



## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

**Н.И. Жернакова<sup>1</sup>**

**Д.С. Медведев<sup>2</sup>**

**А. Пожарский<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Белгородский  
государственный  
университет*

<sup>2</sup> *Санкт-Петербургский  
институт биорегуляции  
и геронтологии ЦЗО РАМН*

<sup>3</sup> *Университет им. П. Страдина,  
Рига, Латвия*

*e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru*

Язвенная болезнь представляет собой чрезвычайно сложную медицинскую научную проблему. В статье представлены обзор литературы по подходам к консервативной терапии язвенной болезни. В условиях полиморбидности и полипрагмазии все большее значение приобретает реализация принципов рациональной фармакотерапии в клинической практике.

Ключевые слова: язвенная болезнь, медикаментозная терапия.

Изменения в концепции патогенеза язвенной болезни (ЯБ) определили новые подходы и в медикаментозной терапии. Прежде всего, это связано с внедрением мощных антисекреторных препаратов и эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* (НР).

Базисными антисекреторными препаратами для лечения ЯБ, которые обеспечивают эффективный контроль над кислотообразованием, являются на сегодняшний день H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса [4, 30].

Применение H<sub>2</sub>-блокаторов гистаминовых рецепторов существенно повлияло на течение ЯБ: увеличился процент рубцевания язв до 86–96%, сократились сроки лечения, уменьшилось число оперативных вмешательств по поводу ЯБ и ее осложнений [16]. Как показывают исследования [5], за двадцатилетний период использования препаратов этой группы количество операций по поводу ЯБ уменьшилось в 8 раз. За создание первого H<sub>2</sub>-блокатора буримамида, работы над которым продолжались в течение восьми лет, английский ученый Black J. в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии.

Синтез препаратов из этой группы впервые был осуществлен в 1972 г., после обнаружения и тщательного изучения двух различных рецепторов, через которые осуществляется действие гистамина. На этом этапе исследований было синтезировано два аналога гистамина – буримамид и метиамид, которые отчетливо блокировали действие гистамина на H<sub>2</sub>-рецепторы и подавляли секрецию HCl в желудке, вызванную не только гистамином, но и другими стимуляторами (пентагастрином, Г, эфирами холина, приемом пищи). Однако клиническое их применение оказалось невозможным из-за множества тяжелых побочных эффектов (агранулоцитоз, гинекомастия, повышение содержания креатинина и активности сывороточных трансаминаз и др.) [10].

В 1975 г. был синтезирован новый антагонист H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов – циметидин [25]. Наряду с выраженной способностью тормозить желудочное кислотообразование, применение циметидина длительно связывали с его возможностью нормализации моторной деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки, что приводило к улучшению процессов ощелачивания, а также с индуцированием эндогенного синтеза простагландинов в желудке. Несомненно, применение циметидина открыло новую эру в лечении ЯБ. Однако существование рефрактерных к циметидину дуоденальных язв, нейтро- и тромбоцитопении, аутоимунной гемолитической анемии, гиперпролактинемии, гинекомастии, галактореи, других побочных эффектов, привело к ограничению и сведению к минимуму применения циметидина.



К настоящему времени предложено несколько поколений блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина: ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин [7, 14, 22, 23, 24, 25].

Анализ результатов влияния H<sub>2</sub>-блокаторов второго и третьего поколения на степень снижения суточной и ночной секреции показал, что у больных ЯБДК прием 150 мг ранитидина через 2-3 часа вызывал понижение внутрижелудочной кислотности на 80%, через 6-8 часов с момента приема торможение внутрижелудочной секреции сохранялось на уровне 60-70%, через 10-12 часов - на уровне 40-50%. Фамотидин в дозе 20 мг через 2 часа снижал секрецию на 85-90%, через 6 часов на - 70-75%, через 10 часов - на 40-45% [31].

Коррекция желудочной секреции при ЯБ важна не только с позиции устранения или нейтрализации синтеза соляной кислоты на различных этапах ее образования, но и с позиции взаимодействия протонов, проникающих через слизистую оболочку желудка с буферными системами плазмы крови. Феномен обратной диффузии ионов водорода считается этиопатогенетическим фактором язвообразования, ввиду того, что диффузия протонов из просвета желудка и ДПК сквозь эпителий может приводить к ацидозу межклеточного пространства, что губительно для самого эпителия [29]. В отличие от ингибиторов протонной помпы, H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов способны нормализовать кислотно-основное состояние, устраняя ацидоз, возникающий при язвенной болезни [29]. Блокада H<sub>2</sub> рецепторов гистамина париетальных клеток приводит к снижению секреции кислоты и, следовательно, к уменьшению ее повреждающего действия на слизистую. Сама по себе соляная кислота не приводит к значительным изменениям морфологии слизистой без пепсина. Пепсин обладает протеолитическими свойствами только в кислой среде и при оптимальном рН 1,5-2,0. Когда среда нейтральная, пепсин не является агрессивным фактором [29]. Кроме опосредованного влияния на активность пепсина, имеются данные о свойствах H<sub>2</sub>-блокаторов гистаминовых рецепторов (фамотидин) тормозить синтез пепсина, стимулировать кровоток в слизистой оболочке желудка, усиливать слизеобразование и синтез простагландинов, а также стимулировать пролиферативные процессы в желудочном эпителии [20, 22, 25]. В этой связи применение H<sub>2</sub>-блокаторов гистаминовых рецепторов является патогенетически оправданным.

