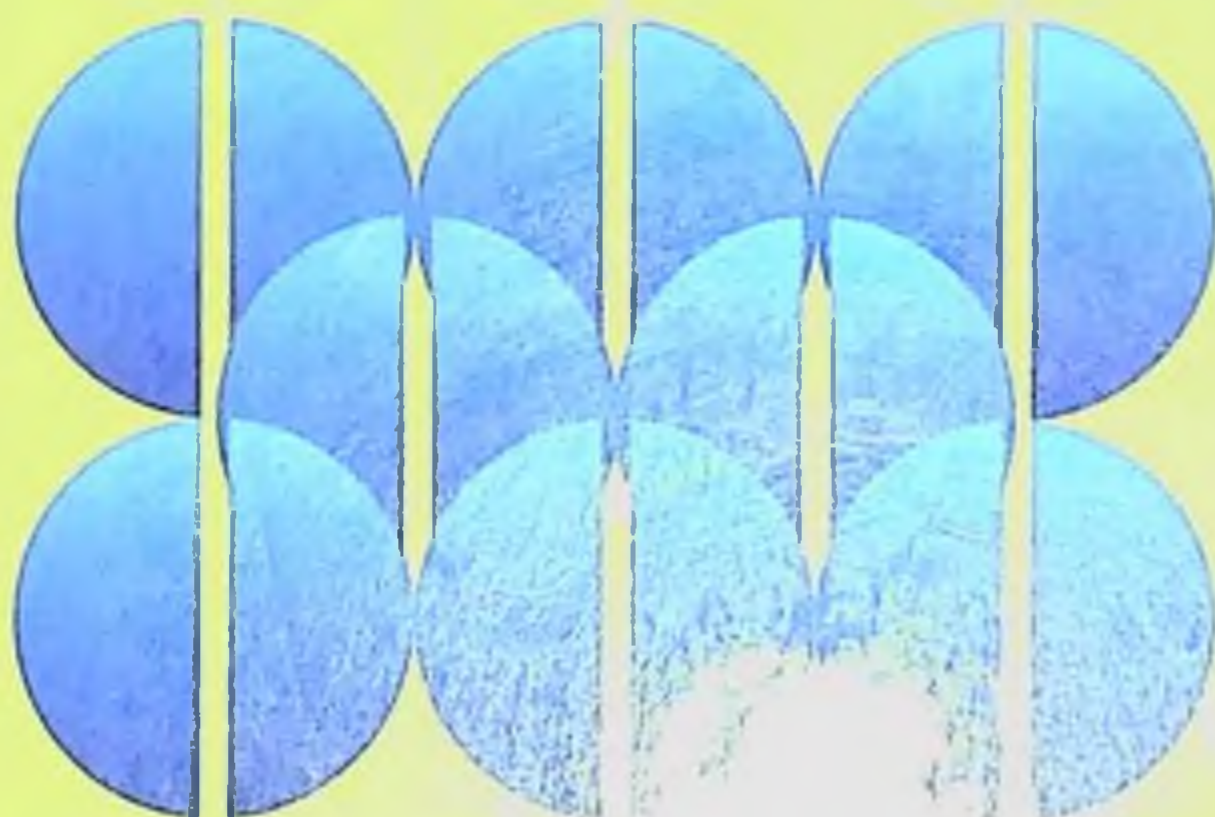


24  
59  
Е. С. Рысс, Э. Э. Зварь

# Фармакотерапия язвенной болезни



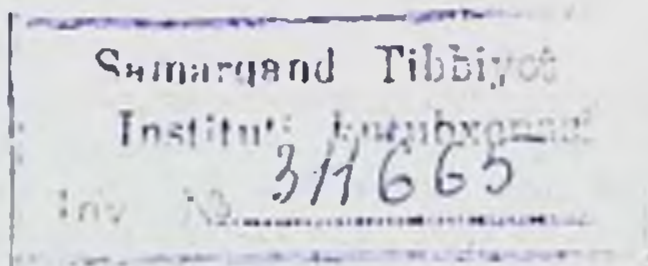
+ 616.33

615.24

P 953

Е. С. Рысс, Э. Э. Звартау

# Фармакотерапия язвенной болезни



 **BINOM**  
PUBLISHERS

Москва

**НЕВСКИЙ  
ДИАЛЕКТ** 

Санкт-Петербург

1998

УДК 615.243  
ББК 413.204.6+352  
Р 953

Рысс Е. С., Звартау Э. Э.

**Р953 Фармакотерапия язвенной болезни.** — СПб.; М.: "Невский Диалект" — "Издательство БИНОМ", 1998.— 253 с., ил.

В книге даны рекомендации по использованию современных схем фармакотерапии язвенной болезни и характеристика фармакодинамики, фармакокинетики противоязвенных средств, научные основы их эффективного применения. Рассмотрены этиологические и патогенетические факторы язвенной болезни как возможный объект фармакологического воздействия и общие принципы лечения. Особое внимание уделено представлениям о роли *Helicobacter pylori* в патогенезе хронических воспалительных и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. Обобщены сведения о роли диеты, режима и вспомогательных средств в лечении больных, страдающих язвенной болезнью. Обсуждены принципы применения антисекреторных, антацидных и гастропротективных средств. Проанализирована современная стратегия лечения язвенной болезни с применением антигеликобактерных средств. Приведены сведения о препаратах-геликоцидах (производные 5-нитроимидазола, амоксициллин, макролиды, тетрациклин, препараты коллоидного висмута). Фармакотерапия, направленная на эрадикацию *Helicobacter pylori*, представлена в виде схем моно-, двойной, тройной и квадротерапии.

Для врачей, клинических ординаторов, интернов, студентов и преподавателей медицинских учебных заведений.

*Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотографирование, магнитную запись или иные средства копирования или сохранения информации без письменного разрешения издательства.*

В книге представлены точные показания, побочные реакции и дозировки лекарств, но возможно, что они претерпели изменения к моменту издания. Читателю следует внимательно ознакомиться с информацией о лекарстве, напечатанной производителем на упаковке или на отдельном листке-инструкции.

ISBN 5-7940-0012-0 ("Невский Диалект")  
ISBN 5-7989-0089-4 ("Издательство  
БИНОМ")

© Рысс Е. С., Звартау Э. Э., 1998  
© Невский Диалект, 1998

## Введение

В проблеме язвенной болезни и по сей день остается немало “белых пятен” — как в выявлении причин ее возникновения, так и в определении основных методов лечения. Открытие в 1983 г. *Helicobacter pylori* (HP) привело к истинно глобальному сдвигу в понимании патогенеза данного заболевания, которое стало рассматриваться как “HP-ассоциированная” патология. Это коренным образом изменило стратегию и тактику лечения язвенной болезни; результаты его в последние годы подчас просто ошеломляют.

Приступая к работе над книгой, мы первоначально хотели лишь дополнить и расширить изданную нами пять лет назад монографию “Фармакотерапия гастродуоденальных язв”. Однако необходимость отразить открытия последних лет, посящие по сути “революционный” характер, подвигла нас на написание принципиально новой книги, опирающейся на современную “идеологию” терапии язвенной болезни. Как и в предыдущей монографии, мы не только освещаем сложные вопросы лечения язвенной болезни с позиций клинициста-интерниста и фармаколога (представителей двух тесно связанных друг с другом специальностей), но и знакомим читателя с фундаментальными представлениями и обоснованием применения современных фармакологических препаратов, их фармакодинамикой, конкретными механизмами лечебного действия.

В монографии изложены вопросы общей стратегии и тактики лечения больных язвенной болезнью, а также рассмотрены материалы (порой достаточно противоречивые), содержащие анализ схем назначения противоязвенных лекарств, входящих в различные группы.

