биодоступность составляет 40–60%, причем на этот показатель в отличие от других ИПП не влияет одновременный прием пищи или антацидов. Период полувыведения препарата составляет 0,65 ч.

Успех использования омепразола в эрадикационной терапии обеспечивается также его синергизмом с антибактериальными средствами, выбор которых имеет большое значение в антихеликобактерной терапии. Маастрихтские рекомендации (2000) включают следующие антибиотики, активные в отношении *H. pylori*: кларитромицин (который является самым активным из всех макролидов в отношении *H. pylori* и проявляет синергизм с ИПП у 91% изученных штаммов), а также амоксициллин, метронидазол и тетрациклин.

С 1996 г. Российской гастроэнтерологической ассоциацией проводится динамическое наблюдение за уровнями антибиотикорезистентности *H. pylori* к амоксициллину, метронидазолу и кларитромицину. За период с 1996 по 2001 г. в России возросла доля резистентных к кларитромицину штаммов (от 0 до 13,8%), но затем наметилась тенденция к снижению частоты резистентности *H. pylori* к данному антибактериальному препарату. Резистентных к амоксициллину штаммов *H. pylori* не было выделено с 1997 г. Уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу в России в 2001 г. составил 55,5%, что в 2 раза выше среднего показателя в Европе (25,5%).

В последние годы перед клиницистами возникает проблема выбора лекарственных препаратов, так как их арсенал практически ежегодно пополняется всё новыми средствами. Весьма актуальным является выбор адекватных схем лечения *H. pylori*-ассоциированной ЯБ с учетом соотношения стоимость/эффективность рекомендуемого курса терапии.

В настоящее время существует немало генерических препаратов омепразола, эффективность которых имеет различную доказательную базу. В частности, большое число публикаций посвящено эффективности **Омепразола Сандоз** при различных желудочно-кишечных заболеваниях. Нами было проведено исследование эффектив-

ности лечения ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, с использованием лекарственных препаратов Омепразола Сандоз, кларитромицина и амоксициллина/клавulanата. В исследование было включено 36 больных (24 мужчины и 12 женщин) язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, в фазе обострения. Диагноз верифицировали на основании данных комплексного обследования больных. Средний возраст пациентов составил $32,9 \pm 1,8$ года.

Всем больным проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией из антрального отдела и тела желудка. Для **диагностики инфекции *H. pylori*** применялись следующие методы:

- гистологический (по Сиднейской классификации дифференцировали три степени инфицированности слизистой оболочки *H. pylori*; морфологическая оценка проводилась с учетом инфильтрации слизистой оболочки полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарными клетками, степени атрофии, наличия метаплазии или дисплазии эпителия по трем степеням);
- быстрый уреазный тест с гастробиоптатом (диагностическая среда предоставлена НПФ “Литех”);
- молекулярно-генетический метод — проведение полимеразной цепной реакции с использованием копрофилтратов (исследование проводилось в НПФ “Литех”);
- уреазный дыхательный тест с использованием мочевины, меченной тяжелым изотопом углерода ^{13}C (исследование проводилось на хромато-масс-спектрометре в лаборатории лечебно-диагностического центра НИИ биомедицинской химии РАМН).

Гистологическое исследование и быстрый уреазный тест с гастробиоптатом проводились всем пациентам, а в качестве третьего метода диагностики применялся

либо уреазный дыхательный тест, либо полимеразная цепная реакция. Статус инфекции *H. pylori* считали верифицированным при совпадении результатов двух из трех использованных диагностических методик.

Исследование pH в желудке осуществляли с помощью портативного ацидогастрометра “Гастроскан-24” (“Исток-Система”, Россия), который автоматически фиксирует pH в течение суток с частотой 1 раз в 20 с. Во время исследования проводились фармакологические пробы с Омепразолом Сандоз.

Всем пациентам, включенным в исследование, назначалась **эрадикационная терапия** по следующей схеме: Омепразол Сандоз 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин/клавulanат 1000 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед. Затем в течение 3 нед продолжали прием Омепразола Сандоз по 20 мг 1 раз в сутки.