Применение препаратов, блокирующих H<sub>2</sub>-гистаминовые рецепторы, у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени и почек может способствовать поражению кроветворной системы, развитию агранулоцитоза, лейкопении, тромбоцитопении, панцитопении. В связи с проникновением этих препаратов через гематоэнцефалический барьер в 2-3,5% случаев наблюдались головокружение, спутанность сознания, головная боль, сонливость, утомляемость и общая слабость, депрессия и галлюцинации, особенно у пожилых больных или пациентов с нарушением функции печени и почек [22, 24].

На развитие реакций гиперчувствительности, включающих лихорадку, сыпь, артралгии, миалгии, анафилаксию, а также о случаях гинекомастии и импотенции - при этом процент их проявлений и четкая связь с лечением не была установлена - указано в Британском Национальном 36-м Формуляре (1998).

Описаны случаи развития холестатического гепатита на фоне приема ранитидина, верифицированного исследованием биоптата печени (панацинарный канальцевый холестаз и холестатические розетки), клинические и лабораторные признаки которого проходили полностью после отмены препарата [37, 39].

В исследованиях Хомерики С.Г. с соавт. (2000) показано, что H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов (квamatел) препятствует выработке активных форм кислорода нейтрофилами, что подавляет перикисное окисление липидов, являющееся, в свою очередь, универсальным механизмом повреждения тканей организма. В этих же исследованиях показано на применения его с максимальным успехом у больных с комплексной патологией, нуждающихся в лечении разными группами медикаментозных средств. Речь идет прежде всего о пациентах с сердечной и легочной патоло-



гией. Поскольку фамотидин (квamatел) не взаимодействует с системой цитохрома P-450 и не влияет на метаболизм в печени других лекарственных препаратов [33].

Известно, что в патогенезе язв пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки важную роль играет ночная секреция HCl. Применение таких блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, как ранитидин, низатидин, фамотидин (квamatел), безусловно нашло свое место в антисекреторной терапии ЯБ [17, 19]. Однако H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов не всегда приводят к снижению ночной секреции HCl, что негативно сказывается на эффективности лечения [26].

Возможность наиболее мощного и длительного антисекреторного эффекта при лечении кислотозависимых заболеваний была реализована благодаря сравнительно новому классу лекарственных средств, непосредственно блокирующих H, K, АТФ-азу (протонную помпу) париетальной клетки [2, 3, 27].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) используются в качестве кислотосупрессивной терапии при ЯБ около 15 лет. Протонная помпа (протонный насос) – это ферментный белок, находящийся на апикальной мембране секреторных канальцев обкладочных клеток [34, 35, 40]. Первым из ИПП на фармацевтическом мировом рынке был зарегистрирован омепразол (1987 г., Швеция), который длительное время оставался единственным препаратом этой группы. Затем стал использоваться лансопразол (1992 г., Франция) и пантопразол (1994 г., Германия). В настоящее время известно пять групп ИПП: омепразол (лосек, гастрозол), лансопразол (превацид, ланзап), пантопразол (протоникс, контралок), рабепразол (париет, ацифекс), эзомепразол (нексиум – оптический изомер омепразола) [6, 22, 36].