Особое внимание в книге уделено антигеликобактерной терапии. Сегодня на российском фармацевтическом рынке представ-

лен весьма обширный выбор препаратов, производимых многочисленными зарубежными фирмами, однако мы отдаем предпочтение тем из них, которые обладают оптимальными лечебными свойствами, а также доступны для основной массы больных. Конечно, рекомендации авторов отнюдь не догма, они базируются на личном врачебном опыте и не лишены субъективизма. Кроме того, не следует забывать об индивидуальном подходе к лечению каждого больного, ибо любая схема — лишь основа терапии.

Книга предназначена для врачей общей практики, гастроэнтерологов, студентов медицинских ВУЗов, интернов, клинических ординаторов, занимающихся проблемами гастроэнтерологии. Авторы заранее признательны своим читателям за критические замечания и пожелания.

*Е. Рысс, Э. Звартау*  
март 1998 г.

## Список сокращений

АД	— артериальное давление
АС	— антацидные средства
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
Ацх	— ацетилхолин
ВИП	— вазоинтестинальный пептид
ГИП	— гастроинтестинальный пептид
GPR	— пептид, высвобождающий гастрин
ДПК	— двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЖЛФ	— жидкая лекарственная форма
КСВ	— коллоидные соединения висмута
МПК <sub>90</sub>	— минимальная поражающая концентрация (приводящая к гибели 90 % бактерий)
ПГ	— простагландин
PDGF	— тромбоцитарный фактор роста
TGF-β	— фактор роста опухолей “бета”
TNF-α	— фактор некроза опухолей “альфа”
НР	— <i>Helicobacter pylori</i>
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	— центральная нервная система



## Глава 1

# Этиологические и патогенетические факторы язвенной болезни как возможный объект фармакологического воздействия

Прежде чем приступить к изложению отдельных этиологических факторов и патогенетических механизмов язвенной болезни, необходимо пояснить некоторые особенности построения этой главы.

Общеизвестно, что патогенез язвенной болезни сложен, во многом неясен, включает ряд факторов, в равной мере заслуживающих должного рассмотрения. Настоящая монография, однако, посвящена лечению язвенной болезни, которая и является объектом фармакологического воздействия. Название главы невольно наводит на мысль о некотором смещении акцентов в определении важности элементов патогенеза язвенной болезни. Ни в коей мере не умаляя роли тех или иных этиологических и патогенетических механизмов, мы все же остановимся более подробно на тех из них, что сегодня поддаются прямому фармакологическому воздействию, сопровождающемуся достоверным лечебным эффектом. Это традиционно известный кислотно-пептический фактор и относительно новый — инфекционный, а иными словами, *Helicobacter pylori* (НР), который в настоящее время находится в центре внимания гастроэнтерологов, изучающих язвенную болезнь.

С другой стороны, необходимо помнить, что именно отечественной терапевтической школе всегда было свойственно лечить больного, а не болезнь, поэтому, помимо подавления желудочной



секреции и борьбы с инфекцией, не следует забывать о генетических особенностях, психоэмоциональном статусе, лекарственных пристрастиях и др. и в меру сил и возможностей учитывать вышеуказанные факторы при назначении адекватной терапии. Конечно, это удастся далеко не во всех случаях, но такой подход к лечению вполне обоснован. Боязнь полипрагмазии подчас может сослужить плохую службу, ибо исключительное воздействие на дистальное звено болезни нередко оказывается явно недостаточным. Без комплексного лечения зачастую просто не обойтись, и только оно способно решить задачу быстрого и стойкого купирования обострения, а возможно, и предупреждения нового.

Наконец, при многих внутренних болезнях этиологические и патогенетические факторы крайне трудно разграничить. Исключением не является и язвенная болезнь. В дальнейшем, для удобства изложения, эти факторы, иногда тесно взаимодействующие, будут освещены отдельно.

## Генетические факторы

Прежде всего необходимо отметить поистине революционные изменения в самом подходе к выявлению генетической предрасположенности при многих внутренних болезнях, в т. ч. и язвенной. Еще недавно суждение о ней основывалось на прямых наблюдениях или на не всегда достоверных анамнестических сведениях о родственниках больного. В настоящее время установлены генетические маркеры, во многом предопределяющие возможность развития данного заболевания у конкретного индивидуума. К ним относятся некоторые биохимические показатели, а также специальные маркеры, выявляемые исследованиями на субклеточном (хромосомном) и даже молекулярном уровне. Принято считать, что генетические механизмы — это весьма важный фактор, способствующий возникновению язвенной болезни, но это отнюдь не означает, что ею обречены страдать все лица с семейной отягощенностью. По мнению А. В. Фролькиса (1995), генетические механизмы способствуют ульцерогенезу в большинстве случаев лишь в сочетании с неблагоприятными воздействиями внешней среды. При этом наследственная отягощенность рассматривается только как предрасположенность к язвенной болезни. До сего дня не установлены гены, изменения которых вызывают язвенную болезнь. Степень участия генетических механизмов в развитии яз-

венной болезни различна у отдельных групп пациентов. Она наиболее выражена у тех, кто заболел ею в детском возрасте, и к тому же значительно ярче представлена при дуоденальных язвах, чем при гастроэзофагеальных. Различия в наследственной отягощенности свидетельствуют о генетической гетерогенности заболевания.

Из факторов, предрасполагающих к дуоденальному язвообразованию, выделяют 3 вида стигм с доказанным значением:

- 1) высокий уровень максимальной кислотной продукции желудка;
- 2) повышенное содержание пепсиногена I в сыворотке крови;
- 3) избыточное выделение гастрина G-клетками в ответ на пищевую стимуляцию.

Особую ценность имеет повышенное содержание в крови пепсиногена I. Этот фактор наследуется по аутосомно-доминантному типу и обнаруживается почти у половины больных с дуоденальной язвой. Его выявление повышает риск ее возникновения в 8 раз.

Из других генетических факторов следует отметить предрасполагающую к дуоденальной язве роль группы крови O(I), носители которой страдают в 1,5 раза чаще, причем у них отмечается более тяжелое течение, со склонностью к осложнениям. Еще один фактор — отсутствие способности к выделению в составе желудочного сока антигенов системы АВН, ответственных за выработку гликопротеидов слизистой оболочкой желудка (т. н. “несекреторов”). У таких индивидуумов показатель обнаружения дуоденальной язвы почти в 1,5 раза выше, чем у “секреторов”. При сочетании “несекреторного статуса” с O(I) группой крови вероятность развития дуоденальной язвы увеличивается в 2,5 раза. Имеются сведения о преимущественном формировании дуоденальной язвы у лиц с определенными аллелями HLA-антигенов. Риск заболевания у них возрастает почти в 3 раза. В целом, наследственная отягощенность диагностируется у больных с дуоденальной язвой в 30–40 % случаев, а желудочной — существенно реже. Предрасположенность к дуоденальному язвообразованию передается главным образом по мужской (отцовской) линии.

Важно лишний раз подчеркнуть, что любые генетические стигмы не являются “роком” и не определяют неизбежности развития дуоденальной язвы. Тем не менее очевидно, что у больных, имеющих несколько генетических маркеров, они приобретают этиологическое значение. У таких пациентов язвенная болезнь

всегда протекает тяжелее и чаще сопровождается осложнениями (А. В. Фролькис, 1995). Для успешного лечения требуется более упорная и длительная терапия, купирующая обострения, а в целях профилактики больные должны избегать или ограничивать отрицательные воздействия факторов внешней среды (курение, злоупотребление алкоголем, крепкий кофе, специи и др.).