Результаты исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость Омепразола Сандоз. При проведении суточной pH-метрии у 29 человек (82,3%) регистрировалась гиперсекреторная активность. Фармакологические пробы с Омепразолом Сандоз подтвердили хороший антисекреторный эффект препарата: длительность антисекреторного действия составила $15,8 \pm 2,4$ ч, длительность поддержания $\text{pH} > 4$ — $12,6 \pm 2,9$ ч. Случаев резистентности к Омепразолу Сандоз у пациентов выявлено не было.

При ЭГДС у всех пациентов были обнаружены язвенные дефекты от 0,4 до 1,7 см в диаметре с локализацией в луковице двенадцатиперстной кишки. У 3 пациентов имелись два язвенных дефекта в виде “целующихся” язв, у 10 человек выявлялся сопутствующий эрозивный дуоденит. При морфологической оценке слизистой оболочки желудка у всех пациентов отмечались явления гастрита различной степени активности, у 4 человек выявлялись участки кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела желудка, а у 7 пациен-

тов — атрофия слизистой оболочки антрального отдела низкой или средней степени.

Все обследованные пациенты были инфицированы *H. pylori*. Уровень обсемененности по данным гистологического исследования гастробиоптатов у 69% пациентов был высоким, у 25% — средним, у 6% — низким.

Степень заживления язвенных дефектов оценивалась с помощью ЭГДС через 2 нед от начала терапии. Полное рубцевание язвенных дефектов произошло у 100% больных. Через 4 нед после окончания эрадикационной терапии было обследовано 32 из 36 человек, включенных в исследование. Контроль эрадикации проводился с помощью вышеописанных диагностических методик, по данным которых эрадикация *H. pylori* была достигнута у 31 пациента (88,4%). Следует отметить хорошую переносимость выбранных препаратов для антихеликобактерной терапии: ни у одного из включенных в исследование пациентов не было отмечено серьезных нежелательных явлений.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что использование для эрадикационной терапии Омепразола Сандоз в сочетании с кларитромицином и амоксициллином/клавуланатом позволяет добиться высоких клинических результатов и преодолеть 80% порог эрадикации *H. pylori*, рекомендованный Маастрихтским соглашением в качестве стандарта высокоэффективного лечения. В связи с этим данную схему эрадикационной терапии можно с уверенностью рекомендовать для практического применения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Omeprazole in Duodenal Ulcer Patients

I.G. Nikitin and M.P. Prushkovskaya

Article is dedicated to aspects of use of proton pump inhibitors for treatment of peptic duodenal ulcer. Our own data are shown about use of Omeprazol Sandoz combined with clarithromycine and amoxicilline/clavulanate as a part of anti-helicobacter treatment in acute stage of peptic duodenal ulcer. Such eradication therapy provides good clinical success: healing of ulcer defects — in 100% of pts; eradication of *H. pylori* — in 88% of pts.

Key words: duodenal peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, omeprazole, anti-helicobacter treatment.

Рекомендуемая литература

- Абдулхаков Р.А., Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к основным компонентам эрадикационной схемы // Педиатрия. 2002. Прилож. 2. С. 21–22.
- Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: Академкнига, 2001. 304 с.
- Cullen D., Collins B., Humphries H. et al. *Campylobacter pylori* and recurrences of duodenal ulcers — a 12-month follow-up study // Lancet. 1987. V. 2. P. 1109–1111.
- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *H. pylori* Study Group // Gut. 1997. V. 41. № 1. P. 8–13.
- Dattilo M., Figura N. *Helicobacter pylori* infection, chronic gastritis, and proton pump inhibitors // J. Clin. Gastroenterol. 1998. V. 27. Suppl. 1. P. S163–S169.
- Erah P.O., Goddard A.F., Barrett D.A. et al. The stability of amoxycillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection // J. Antimicrob. Chemother. 1997. V. 39. № 1. P. 5–12.
- Hentschel E., Brandstatter G., Dragosics B. et al. Effect of ranitidine and amoxycilline plus metronidazole on the eradication of *H. pylori* and the recurrence of duodenal ulcer // N. Engl. J. Med. 1993. V. 328. № 5. P. 308–312.
- NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease // JAMA. 1994. V. 272. P. 65–69.
- Rauws E.A.J., Langenberg W., Houthoff H.J. et al. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and anti-ulcer treatment // Gastroenterol. 1988. V. 94. P. 33–40.