ИПП являются замещенными производными бензимидазола. В желудке ИПП, будучи слабыми основаниями, накапливаются во внутриклеточных канальцах париетальных клеток, связывают ионы водорода и только тогда становятся собственно ингибиторами, взаимодействуя с SH-группами протонной помпы, расположенными на поверхности апикальной мембраны, приводя к инактивации H, K, АТФ-азы (протонной помпы) и, следовательно, к ингибированию кислотопродукции. Все ИПП являются смесью R- и S- изомеров (энантиомеров) или рацематами (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол) [24, 38]. Только эзомепразол является чистым оптическим S-изомером омепразола [21]. Различия в структуре ИПП касаются, главным образом, радикалов на пиридиновом кольце, что и определяет особые свойства отдельных представителей этого класса. Свойства ИПП связаны с показателем рKa (константы диссоциации), что означает накопление препарата в париетальной клетке [21]. Этот показатель наиболее высок у рабепразола – 5,0, существенно ниже у омепразола и эзомепразола – 4,13, лансопразола – 4,01, самый низкий у пантопразола – 3,96 [24]. Так, рабепразол за счет наиболее выигрышных значений рKa может превращаться в активную форму в более широком диапазоне рН, нежели омепразол, лансопразол или пантопразол. Рабепразол переходит в сульфенамид быстрее, чем другие ИПП, что обуславливает быструю блокаду H, K, АТФ-азы. Благодаря значению рKa накопление рабепразола в париетальной клетке десятикратно превосходит накопление других ИПП [32, 41]. Однако, как отмечает Лапина Т.Л. (2002), клинического выигрыша это свойство не дает: концентрация ИПП в секреторных канальцах париетальной клетки в 1000 раз превосходит их концентрацию в крови; кроме того, значение рН в секреторных канальцах благоприятствует быстрой активации этих препаратов.

ИПП в кислой среде секреторных канальцев претерпевают ряд изменений: происходит их протонирование и превращение в тетрациклический сульфенамин. Таким образом, из предшественника (пролекарства) они переходят в свою функциональную форму [15, 41]. Трициклический сульфенамид заряжен, поэтому не способен проникать через мембраны и не покидает кислого компартмента внутри секреторных канальцев париетальной клетки. В этой форме ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H, K, АТФ-азы, что блокирует конформационные переходы фермента и он оказывается «выключенным из работы».



Ингибирование Н, К, АТФ-азы замещенными бензоимидазолами необратимо. Для начала секреции кислоты необходим синтез новых протонных помп, свободных от связи с ингибитором. Продолжительность лекарственного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп [18, 42].

При первом приеме ИПП антисекреторный эффект не бывает максимальным, так как не все молекулы Н, К, АТФ-азы активированы (встроены в секреторную мембрану) и частично могут находиться в цитозоле. Когда эти молекулы, а также вновь синтезированные помпы появляются на мембране, они вступают во взаимодействие с последующими дозами препарата и его антисекреторный эффект реализуется полностью [1, 8, 28].

Все соединения этой группы быстро активируются в сильнокислой среде (рН меньше 3,0). Пантопразол химически более устойчив, чем омепразол или лансопразол, при менее кислой среде (рН 3,5–7,4), поэтому его ингибиторная сила против Н, К, АТФ-азы при реакции от нейтральной до умеренно кислой приблизительно в 3 раза меньше, чем омепразола [20, 22].

Время действия ИПП (омепразола, лансопразола, пантопразола, рабепразола) зависит от скорости восстановления (синтеза) новых молекул протонной помпы. В этой связи названные препараты отнесены к группе необратимых ИПП [11, 37].

Другая группа отнесена к обратимым ИПП, так как длительность действия этих средств зависит от времени распада препарата. Обратимые ИПП взаимодействуют с К-связывающим участком Н, К, АТФ-азы. К этой группе препаратов относятся имидазопиридин (SCH-28080), SK-96936 и BY841 (пумапрозол). Кроме того, идет разработка нового класса антисекреторных препаратов, которые уже не являются собственно ИПП, а лишь ингибируют перемещение (перераспределение) Н, К, АТФ-азы. Представителем этой группы препаратов является ME-3407 [12, 23, 39].

Несколько лет назад был представлен новый ИПП, полностью состоящий из S-изомера омепразола – эзомепразол (нексиум) [32]. Благодаря своим особым стереохимическим свойствам он имеет существенные отличия в метаболизме по сравнению с омепразолом, являясь единственным лекарственным препаратом-моноизомером. После всасывания в тонкой кишке эзомепразол, как и омепразол, биотрансформируется двумя изоформами цитохрома Р-450 – CYP2C19 и CYP3A4. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма. Вместе с тем взаимодействие фермента и субстрата стереоселективно: S-изомер и R-изомер омепразола по-разному взаимодействуют с цитохромом Р-450. Соотношение метаболизируемого CYP2C19 эзомепразола существенно ниже (73%), чем R-изомера (98%) [24, 32]. Клиренс эзомепразола ниже такового омепразола. Следствием этого является повышение биодоступности эзомепразола по сравнению с биодоступностью омепразола. Это означает, что большая доля каждой дозы эзомепразола остается в сыворотке крови после метаболизма «первого прохождения» и достигает фермента-мишени, что на практике реализуется улучшением клинической эффективности [21]. Эзомепразол прошел серьезные клинические испытания в составе тройной терапии при ЯБДПК [24, 40].