Необходимо отметить, что далеко не все генетические предпосылки рассматриваемой патологии в настоящее время установлены, и в этой области необходим дальнейший поиск.

## Алиментарные факторы и хронические интоксикации

С позиции сегодняшнего дня прямолинейная этиологическая последовательность — повреждающее действие пищи (даже повторяющееся длительно), приводящее к образованию дефекта слизистой оболочки (острая эрозия или язва), т. е. хронической гастродуоденальной язве, никем из гастроэнтерологов не признается. Это подтверждается тем фактом, что ранки после любой биопсии слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки через несколько дней полностью заживают.

Секреторные сдвиги — важный фактор возникновения язвенной болезни — в основе своей имеют алиментарные нарушения. Можно предположить, что раздражающая, слишком острая, пряная и грубая пища, принимаемая к тому же в избыточном объеме, способна провоцировать повышенное сокоотделение, вызывающее со временем хроническую язву. Этому, правда, противоречит аналогичная распространенность язвенной болезни в странах, где характер питания подчас диаметрально противоположен. Столь же очевидно, что отсутствует и преимущественная распространенность язвы в странах, жители которых потребляют острую и пряную пищу ежедневно (Южная Америка и Юго-Восточная Азия, Испания, Корея и др.). Конечно, возбуждающее воздействие на желудочное сокоотделение в какой-то мере перекрывается влиянием жаркого климата этих стран, оказывающим своеобразный нейтрализующий эффект. Все вышеизложенное только лишний раз подчеркивает трудность выделения алиментарных факторов из общего перечня возможных этиологических механизмов при язвенной болезни. Это относится не только к качеству, но и режиму питания. Нерегулярному питанию традиционно придается

чрезмерное значение в язвообразовании. По-видимому, и здесь — уравнение со многими неизвестными, ибо нерегулярное питание всегда сочетается с нестандартным образом жизни в целом, постоянными психоэмоциональными перегрузками, злоупотреблением курением и алкоголем.

Таким образом, не отвергая возможность участия алиментарных факторов в язвообразовании, следует все же учесть, что их этиологическую роль нельзя рассматривать ни как доказанную, ни — тем более — определяющую.

К вредным привычкам, нередко причисляемым к этиологическим факторам при язвенной болезни, чаще всего относят курение. Теоретически оно может приводить к ишемии гастродуоденальной слизистой и одновременно стимулировать желудочную секрецию. Кроме того, курение, бесспорно, провоцирует обострение заболевания и резко снижает эффективность любого лекарственного лечения. Однако процент курильщиков среди больных язвенной болезнью практически не отличается от такового среди популяции в целом, а потому этиологическая роль курения представляется маловероятной.

Столь же сомнительно участие алкоголя в развитии настоящего заболевания. Алкоголизм многолик и является причиной поражения многих внутренних органов, однако нет никаких доказательств, что злоупотребление алкоголем приводит к язвообразованию.

К “вредным” привычкам можно условно отнести увлечение крепким кофе. Известно, что кофеин обладает сокогонным действием и способен вызвать преходящую ишемию гастродуоденальной слизистой. Но все же кофеманы довольно часто встречаются среди лиц, у которых никогда не было язвенной болезни, что практически не позволяет отнести это пристрастие к этиологическим факторам язвенной болезни.

Таким образом, алиментарные факторы в широком смысле слова, так же как и вредные привычки (хронические интоксикации), несомненно оказывают лишь способствующее влияние на формирование язвы, скорее провоцируя обострение уже имеющейся.

## Нервно-психические факторы

Авторы, отстаивающие ведущую роль нервно-психических факторов в ульцерогенезе, обосновывают ее главным образом эмоциональными доводами или отдельными яркими примерами,

подтверждающими обусловленность язв и психических травм. Одни исследователи указывают на четкую связь рецидивов заболевания с отрицательными эмоциями (рост числа перфоративных язв у жителей крупных городов, подвергшихся бомбардировкам во время Второй мировой войны), другие — на преимущественное распространение язвенной болезни в индустриально развитых странах с более напряженным ритмом жизни, влекущим за собой повышенные требования к нервно-психической сфере, ее хроническое перенапряжение и возможные срывы. Однако все не так просто, ибо факторы, вызывающие обострение любого заболевания, отнюдь не адекватны его причинам, и к тому же язвенная болезнь возникает впервые преимущественно в молодом и зрелом возрасте. Глубокие переживания по поводу гибели или тяжелого недуга близких и родных, жизненной неустроенности, неприятностей по службе свойственны в основном другим возрастным группам. Молодость более беззаботна, а между тем именно у молодых людей (даже подростков) весьма часто возникают настоящие хронические язвы, нередко дебютирующие осложнениями (перфорацией, кровотечением).

Необходимо также заметить, что преобладающая часть больных вовсе не страдает невротическими симптомами, создающими трудности для врача при общении с ними. Наоборот, это люди уравновешенные и сдержанные, предъявляющие скупые, отнюдь не агрессивные жалобы, лишены присущего невротикам упорства и стойкости. Столь же очевидно, что традиционно описываемые в литературе вегетативные “стигмы” в виде холодных (“льющих”) ладоней, гипотонии, лабильности пульса свойственны лицам с астенической конституцией, которые раньше составляли подавляющее число больных с дуоденальной язвой. Собственный опыт, разделяемый многими гастроэнтерологами, свидетельствует о том, что в последнее время язвенная болезнь, подверженная патоморфозу, довольно часто стала встречаться у лиц с разными конституциональными типами, даже у гиперстеников. Однако такого рода проявления относятся к конституциональным, а не благоприобретенным.

Таким образом, ни литературные, ни клинические данные не дают веских аргументов в пользу этиологического значения отрицательных психических эмоций при язвенной болезни. По-видимому, как неспецифический вредный фактор они способны провоцировать возникновение и обострение любого заболевания, в

т. ч. и язвенной болезни. Заметим, что этиологическая роль психоэмоциональных факторов у таких больных до сего дня научно не доказана, да и исследований в этой области становится все меньше. Вероятно, прямой зависимости язвенной болезни от нервно-психического статуса скорее всего не существует.

Однако следует помнить, что в полной мере сохраняет свое значение нарушенная нервно-гуморальная регуляция трофики и функциональной активности слизистой оболочки желудка. (Но это другой вопрос, выходящий за рамки настоящей главы.)

## Лекарственные воздействия

Почти 40 лет назад (1961) австралийцы R. A. Douglas и E. D. Johnston впервые наблюдали образование язвы желудка у больных, злоупотреблявших приемом аспирина (ацетилсалициловой кислоты). В дальнейшем эти наблюдения были многократно подтверждены. Оказалось, что аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства оказывают прямое некротизирующее действие на слизистую оболочку желудка, а также подавляют синтез простагландинов, влияющих на процессы слизеобразования. Назначение данных препаратов при язвенной болезни противопоказано. А вот вопрос, можно ли рассматривать эти лекарства, а также и глюкокортикоиды как подлинный этиологический фактор формирования хронических язв и язвенной болезни, сохраняется. По-видимому, способствовать реализации язвенного диатеза, т. е. оказывать т. н. перmissive действие, могут и те и другие, однако по-разному. В первом случае (при аспириновых язвах) повреждение слизистой и угнетение слизеобразования сопровождается усилением обратной диффузии  $H^+$ -ионов в интерстициальные межклеточные пространства (при этом высвобождается гистамин, повышается капиллярная проницаемость, что нередко приводит к геморрагиям), во втором же (глюкокортикоидные язвы) происходят резкие нарушения микроциркуляции и подавление регенераторного потенциала эпителия желудка, что в сочетании с желудочной секрецией создает ульцерогенную ситуацию.