Появление препаратов, блокирующих продукцию соляной кислоты, значительно повысило эффективность противоязвенной терапии, что привело к резкому снижению числа операций по поводу осложненной язвенной болезни [14]. Однако эти препараты не решили важной проблемы, касающейся рецидивов ЯБ, частота которых в течение года достигала 80–100% [14].

Так, в нескольких тщательно проведенных исследованиях с использованием внутригастральной рН-метрии убедительно доказано, что у 70–80% больных или здоровых людей при назначении ИПП даже дважды в сутки продолжается желудочная секреция со снижением рН менее 4 ночью, в период с 22 до 6 часов утра, длящаяся как минимум 1 ч [23]. Этот фармакологический феномен «провала», получивший название НКП, развивается через 6–8 ч. после приема вечерней дозы ИПП. Если ИПП применяется дважды в день, провал рН менее 4 отмечается через 6–7 ч. после приема вечерней дозы. В случае однократного приема ИПП перед завтраком НКП





развивается в вечернее время (обычно около 23 часов) и длится в течение нескольких часов [21].

НКП является классическим эффектом, отмечающимся при использовании всех ИПП (омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол и тенапразол) как у здоровых лиц, так и у больных с кислотозависимыми заболеваниями гастродуоденальной системы [19, 33]. НКП не является проявлением другого относительно редкого феномена – резистентности к ИПП за счет индивидуальной выработке ответа у различных субъектов. Резистентность чаще всего развивается при использовании неадекватной дозы ИПП, при увеличении которой наступает полный контроль внутрижелудочной кислотности [32]. Известно, что ИПП ингибируют только активные помпы в каналикулах париетальной клетки, практически не влияя на помпы, находящиеся в состоянии покоя в тубуловезикулах. Они имеют сравнительно короткий полупериод жизни (приблизительно 50 мин). Поэтому фракция активных, следовательно, чувствительных к ИПП, помп зависит от накопления в плазме эффективной дозы препарата. При приеме пищи происходит стимуляция кислотной продукции и количество активных помп возрастает примерно в 10 раз. Ночная (третья) доза ИПП, не сопровождаемая приемом пищи, в основном взаимодействует с помпами, находящимися в покое. В этой связи рекомендации по назначению на ночь третьей дозы ИПП (омепразола) оказались менее эффективны, чем дополнительная ночная доза ранитидина. Однако указанный подход не решает проблему полной ликвидации феномена НКП. Этот факт связывают с развитием толерантности к комбинированному применению препаратов, а также, возможно, существованием индивидуальной различной чувствительности к ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторам гистаминовых рецепторов среди популяции больных с НКП [21, 22, 23, 24].

В то же время были получены результаты, указывающие на то, что эрадикация НР способна значительно уменьшить число рецидивов ЯБ. Подтверждением тому были исследования [21], в которых группу обследуемых составляли 57 больных ЯБДПК в стадии обострения (30 больных – НР-положительных, 27 больных – НР-отрицательных). Рубцевание язвенных дефектов было достигнуто без применения антихеликобактерных средств. Рецидивы среди НР-положительных больных составили 57%, среди НР-отрицательных 7% [29, 30]. Проведенное исследование демонстрирует, с одной стороны, что у НР-положительных пациентов без эрадикационной терапии развивается обострение болезни, что определяет необходимость применения антихеликобактерной терапии. С другой стороны, развитие рецидива отмечается у большинства пациентов, кроме того обострение болезни отмечено и у НР-отрицательных больных.

Известно, что стойкая гипохлоргидрия сопровождается гипергастринемией, которая возникает по механизму обратной связи. Повышение рН в антральном отделе желудка приводит к возбуждению рецепторов на поверхности Г-продуцирующих клеток, что заставляет их синтезировать Г [32, 34]. Поэтому использование ИПП потенциально связано с повышением содержания Г в крови пациентов как натощак, так и в стимулированной фазе желудочной секреции [15]. В этой связи при необходимости пролонгированного или постоянного поддерживающего лечения для снижения выраженности гипергастринемии ИПП рекомендуется принимать вместе с синтетическими аналогами простагландинов (мизопростол) или пирензипином. Проведенные исследования длительного непрерывного использования омепразола более 4 лет [22, 24], а также 10 лет и более у больных гастроэзофагальной рефлюксной болезнью [30] показали умеренное увеличение уровня Г и числа аргирофильных клеток в фундальном отделе желудка. В указанных работах отмечено и то, что никаких значимых изменений слизистой оболочки за этот период времени не развивается. На схожесть приведенных результатов указывает проведенная 15-месячная терапия лансопразолом, после которой через месяц уровень гастрин вернулся к исходному. Хотя следует отметить, что прямой корреляции между гастринемией и возникновением гиперплазии установлено не было [12, 21, 35]. Теоретически опасность может представлять



возможность образования на фоне длительной и выраженной гипергастринемии карциноидов из ECL-клеток в слизистой оболочке желудка, что находит подтверждение в работе [37].

Тщательное изучение этого вопроса проводилось в двух двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях у 512 больных, принимавших эзомепразол в течение 6 месяцев. До лечения число ECL-клеток было увеличено у 1–2,5% больных, после лечения – у 5–12%. Однако ни в одном случае не было выявлено их дисплазии, образования карциноидов или другой неоплазии [37]. Комитет по лекарственным препаратам в гастроэнтерологии (Food and Administration USA, 1996) подвел итог многолетним исследованиям: «...нет достоверного увеличения риска развития атрофического гастрита, кишечной метаплазии или аденокарциномы желудка при длительной антисекреторной терапии ИПП, в частности омепразолом».

Авторы исследования подтверждают обнаружение главных клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка у больных ЯБДК, продолжительно принимающих ИПП. Считая их появление, как компенсаторные реакции в ответ на воздействие препаратов, блокирующих желудочную секрецию, с одной стороны, так и проявления дисрегенераторного процесса с другой [26, 27].

Перспективность применения ИПП определенное время связывалась с мощным антисекреторным эффектом и, следовательно, повышением внутрижелудочной pH. При этом именно с указанным эффектом связывалось влияние ИПП на метаболизм H<sub>2</sub>. О спорности бактерицидного действия ИПП имеется мнение [32], которое аргументировано тем, что все ИПП применяются в гранулах, имеющих специальную оболочку, и условия для ее растворения имеются только в тонкой кишке, при щелочных значениях pH.

Параллельно проводились исследования, открывшие непосредственно (не опосредованное антисекреторным эффектом) действие ИПП на НР. Показано это было на примере лансопразола [22, 24]. Указанными исследованиями было установлено, что лансопразол, в отличие от блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, подавляет жизнедеятельность НР и нарушает его структуру. Позднее было показано, что ИПП, и особенно лансопразол, подавляет активность уреазы [11, 39].

Полагают, что высокие значения pH в желудке, полученные при использовании ИПП, создают невозможные условия для нейтрализации аммония, продуцируемого НР. Поэтому накопление аммония (продукта гидролиза мочевины) может стать токсичным для самого микроорганизма. Это было продемонстрировано *in vitro* [15]. В организме человека такой эффект имеет место только в антральном отделе желудка. В кислотопродуцирующей зоне желудка (эпителии тела и фундального отдела), где повышение pH не достигает критических значений, популяция НР, наоборот, увеличивается за счет спиралевидных форм, так как условия, создающиеся под воздействием омепразола, становятся благоприятными для бактерий. Феномен «перемещения» НР из антрального отдела в тело и фундальный отдел желудка представляет собой важнейшее свойство омепразола [15].

Известно, что длительное применение ИПП может приводить к атрофии СО желудка, особенно при наличии НР-инфекции. В этой связи пациентам, нуждающимся в пролонгированной или поддерживающей терапии, вначале рекомендуется проведение эрадикации НР [13, 21, 31, 34].

Второе Маастрихтское соглашение устанавливает ЯБ на первое место среди показаний к антигеликобактерной терапии ЯБ, причем особо отмечено, что эрадикационная терапия при ЯБ является необходимым лечебным мероприятием, и обоснованность ее использования базируется на очевидных научных фактах. Итоговый документ Маастрихтской конференции впервые предлагает планировать лечение инфекции НР, предусматривая возможность его неудачи (Maastricht, 2000). Идеальной целью для эрадикационной терапии считается показатель 90%-ной элиминации инфекции. Неудачу эрадикационной терапии связывают с несоблюдением больными предписанной схемы лечения и резистентностью штаммов НР к используемым анти-



биотикам. Современная тактика лечения выглядит следующим образом: терапия первой линии – ИПП в сочетании с амоксициллином и кларитромицином, терапия второй линии – ИПП, препарат висмута, тетрациклин и метронидазол [21, 23, 24].

Очевидная эффективность схем первой линии, рекомендованных в Маастрихте, была доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, метаанализах этих испытаний [24]. Наиболее действенными были тройные схемы лечения, содержащие в своем составе макролидный антибиотик, амоксициллин и ИПП [21]. В последние годы получены антибиотики, входящие в группу макролидов, способные селективно накапливаться в слизистой оболочке желудка, – кларитромицин, азитромицин, джозамицин, что существенно повышает эрадикационный эффект [15]. Показано, что кларитромицин накапливается в тканях желудка в концентрации  $19,64 + 5,88$  мг/кг, в сравнении с эритромицином, ампициллином и тетрациклином, содержание которых в тканях соответственно  $0,98 + 0,40$ ;  $0,36 + 0,10$ ;  $1,18 + 0,25$  мг/кг. Этот факт послужил основанием для включения их в состав схем лечения НР-ассоциированных заболеваний. Кроме того, микробиологическая активность макролидов, как и амоксициллина зависит от pH-среды. Так, макролиды при pH 5,5-8,5 меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки [10, 11].