Медикаментозные язвы симптоматичны и достаточно далеки от язвенной болезни. Они, как правило, проявляются остро, локализируются преимущественно в теле желудка и при отмене ульцерогенного препарата быстро заживают. Медикаментозные язвы нередко носят множественный характер, сочетаются с эрозивны-

ми поражениями слизистой оболочки желудка. Этиологическая роль ульцерогенных средств в большинстве случаев лишь кажущаяся и проявляется в ситуациях, когда имеет место латентно протекающая язвенная болезнь, первое обострение которой реализуется благодаря уже упоминавшемуся перmissive действию медикаментов. Чаще это происходит при длительном или чрезмерном приеме вышеуказанных лекарственных средств. У подавляющего большинства больных лекарства не являются достоверным этиологическим фактором язвенной болезни.

## Роль геликобактерной инвазии (НР)

Микроб *Helicobacter pylori* (НР) был открыт в 1983 г. в Австралии, и вот уже 15 лет его возможная роль в этиологии язвенной болезни служит предметом оживленной дискуссии на всех мировых гастроэнтерологических съездах и на страницах всех специальных журналов. Несмотря на необозримое число исследований, точки над “і” в этом вопросе до сих пор не расставлены. Однако необходимо без излишнего преувеличения признать, что работы, связанные с НР, несомненно знаменуют собой крупнейший вклад в проблему язвенной болезни. Именно они привели к поистине революционному пересмотру патогенеза заболевания, а главное — лечения, ставшего в стратегическом плане совершенно иным, что позволило достигнуть прекрасных результатов, которые получают должное освещение в настоящей монографии.

После выхода в свет трудов, посвященных НР, и весьма представительного “круглого стола”, проведенного “Российским журналом гастроэнтерологии и гепатологии” (1994), необходимо более подробно изложить аспекты эпидемиологии и патогенных свойств НР на страницах монографии, целиком посвященной лечению язвенной болезни.

Известный гастроэнтеролог D. Graham (1995), ярый сторонник инфекционной природы язвенной болезни, предложил расширить рамки общепризнанной формулы “без кислоты нет язвы” до формулы “без кислоты и НР нет язвы”, тем самым подчеркнув важнейшее значение микробной инвазии в этиологии язвенной болезни.

Я. С. Циммерман и М. Р. Зиннатуллин (1997) в весьма обстоятельном обзоре, посвященном роли НР в происхождении хронического гастрита и язвенной болезни, суммировали аргументы “за” и “против” в отношении этиологической роли данного микроба.

По их мнению, в пользу этиологической роли НР при дуоденальной язве свидетельствуют следующие данные:

- 1) частота колонизации НР слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки достигает 85–100 %. Уточним, что при медиогастральных язвах она несколько ниже — 60–80 %;
- 2) язва с большой частотой заживает при назначении антибиотиков;
- 3) после курса лечения антимикробными средствами, элиминирующими НР, рецидивы язвы встречаются значительно реже, чем при назначении блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина;

4) рецидивы язвы почти всегда сочетаются с реинфекцией НР. Однако есть и возражения против ведущей роли НР в этиологии язвенной болезни, а именно:

- 1) заболевание развивается только у  $1/8$  инфицированных НР;
- 2) органосохраняющие операции (к которым в последнее время хирурги прибегают очень редко) ведут в большинстве случаев к ликвидации язвы, не оказывая существенного влияния на колонизацию НР слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки;
- 3) применение современных мощных антисекреторных средств ( $H_2$ -блокаторов гистамина, блокаторов протонной помпы обкладочных клеток) дает высокий язвозаживляющий эффект, не воздействуя на колонизацию микроба;
- 4) дуоденальной язвой чаще заболевают мужчины, в то время как частота колонизации НР не имеет половых различий;
- 5) НР в большинстве случаев обнаруживают у пожилых лиц, а дуоденальные язвы, как уже отмечалось выше, являются “привилегией” молодых;
- 6) общеизвестно, что язвенная болезнь имеет циклическое течение, причем язвы могут заживать спонтанно, несмотря на персистенцию НР в слизистых оболочках желудка или двенадцатиперстной кишки;
- 7) кислотно-пептическая агрессия способна привести к язвообразованию и при отсутствии НР.

Я. С. Циммерман и М. Р. Зиннатуллин справедливо добавляют, что инфекционная концепция этиологии не объясняет одиночность язвенного дефекта, регулярную смену рецидивов и ремиссий, периодичность заболевания, сезонность обострений и т. д.



Важен также и тот факт, что, по данным большинства гастроэнтерологов, у больных язвенной болезнью — как инфицированных, так и не инфицированных НР — отсутствуют специфические клинические симптомы и клинико-морфологические различия.

Создается четкое впечатление, что НР имеет большее значение в патогенезе язвенной болезни, когда роли “первых скрипок” исполняют, воздействуя друг на друга, кислотно-пептический фактор и НР, взаимоусиливая патогенный эффект на слизистые оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Очевидно, язвенная болезнь — это полиэтиологическое заболевание, присущее только человеку. Для развития хронической язвы, которая, однажды возникнув, начинает “жить” по собственным, часто совершенно недоступным пониманию и малоуправляемым законам, только одной инвазии НР явно недостаточно; необходимо включение и (или уже имеющийся “фон”) этнологических факторов: генетических, психоэмоциональных, нервно-гуморальных и др.

Но НР служит также одним из важнейших местных факторов язвообразования и одновременно стабильным индикатором повышенного риска рецидива заболевания. В связи с этим прицельная антибактериальная терапия (см. ниже) своей главной целью имеет истребление (эрадикацию) НР, что предопределяет у многих больных устранение рецидивов, т. е. кардинальное решение проблемы хронического, многолетнего течения заболевания, каковым и является язвенная болезнь.

Именно последнее обстоятельство заставило в корне изменить сущность современных методов лечения язвенной болезни, поставив во главу угла комплекс лекарственных средств, избирательно действующих на НР.

## Патогенетические факторы ульцерогенеза

Язвообразование, как правило, отражает нарушение равновесия между состоянием защитных (протективных) факторов, оберегающих целостность гастродуоденальных тканей, и агрессивных (повреждающих), главный из которых — избыточное кислотно-пептическое воздействие, дополненное НР-инвазией (своего рода “агрессивный тандем”).

Соотношение указанных факторов обычно иллюстрируется схемой, получившей название “весы Шея”, которая в несколько модифицированной форме представлена на рис. 1.1.

311665



Рис. 1.1. Модифицированная схема соотношения агрессивных и защитных факторов в язвеногенезе ("весы Шея")

### Защитные факторы

Сопротивляемость гастродуоденальных слизистых оболочек определяется взаимодействием ряда защитных факторов, изученных, к сожалению, далеко не полностью. В частности, скорее декларируются, чем научно доказываются расстройства микроциркуляции, без которых трудно представить формирование язвенного дефекта любой локализации.