Применение антигеликобактерной терапии значительно повысило эффективность противоязвенного лечения и сократило частоту возникновения рецидивов заболевания. Вместе с тем использование антибиотиков с целью эрадикации НР породило новые проблемы в терапии ЯБ. С одной стороны, появились штаммы, резистентные к антибиотикам, с другой стороны, мощная антибактериальная терапия вызывает побочные эффекты, в том числе и дисбиотические изменения в кишечной микрофлоре [1, 10, 11, 21, 24].

Широкое применение антибиотиков привело к развитию вторичной или приобретенной резистентности. Подтверждением этому может быть проведенное исследование Ling T. с соавт. [1999]. Анализ результатов которого показал, что при назначении всем больным ЯБ стандартной антигеликобактерной терапии доля штаммов НР, резистентных к производным нитромидазола, составляла 22%, что расценивалось как первичная резистентность. А через четыре года эта доля резистентных штаммов составляла уже 73,2% [10].

Изучалась чувствительность штаммов НР к амоксициллину, метронидазолу, кларитромицину и рокситромицину у 50 больных на протяжении 1996–1998 гг. Исследования показали увеличение резистентности штаммов НР в большей степени к метронидазолу, в равной степени к кларитромицину и рокситромицину и в меньшей степени к амоксициллину. Полученные результаты позволили авторам сделать следующие выводы: основными причинами появления резистентных штаммов НР являются неполноценные схемы эрадикационной терапии, нарушение больными режима приема препаратов. К сожалению, лишь меньшая часть больных ЯБ получает адекватную антигеликобактерную терапию. В свою очередь резистентные штаммы НР могут существенно снижать эффективность лечения. В связи с этим в ряде стран ведутся динамические наблюдения за ростом уровней резистентности НР к антибактериальным препаратам, которые входят в схемы эрадикационной терапии на популяционном уровне, и предпринимаются адекватные меры для предотвращения этого роста [10, 11, 34].

Авторами исследований особенностей НР [20, 21, 22] выявлено, что под влиянием неблагоприятных условий, в том числе и неадекватной антибактериальной терапии, этот микроорганизм способен переходить из вегетативной формы в кокковую. При этом микроб редуцирует ферментативную активность и его трудно обнаружить с помощью уреазных тестов.

До широкого внедрения схем антигеликобактерной терапии у больных ЯБ часто выявлялись различной степени выраженности дисбиотические изменения в составе микрофлоры кишечника, заключающиеся в уменьшении лакто- и бифидо-



бактерий и увеличении условно-патогенной микрофлоры. При этом было показано, что ципрофлоксацин не только селективно влияет на кишечную микрофлору, но и оказывает антихеликобактерный эффект [15, 24].

Однако в пожилом возрасте существует ряд проблем, связанных с назначением лекарственных средств. В настоящее время сформулировано новое понятие, объединившее в себе клиническую фармакологию и гериатрию, – геронтофармакология, предполагающее рациональное использование лекарственных средств с учетом физиологических, ментальных, социальных особенностей пожилых и старых больных [31]. Основными проблемами медикаментозной терапии в пожилом и старческом возрасте являются: необходимость назначения более одного лекарственного препарата в силу полиморбидности данного возрастного контингента (вынужденная полипрагмазия); необходимость длительного применения медикаментов в связи с хроническим течением многих заболеваний (сердечная недостаточность, заболевания опорно-двигательного аппарата, артериальная гипертензия и др.); нарушение фармакодинамики и фармакокинетики медикаментов на фоне возрастных инволюционных органов и систем, а также имеющейся гериатрической патологии; нарушение комплайенса – недостаточное или неправильное выполнение предписанного режима медикаментозной терапии; наличие в позднем возрасте нескольких заболеваний, конкурирующих в выраженности клинических симптомов, влиянии на прогноз и качество жизни, является объективной предпосылкой полипрагмазии. Сочетанное применение нескольких препаратов может усиливать как фармакодинамическое, так и токсическое побочное действие некоторых из них.

Таким образом, терапевтическое окно применения многих препаратов и их сочетаний у многих пациентов ограничено вследствие наличия сочетанной патологии, необходимости профилактики полипрагмазии и возрастных особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств [31].

Учитывая высокую потребность пациентов в медикаментозном лечении, все большее значение приобретает реализация принципов рациональной фармакотерапии в клинической практике.