Внутренняя поверхность желудка покрыта защитной слизью — гелем, тесно соприкасающимся с подлежащими эпителиальными клетками. Способность противостоять кислотно-пептическому воздействию у геля выше, чем у самих клеток, что определяет его

важное физиологическое значение. Гель создает барьер против проникновения кислоты (или, точнее,  $H^+$ -ионов) и пепсина вглубь, в толщу слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Той же задаче отвечает удержание под слоем слизи секретруемых покровноэпителиальными клетками бикарбонатов, медленно диффундирующих сквозь толщу геля по направлению к просвету желудка. Нарушение слизисто-бикарбонатного барьера приводит к прорыву в слизистую  $H^+$ -ионов и возникновению обратной диффузии. В просвете желудка концентрация  $H^+$ -ионов в 1 млн раз выше, чем в крови, и столь мощный "десант" существенно повреждает гастродуоденальные ткани. При этом тучными клетками высвобождаются биологически активные вещества, вызывающие микроциркуляторные расстройства, создающие очаги ишемии, с последующим возможным язвообразованием. Хотя такой механизм язвообразования более свойствен "острым язвам", он присущ и хроническому процессу язвообразования.

Ульцерогенная роль нарушений деятельности антродуоденального кислотного тормозного механизма заключается в том, что при снижении уровня рН до 2,5–2,0 и ниже запускается целый каскад механизмов, ингибирующих выработку кислоты и противодействующих ее эвакуации (сбросу) в луковницу двенадцатиперстной кишки. Исследования Е. Б. Авалуевой (1996) показали, что у больных язвенной болезнью торможение эндогенной продукции соляной кислоты в ответ на увеличение кислотности в желудке происходит при более высокой степени acidификации интрагастральной среды, чем у здоровых лиц. Одновременно с этим наблюдается значительное увеличение кислотности в антрально-пилорическом отделе желудка в позднем постпрандиальном периоде (через 1–1,5 ч) после приема больным обычного завтрака. Такой сбой крайне важного физиологического регуляторного механизма может быть обусловлен почти 100 % сочетанием дуоденальной язвы с антральным гастритом типа В, вызванным НР (НР-ассоциированный гастрит). По мнению большинства гастроэнтерологов, именно эта форма патологии желудка является центральным звеном в развитии дуоденальной язвы, а в ряде случаев и медиогастральной. Отметим, что последняя возникает на стыке нормальной и гастритически измененной слизистой. Антральный гастрит типа В имеет тенденцию в антропокардиальной экспансии. Строго закономерная локализация язвенного дефекта в желудке объясняется тем, что в этих зонах тесно соприкаса-

ются участки слизистой оболочки, выделяющие активный желудочный сок, с лишенными такой способности участками, дезадаптированными к его действию, с низкой регенераторной потенцией, а также нарушенным слизистым барьером (атрофический гастрит тела желудка разной степени выраженности).

Формированию дуоденальной язвы, по-видимому, предшествует дуоденит. Не ясно, правда, является ли он следствием кислотно-пептического повреждения слизистой оболочки в результате патологического сброса содержимого в луковицу двенадцатиперстной кишки или же представляет собой самостоятельный процесс, снижающий сопротивляемость слизистой оболочки действию поступающего из желудка кислого содержимого. Сегодня большинство гастроэнтерологов связывают развитие дуоденита у таких больных с НР-инвазией.

### Агрессивные факторы

В настоящее время пептическая теория язвообразования в своем классическом изложении вряд ли может быть воспринята. Однако значение кислотно-пептического фактора как одного из ведущих при язвенной болезни не вызывает сомнений и по сей день. Конечно, в патогенезе дуоденальной и желудочной язв данный фактор далеко не равноценен. С другой стороны, роль этого фактора действительно не абсолютна, что подтверждается хотя бы тем, что лишь у  $1/2$  больных дуоденальной язвой обнаруживается гиперхлоргидрия. В то же время недавние (1995, 1996) исследования европейских и американских гастроэнтерологов убедительно показали, что у больных "дуоденальной язвой, ассоциированной с НР", наблюдается трехкратное увеличение базальной секреции и значительное нарастание максимальной желудочной секреции, которые устранялись после успешной эрадикации НР. Авторы считают, что на фоне микробной инвазии антрального отдела развивается гастрит, повышается активность G-клеток, усиливается выработка гастрина, стимулирующего выделение соляной кислоты.

Среди причин увеличения функционально активных желез желудка чаще всего рассматриваются 3 главные:

- 1) усиление импульсации блуждающего нерва;
- 2) возрастание секреции гастрина и его воздействие на железы желудка;

3) повышение чувствительности секреторных клеток желудочных желез (даже к ненарушенной нервной и гуморальной стимуляции).

По каждому из этих трех факторов данные исследователей противоречивы, а выводы подчас диаметрально противоположны.

Известно, что даже стволовая ваготомия (а тем более селективная) сопровождается разным уровнем снижения продукции соляной кислоты. В изысканиях 80-х гг. у больных дуоденальной язвой отмечалась гипергастриемия в ответ на пищевую стимуляцию. В 90-е гг. чаще выявляется гипергастриемия, в определенной степени зависящая от НР-инвазии.

У больных с медиогастральными язвами секреторные показатели весьма неоднородны. Поэтому, рассматривая роль кислотно-пептической агрессии у такого рода пациентов, в большинстве случаев необходимо принимать во внимание несоответствие между активностью желудочного сока и атрофией слизистой оболочки желудка, которая становится легко уязвимой из-за резкого снижения ее защитных возможностей.

К двигательным нарушениям в развитии дуоденальной язвы несомненно относится расстройство физиологического механизма нейтрализации кислоты на участке "анtrum — начальная часть двенадцатиперстной кишки" (длина около 10 см). Здоровым лицам свойственна синхронизация дозированного поступления из желудка соляной кислоты и ретроградного поступления щелочного панкреатического сока из горизонтальной части двенадцатиперстной кишки. При нарушении такой физиологической синхронизации происходит постепенное "закисление" среды в просвете кишки, что приводит к активации пепсина с последующим разрушением неадаптированных к нему дуоденальных тканей.

Такого рода патология ретропульсивной дуоденальной перистальтики убедительно представлена в серии работ В. А. Горшкова и соавт., опубликованных еще в 80-х гг. Однако механизм двигательных нарушений все же до конца не ясен, как не ясны физиологические причины одновременно возникающих желудочной гиперсекреции и противодействующих ей компенсаторных реакций, главной из которых является адекватная ритмичная ретропульсивная перистальтика двенадцатиперстной кишки, доставляющая щелочной панкреатический сок от фатерова соска вверх, в луковицу двенадцатиперстной кишки. К сожалению, все эти важные, на наш взгляд, исследования в дальнейшем не получили развития.

Суммируя имеющиеся до 1983 г. представления о патогенезе язвенной болезни, необходимо прежде всего подчеркнуть его различия, присущие двум основным формам язвенной болезни: язве тела желудка и язве луковицы двенадцатиперстной кишки. По статистическим данным, возрастная показатель страдающих медиогастральными язвами на 10–15 лет выше, чем таковой у болеющих дуоденальными. Основное звено патогенетической цепи обеих форм язвенной болезни — хронический гастрит типа В, однако его роль в развитии желудочных и дуоденальных язв далеко неодинакова.

При желудочной форме имеет место антрокардиальная экспансия гастритических изменений, переходящих со временем в атрофические. Основное значение придается образованию уязвимой зоны на стыке по малой кривизне желудка нормальной и гастритически измененной слизистой оболочки. В последней его части и формируется язвенный дефект.