### Литература

1. Барановский, А. Ю. Прогностическая оценка протективной способности слизистой оболочки желудка при язвенных ее поражениях. / А. Ю. Барановский // Клиническая медицина. – 1989. – Т. 67, № 11. – С. 76-80.
2. Баранская, Е. К. Париет в современных схемах эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* / Е. К. Баранская // Военно-медицинский журнал. – 2001. – Т. 322, № 4. – С. 54-58.
3. Бассалык, Л. С. Гастрин и биогенные амины нейрогуморальной регуляции желудочной секреции в норме и патологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.00.13 / Л. С. Бассалык ; АМН СССР, Ин-т питания. – М., 1975. – 39 с.
4. Белоусова, Е. А. Возможности блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в современной гастроэнтерологии / Е. А. Белоусова, А. Ф. Логинов // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 10. – Прил. : Гастроэнтерология.
5. Белоусова, Е. А. Квамател – новый эффективный препарат в терапии эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Е. А. Белоусова // Фармация. – 1996. – № 3. – С. 46.
6. Буторов, И. В. Иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения имунофана при язве двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого возраста / И.В. Буторов, Ю.П. Осоян, С.И. Буторов и др. // Терапевтический архив. – 2007. – № 2. – С. 18–22.
7. Григорьев, П. Я *Helicobacter pylori*: гастрит, дуоденит, язвенная болезнь / П. Я. Григорьев // Практикующий врач. – 1999. – № 16. – С. 3-6.
8. Дехнич, Н.Н. Кларитромицин (Клацид) – роль в эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции / Н.Н.Дехнич, С.Н.Козлов // Фарматека– 2007. –№ 13. –С.1-6.
9. Иванников, И. О. Клиническое значение преодоления резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам / И. О. Иванников // Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*, Уфа, 18 мая 1999 г. / Рос. АМН, Рос. гастроэнтерол. ассоц., Рос. группа по изучению *Helicobacter pylori*. – Уфа, 1999. – С. 13-16.





10. Ивашкин, В. Т. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин, Ф. Мерго, Т. Л. Лапина. – М. : Триада-Х, 1999. – 255 с.
11. Ивашкин, В.Т. Инфекция *Helicobacter pylori*: современное состояние проблемы / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина // Русский медицинский журнал. –1996. –№3. – С.149-150.
12. Ивашкин, В. Т. Лечение язвенной болезни: новый век – новые достижения – новые вопросы / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина // Болезни органов пищеварения (для спец. и врачей общ. практики).– 2002. – Т. 4, № 1.– С. 20-24. – (Б-ка РМЖ).
13. Изучение влияния различных антимикробных препаратов на микрофлору кишечника: эксперим. и клинич. исслед. / В. М. Коршунов [и др.] // Достижения антибиотикотерапии. Ципрофлоксацин : сб. докл. симпоз. с расшир. междунар. участием, Москва, 27-28 нояб. 1989 г. / ВНИИ хирургии им. А. В. Вишневского АМН СССР. – Штуттгарт, 1989. – С. 3-13.
14. Ильченко, А. А. Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки сукрат-гелем / А. А. Ильченко // Лечащий врач. – 1999. – № 6. – С. 16-19.
15. Исаков, В. А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении / В. А. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – Т. 13, № 4. – С. 26-32.
16. Калинин, А. В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению / А. В. Калинин // Фарматека. – 2002. – № 9. – С. 64-73.
17. Кудрявцева, Л. В. Биологические свойства *Helicobacter pylori*/ Л. В. Кудрявцева // Альманах клинической медицины. – М., 2006. – Т. XIV. – С.39-46.
18. Кудрявцева, Л. В. Резистентность *Helicobacter pylori* к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России и ее клиническое значение / Л. В. Кудрявцева, В. А. Исаков // Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* : материалы II междунар. симпоз., Москва, 1-2 апр. 1999 г. – М., 1999. – С. 17-18.
19. Лакшин, А. А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и роль мелатонина и других элементов диффузной нейроэндокринной системы в её патогенезе: автореф. дис. ... учен. степ. канд. мед. наук / А. А. Лакшин – М., 2002. – 26 с.
20. Лапина, Т. Л. Фармакологические основы антисекреторной терапии / Т. Л. Лапина // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.7, № 1. – С. 23 – 27.
21. Лапина, Т. Л. Эзомепразол – первый блокатор протонной помпы-моноизомер: новые перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний / Т. Л. Лапина// Клиническая фармакология и терапия.– 2002.– № 2. – С. 54-57.
22. Маев, И. В. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Е. Г. Петрова // Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80, № 6. – С. 7-12.
23. Маев, И. В. Препараты висмута в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Н. Голубев // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86, № 9. – С. 57-63.
24. Маев, И. В. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев // Лечащий врач. – 2003. – № 5. – С. 4-9.
25. Маев, И. В. Современные принципы лечения кислотозависимых заболеваний / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Е. Б. Грищенко // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81, № 1. – С. 56-62.
26. Малиновская, Н. К. Новые патогенетические подходы к терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н. К. Малиновская, С И. Рапопорт, А. А.Лакшин // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.7, № 1. – С. 16 – 21.
27. Малиновская, Н.К. Мелатонин и язвенная болезнь: автореф. дис. ... учен. степ. д-ра. мед. наук: 14.00.05 / Н. К. Малиновская – М., 1998. – 48 с.
28. Малов, Ю. С. Влияние лосека на кислотно-основное состояние и электролитный баланс крови у больных язвенной болезнью / Ю. С. Малов, А. П. Россолович, Т. Г. Ивашкина // Российский
29. Мануйлов, А. М. Патофизиология медикаментозной коррекции желудочной секреции при кислотоассоциированных болезнях / А. М. Мануйлов, А. Х. Каде, А. Н. Лищенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 6. – С. 54-59.
30. Пиманов, С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь : рук. для врачей / С. И. Пиманов. – М. ; Н. Новгород : Мед. кн. : Изд-во НГМА, 2000. – 377 с.
31. Прощаев, К.И. Введение в семейную гериатрию / К. И. Прощаев [и др.]. – Белгород ; Новополюк: БелГУ, ПГУ, 2008. – 56 с.
32. Старостин, Б. Д. Ингибиторы протонной помпы в гастроэнтерологии / Б. Д. Старостин // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 19. – С. 1271-1280.