Как уже отмечалось, формированию хронической желудочной язвы способствуют: 1) дезадаптация к кислотно-пептическому воздействию пострадавшей части слизистой оболочки желудка; 2) сохраненный, а иногда и несколько усиленный уровень кислотно-пептической агрессии; 3) некоторое возрастное снижение регенераторной способности желудочного эпителия; 4) геликобактерная инвазия, преимущественно захватывающая антральный отдел, но способная распространяться и на тело желудка. НР, очевидно, снижает сопротивляемость слизистой к повреждающему действию соляной кислоты и пепсина. Не исключается и непосредственное токсическое влияние НР на эпителиальный покров слизистой оболочки желудка. Однако этот вопрос пока нельзя считать решенным, хотя участие микроба в развитии медиогастральных язв сомнений не вызывает. Правда, микроб обнаруживается лишь у 60–80 % больных с медиогастральными язвами, и в остальных случаях, по-видимому, его наличие не может рассматриваться ни как этиологический, ни как патогенетический фактор. Окончательное решение вопроса о НР-инвазии имеет особое значение, т. к. призвано кардинальным образом изменить тактику лечения. Вот почему при медиогастральных язвах в высшей степени необходимо установить наличие инвазии НР, прибегнув к двум-трем общепринятым методам, непременно включающим морфологические (гистологические) и биохимические (отпечатки биоптатов, уреазный тест и др.) исследования.

Патогенез дуоденальной язвы несколько иной. Прежде всего, ее возникновение предопределяется генетическими, наследственно-конституциональными предпосылками, среди которых особая роль принадлежит чрезмерно развитому и гиперреактивному железистому аппарату желудка, в избытке продуцирующему соляную кислоту и активный протеолитический фермент — пепсиноген. Правда, столь высокая активность желудочных желез наблюдается в настоящее время лишь у половины больных с дуоденальными язвами. В. А. Горшков, разрабатывавший эту проблему в течение многих лет с помощью субстратной цепочки и наблюдавший одинаковый уровень кислотно-пептической активности при язвах любой локализации, считает, что обнаружение гиперхлоргидрии в желудке (а не в двенадцатиперстной кишке) у больных с дуоденальными язвами умаляет патогенетическое значение данного показателя (В. А. Горшков, 1996). Он не предлагает никакого альтернативного решения этого чрезвычайно актуального вопроса, но высказывает мысль о возможности содружественного воздействия нескольких патогенетических факторов, включая и кислотно-пептический. Не случайно за последние 25 лет достигнуты серьезные успехи в курсовом лечении язвенной болезни антисекреторными средствами, прицельно направленными на подавление выработки соляной кислоты ( $H_2$ -гистаминорецепторные блокаторы, омепразол и др.). Значит, кислотно-пептические нарушения являются важным патогенетическим фактором, действие которого, вероятно, гораздо сложнее, чем считали до недавнего времени. В контексте настоящей монографии необходимо, как мы полагаем, учитывать серьезное значение кислотно-пептического фактора в патогенезе дуоденальных язв и детально рассматривать фармакологические пути подавления его активности.

Веским доказательством роли кислотно-пептического фактора в патогенезе дуоденальных и медногастральных язв служит закономерное усиление эффективности антибиотиков, включенных в антигеликобактерные схемы, при одновременном назначении антисекреторных агентов. Создается своего рода модель воздействия на патогенетические звенья заболевания у пациента, страдающего язвенной болезнью.

Желудочная гиперсекреция влечет повышение функции привратникового шлюза и координированного с ним ретропульсивного перемещения, нейтрализующего избыток кислоты щелочного панкреатического сока. Нарушение этих важных физиологичес-

ких механизмов, обеспечивающих контакт соляной кислоты с панкреатическим соком с последующим ее разведением и нейтрализацией, постепенно приводит к стойкому закислению интрадуоденальной среды, что само по себе может (как считалось ранее) спровоцировать язвообразование. Кроме того, под влиянием систематического кислого "сброса" развивается нечто вроде компенсаторной метаплазии дуоденального эпителия, напоминающего по строению пилорической. Таким трансформированным эпителием выстлана вся луковица двенадцатиперстной кишки почти у 100 % больных с дуоденальными язвами. НР не имеет тропности к дуоденальному эпителию и внедряется, оказывая свое патогенное влияние, лишь в метаплазированные участки луковицы двенадцатиперстной кишки.

В природе существует естественная патологическая модель развития дуоденальной (возможна и иная локализация) язвы при чрезвычайно высокой активности кислотно-пептического фактора. Это т. н. синдром Золлингера-Эллисона, описанный в 1955 г. Данным синдромом открывается разросшееся впоследствии учение о симптоматических язвах, не рассматриваемых в настоящей монографии. В отличие от свойственной собственно язвенной болезни многофакторности развития, при возникновении симптоматических язв срабатывает конкретный пусковой фактор ульцерогенеза, а именно экстремальная желудочная гиперсекреция, вызванная гиперпродукцией гастрина опухолью — гастриномой, чаще всего располагающейся в ткани поджелудочной железы. Хирургическое удаление гастриномы полностью излечивает больного.

До сего времени нет общепринятой стройной, научно доказанной теории патогенеза язвенной болезни, но все же большинство гастроэнтерологов выделяют 2 ведущих фактора ульцерогенеза: кислотно-пептический и инфекционный, которые дружно сосуществуют, взаимно усиливая свое патогенное действие, причем НР, по общему мнению, поддерживает хроническое течение заболевания, периодически создавая угрозу рецидива.

Одна из наиболее удачных попыток объединения двух основных факторов патогенеза при разных локализациях язвы — в желудке и двенадцатиперстной кишке — принадлежит G. Goodwin (1988) и носит название "концепция дырявой крыши" ("leaking roof concept"). Согласно этой гипотезе, НР активизирует комплемент, вызывая комплементзависимое воспаление, стимулирующее иммунокомпетентные клетки и лизосомальные ферменты, которые по-



вреждают эпителиоциты и угнетают синтез гликопротеинов, снижая тем самым резистентность слизисто-бикарбонатного барьера, и усиливают обратную диффузию  $H^+$ -ионов в толщу слизистой оболочки желудка. Последний фактор как бы включает целую цепь патологических реакций, которые уже рассматривались выше. В результате создаются благоприятные условия для прямого цитотоксического действия НР, а также протеолитического проникновения внутрь слизистой оболочки с последующим развитием язвы.

G. Goodwin также полагает, что под влиянием НР увеличивается воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка лимфоцитами, обладающими рецепторами для нейротрансмиттеров, усиливающих моторику выходного отдела желудка. Это вызывает усиленный "сброс" кислого желудочного содержимого в просвет двенадцатиперстной кишки, что, как уже отмечалось, сопровождается ее "закислением" и метаплазией дуоденального эпителия слизистой оболочки в луковице двенадцатиперстной кишки. Это первая ступень "патологического каскада". Вторая ступень — нарушение физиологического механизма отрицательной обратной связи, приводящее к гипергастринемии и гиперсекреции соляной кислоты (своего рода "порочный круг"). На наш взгляд, здесь активно включается нарушенный механизм антродуоденального торможения желудочной секреции. Третья ступень "каскада" — колонизация НР-метаплазированного эпителия в луковицу двенадцатиперстной кишки, развитие дуоденита (бульбита), деструкция защитного слоя слизи, формирование язвы. Наконец, четвертая (заключительная) ступень "каскада" являет собой чередование процессов изъязвления и репаративной регенерации с формированием хронической язвы — истинного субстрата язвенной болезни. Именно на этом этапе инвазия НР приобретает ведущее значение, обуславливая рецидивы болезни и возможные осложнения.

"Концепция дырявой крыши", как мы полагаем, весьма ярко иллюстрирует, насколько тесно переплетены при формировании хронической дуоденальной язвы кислотно-пептическая агрессия и НР-инвазия. Каждый из этих факторов в определенные периоды становится определяющим, затем они меняются местами. Отсюда ясно, что успех лечения может быть достигнут лишь при одновременном активном подавлении обоих факторов, что подтверждается практикой лечения больных хронической дуоденальной язвой в последние несколько лет.