33. Хомерики, С. Г. Значение количественной оценки распределения секреторных гранул в цитоплазме эндокринных клеток желудка / С. Г. Хомерики, И. А. Морозов // Архив анатомии. – 1986. – № 2. – С. 87-91.
34. Antibodies to *Helicobacter pylori* of subjective healthy donors: Clinical meaning of their presence or absence / M. Menegatti, J. Holton, N. Figura et al. // Gastroenterology, Hepatology update. Abstract from the atest Publ. – 1999. – № 1. – С. 3-4.
35. Bubenik, G.A. Localization, phiziogikal significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin / G.A. Bubenik // Biol. Signals ecept. – 2001. – 10. – P. 350-366.
36. Caro, J. J. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials / J. J. Caro, M. Salas, A. Ward // Clin. Ther. – 2001. – Vol. 23, № 7. – P. 998-1017.
37. Daniels, I. R. Omeprazole, its isomers, and the carcinoid question / I. R. Daniels // Lancet. – 2001. – Vol. 357, №9264. – P. 1290-1291.
38. Felsing, J. M. von. Drug-induced mood changes in man: 2. Personality and reactions to drugs / J. M. von Felsing, L. Lasagna, H. K. Beecher // J. Am. Med. Assoc. – 1995. – Vol. 157. – P. 1113-1119.
39. Fennerty, M. B. *Helicobacter pylori*: why it still matters in 2005 / M. B. Fennerty // Cleve Clin. J. Med. – 2005. – Vol. 72, suppl 2. – P. 1-7.
40. Mikkelsen, J.D. Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat pineal gland: evidence for a histaminergic central innervation / J. D. Mikkelsen, P. Panula, M. Moller // Brain Res. – 1996. – V. 597. – P. 200-208.
41. Tutuian, R. A PPI is a PPI: lesion from prolonged intragastric pH monitoring / R. Tutuian, P. Katz, D. Castell // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. A17.
42. Wyllie, J. H. Histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist in treatment of peptic ulcer / J. H. Wyllie // Postgrad. Med. – 1978. – Vol. 63, № 4. – P. 91-96, 100.
43. Yonehara, T. [Intracellular pH of surface epithelial cells and the movement of bicarbonate ions under acid-base imbalance in gastric mucosa] / T. Yonehara // Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. – 1992. – Vol. 89, № 9. – P. 1996-2006.

Полный перечень источников можно запросить у авторов по адресу Zhernakova@bsu.edu.ru

## MODERN VIEW ON PROBLEM OF DRUG TREATMENT OF ULCER DISEASE

**N.I. Zhernakova<sup>3</sup>**

**D.S. Medvedev<sup>2</sup>**

**A. Pozharskis<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Belgorod State University

<sup>2</sup>Sant-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

<sup>3</sup>Stradinja's University, Riga, Lathvia

e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

The ulcer disease is very difficult problem of modern medicine. The review of this problem is presented in this article. The realization of principles of rational pharmacotherapy in clinical practice is very important in condition of polymorbidity and polypragmasia.

Key words: ulcer disease, drug therapy.