Несмотря на ведущую роль НР в патогенезе язвенной болезни, наблюдается очевидное несоответствие между степенью распространения этой инвазии в разных регионах и частотой развития язвенной болезни. По данным одного из первооткрывателей НР В. J. Marshall (1994), подтвержденным многократно в более поздних исследованиях, в развитых странах НР обнаруживается у 20 % лиц старше 40 лет и у 50 % — старше 60 лет; нередко случаи инвазии НР и среди детей. В странах третьего мира, где уровень социально-экономического развития низок, эти цифры заметно выше.

Совершенно очевидно, что приведенные показатели отнюдь не соответствуют современным эпидемиологическим параметрам язвенной болезни, зафиксированным в различных странах. Значит, язвенной болезнью болеет только часть людей, инвазированных НР, что лишний раз подтверждает многофакторность патогенеза данного заболевания, никак не умаляя важной патогенетической роли НР.

Многие исследователи, считающие, что к язвенной болезни причастны далеко не все представители сообщества НР, указывают на роль особых "ульцерогенных штаммов" в процессе язвообразования. Такие штаммы имеют отличные от других генетические признаки, способны продуцировать ряд повреждающих эпителий веществ и к тому же обладают свойством чрезвычайно активно и плотно "прилипать" к поверхности эпителиальных клеток (adhesion). Адгезия ульцерогенных штаммов НР к поверхности эпителиальных клеток *in vitro* характеризуется очень тесным соприкосновением мембран. Это, по мнению M. Nilius и соавт. (1994), предполагает взаимодействие по типу специфического рецепторно-лигандного проникновения.

Среди генетических признаков отмечают некоторые отличия в строении ДНК и, кроме того, способность к образованию цитотоксинсвязанного гена А белковой природы (САgА). Биохимическая "агрессивность" ульцерогенных штаммов проявляется токсическим воздействием уреазы, и особенно высвобождаемого ею аммиака, а также протеазами, разрушающими слизь и повреждающими эпителиальные клетки, и фосфолипазами А и С, влияющими преимущественно на мембраны клеток и оказывающими липолитическое действие на слизь и слизистую оболочку (P. Malferheiner, G. Bode, 1993; В. Marshall, 1994; P. Malferheiner, F. Halter, 1994).

По данным исследований последних лет, избыток аммиака резко угнетает процессы митохондриального окисления, замедляет репродукцию клеток, оказывает непосредственное цитотоксическое действие. Наряду с этим, протеазы и липазы ульцерогенных штаммов НР нарушают мицеллярное строение слизи, уменьшают ее вязкость, что заметно усиливает повреждающую активность соляной кислоты и пепсина в гастродуоденальной зоне. Кроме того, протеазы способны ускорять формирование одного из медиаторов воспалительного процесса — фактора агрегации тромбоцитов, который приводит к активному образованию тромбов в мелких сосудах, что, в свою очередь, способствует развитию эрозий и язв.

Особое внимание привлекает вакуолизирующий цитотоксин, вызывающий формирование вакуолей внутри цитоплазмы эпителиоцитов, способствуя тем самым их разрушению.

Описываются также вырабатываемые патогенными штаммами НР низкомолекулярные вещества белковой природы, обладающие свойством “привлекать” к себе нейтрофилы и моноциты, имеющие отношение к продукции лейкотриенов, которые поддерживают в гастродуоденальной зоне воспалительные процессы (хронический гастрит и дуоденит). У большинства больных с НР-сочетанной дуоденальной язвой удалось получить вытяжки, содержащие вакуолизирующий цитотоксин и другие повреждающие эпителий вещества. Подчеркивается, что повышенная способность к адгезии служит весьма важным условием для реализации токсического воздействия ульцерогенных штаммов НР на слизистые оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

В опытах *in vitro* в клеточной культуре были уточнены механизмы патогенного действия НР на эпителиальные клетки. (Wagner S. и соавт., 1997; Другин Л. И., 1998). Оказалось, что НР способен нарушать существующий в норме баланс между пролиферативной активностью эпителиоцитов и запрограммированной их клеточной смертью — апоптозом. При этом в культуре закономерно нарушается клеточный рост, задерживается синтез ДНК, резко активизируется антивирусный апоптоз. Последний, по современным представлениям, является определяющим универсальным фактором прогноза любого патологического процесса в тканях.

Важно, что успешная эрадикация НР сопровождалась отчетливым изменением эпителиального апоптоза (Nahm K. B. et al., 1997).

По-видимому, полиморфизм инвазии НР еще предстоит уточнить, но выделение уже сегодня ульцерогенных штаммов данно-

го микроба предоставило возможность детализировать избирательные местные механизмы его воздействия на гастродуоденальные слизистые при язвенной болезни.

Важная роль НР в язвообразовании (особенно дуоденальной язвы) позволила многим ученым-гастроэнтерологам рассматривать язвенную болезнь как одну из форм инфекционной патологии. О принадлежности язвенной болезни к инфекциям убедительно говорил Л. И. Аруин, завершая "круглый стол", посвященный НР, на I Российской Гастроэнтерологической неделе (1995). Однако, как нам кажется, вывод его преждевременен. Мы склонны присоединиться к более сдержанному мнению Я. С. Циммермана и М. Р. Зиннатуллина (1997), которые полагают, что "критический анализ всех приведенных материалов дает достаточно оснований для того, чтобы по-прежнему рассматривать язвенную болезнь прежде всего как гастроэнтерологическое, а не инфекционное заболевание и, вместе с тем, признать за НР роль одного из важных факторов патогенеза, преимущественно местного действия". В то же время W. F. M. Boer и G. N. J. Tytgat в одной из своих последних программных работ (1997) прямо заявляют, что язвенная болезнь — это разновидность инфекции. И все-таки их утверждение вряд ли правомерно. Ведь НР — несомненно условно-патогенный микроб, он полиморфен, и лишь небольшая часть его ulcerогенных штаммов может в определенных случаях проявить свое патогенное действие, пути которого до конца не ясны. Мы полагаем, что сегодня ни микробиологи, ни тем более инфекционисты и эпидемиологи не сочтут возможным включить язвенную болезнь в инфекционный реестр, и поддерживаем гастроэнтерологов, рассматривающих язвенную болезнь как терапевтическое заболевание, лечением которого занимаются врачи-интернисты. Последние, однако, должны учесть, что без антигеликобактерной терапии им не избавиться больного от язвенной болезни. Но это ни в коей мере не меняет общей трактовки язвенной болезни как сложного многофакторного по патогенезу гастроэнтерологического заболевания. Конечно, эволюция представлений об этой патологии неизбежна, но скорее они станут еще более запутанными и вряд ли приведут к однозначному истолкованию данного заболевания как инфекционного. Вот почему нельзя ни одной из схем антигеликобактерной терапии (в т. ч. квадротерапии) вылечить пациента за 7 дней. Врач должен понимать, что даже полное исключение одного из важных патогенетических

факторов оставляет интактными другие, которые могут спровоцировать рецидив болезни.

Два десятилетия назад об инфекционной природе язвенной болезни и речи не велось. Так или иначе, но НР действительно играет важнейшую роль среди патогенетических механизмов язвообразования и, по-видимому, обуславливает ее хроническое рецидивирующее течение. В перспективе роль НР в язвообразовании трудно переоценить, а сегодняшние успехи в лечении язвенной болезни, во многом уникальные, убеждают в правоте имеющихся представлений о ведущих звеньях развития и течения этого весьма распространенного заболевания пищеварительной системы.

J. I. Isenberg и J. C. Thompson полагают, что за последние 40 лет в учении о язвенной болезни выделяются три наиболее яркие открытия, изменившие накопившиеся представления об этом заболевании. Это раскрытие сущности синдрома Золлингера–Эллисона (неинсулинсекретирующей островково-клеточной аденомы поджелудочной железы, вырабатывающей в избытке гастрин и приводящей к огромной гиперсекреции и пептическим язвам различной локализации), введение в клиническую практику H<sub>2</sub>-гистаминрецепторных блокаторов нескольких поколений (пять), в целом решивших проблему курсового лечения язвенной болезни, и, наконец, открытие в начале 80-х гг. *Helicobacter pylori*, позволившее разработать принципиально новое стратегическое направление терапии данного заболевания с включением нескольких антибиотиков, что привело к резкому снижению числа рецидивов и осложнений, а у ряда больных — к полному выздоровлению. Число публикаций, посвященных НР, за последние 20 лет возросло более чем в 1000 (1) раз.

Ближайшие перспективы в изучении НР включают углубленный анализ молекулярной биологии и генетики микроба, вопросы эпидемиологии и предотвращения заражения, роль НР в развитии рака желудка, а также определение значения “фактора хозяина” в реализации иммунного ответа слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки с каскадом реакций, сопровождающихся выработкой противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов. Особое внимание следует уделять созданию оптимальных схем эрадикации НР.

От решения вопросов патогенеза язвенной болезни в немалой степени зависит оценка ее нозологической принадлежности. Это, на наш взгляд, один из центральных аспектов проблемы в целом.

Справедливо, однако, признать, что в представлениях о сущности язвенной болезни до сих пор остаются "белые пятна". Так, и по сей день нет объяснения, почему язвенный дефект в большинстве случаев одиночен (исключение, пожалуй, составляют "целующиеся" язвы в луковице двенадцатиперстной кишки). В этой связи особого внимания заслуживают недавно опубликованные результаты клинко-экспериментальных наблюдений И. А. Литовского (1997), которые раскрывают механизм локальности язвенных поражений. И. А. Литовский убедительно доказывает, что у больных с язвой двенадцатиперстной кишки в области ее дна всегда имеется врожденная недостаточность развития капиллярной сети (русла), приводящая к локальной ишемии (не достигающей, правда, критических значений). С позиций автора, такие сосудистые расстройства следует отнести лишь к "факультативным" факторам патогенеза язвообразования. При возникновении глубокой деструкции подключаются моторно-эвакуаторные дискинетические сдвиги, среди которых главенствующую роль играют спазм привратника и сегментирующая перистальтика в гастродуоденальной зоне, а также стрессорные воздействия.

Умозаключения И. А. Литовского новы и оригинальны, ибо они, хотя бы частично, объясняют локальность язвенных дефектов в луковице двенадцатиперстной кишки. Однако по-прежнему не ясно, почему у больного в ульцерогенной ситуации (агрессивный кислотно-пептический фактор, та или иная степень инвазии НР, двигательные расстройства в гастродуоденальной области) язва может зарубцеваться спонтанно, а потом так же внезапно рецидивировать (и такая картина наблюдается в течение многих лет). Не менее любопытен тот факт, что язвы рецидивируют, как правило, в той же зоне, хотя и на различных участках.

Завершая главу, хочется еще раз обратить внимание на многофакторность этиологических и патогенетических механизмов язвообразования и на опыт последнего десятилетия, позволяющий признать, что именно местные нарушения в желудке и двенадцатиперстной кишке, вызывающие язвообразование, стали предметом многочисленных исследований, приведших к несомненным достижениям в лечении язвенной болезни.

The first part of the paper discusses the general principles of the theory of relativity. It begins with the special theory of relativity, which deals with the relationship between space and time in the absence of gravity. The author then moves on to the general theory of relativity, which incorporates gravity into the framework of relativity. This is done by describing gravity as the curvature of spacetime caused by mass and energy. The paper then discusses the implications of these theories, such as the prediction of black holes and the expansion of the universe. Finally, the author concludes by discussing the current status of the theory and the challenges that remain.

It is clear from the above that the theory of relativity is a fundamental part of modern physics. It has led to many important discoveries and has changed our understanding of the universe. However, there are still many questions that remain unanswered, and it is these questions that the author hopes to address in future work.

## **Глава 2**

# **Общие принципы современного лечения язвенной болезни**

Прежде чем приступить к изложению тех или иных частных методов лечения язвенной болезни, включая и достижения последнего времени, необходимо остановиться на ряде общих вопросов и тенденций терапии этого заболевания, в т. ч. на дискуссионных и недостаточно разработанных методах.

Главная задача в лечении язвенной болезни — быстрое купирование обострения и уменьшение числа рецидивов заболевания. (Справедливости ради отметим, что вторая часть задачи до начала 90-х гг. оставалась практически недостижимой — процент рецидивов был достаточно высок, что обуславливало хроническое течение заболевания и постоянную угрозу осложнений, подчас губельных для больного). С конца 40-х гг. в стратегическом лечебном плане ставились 2 задачи: подавление кислотно-пептической агрессии и повышение защитных возможностей гастродуоденальной слизистой (эта проблема, впрочем, решалась в большей мере теоретически), а с открытием НР (1983 г.) к ним закономерно добавилась третья — разумное включение оптимально эффективно-го комплекса антигеликобактерных средств. Именно последняя задача постепенно превратилась в ведущее направление противоязвенной терапии.

## **Этапы фармакотерапии**

Условно (начиная с послевоенных лет) можно выделить 3 этапа в лечении язвенной болезни.

I. Эра холинолитиков (50-е гг.). Фармакологический рынок насыщен огромным количеством антихолинергически активных



препаратов, включая центральные холинолитики (спазмолитин и др.), ганглиоблокаторы (гексоний, ганглерон, кватерон и др.) и периферические агенты (атропиноподобные средства). (В настоящее время используются лишь периферические агенты, чаще всего назначаемые при симптоматической терапии.) Холинолитики, наряду с изолированным применением, широко вводили в т. н. "комплексное" лечение, объединявшее препараты с "мифическим" лечебным действием — бальзам Шостаковского, ДОКСА, метилурацил, ФИБС, витамины группы В и др. В 50-е гг., как правило, использовались только открытые наблюдения, а для контроля за эффективностью того или иного препарата прибегали к рентгеновскому исследованию. Сегодня от холинолитической терапии гастроэнтерологи полностью отказались, хотя в сочетании с антацидами она просуществовала достаточно долго (в 80-х гг. ее называли "традиционной" терапией, и она имела место в основном в амбулаторной практике). Сравнение результатов комплексного лечения в рамках двойного слепого контроля в рандомизированных группах больных показало, что такая терапия отнюдь не эффективна (заживление язв наблюдалось лишь в 60–70 % случаев). Эндоскопия как метод контроля применялась в те годы относительно редко.

II. Эра широкого применения т. н. базисных средств (70-е гг.), обеспечивающих целенаправленный фармакологический эффект, высокий показатель заживления язв (> 80 %), четкий клинический эффект и сравнительно небольшой процент побочных проявлений. Благодаря базисным препаратам курс лечения завершался заживлением язвенного дефекта — по данным эндоскопии — за 4–6–8 недель. К базисным средствам относятся: H<sub>2</sub>-гистаминрецепторные блокаторы, блокаторы протонной помпы (омепразол и др. более современные препараты), а также простагландины (синтетические), сукральфат (вентер) и де-нол (трибимол, вентрисол). Особо подчеркнем, что в 70-е гг. наблюдался расцвет тактики монотерапии язвенной болезни, которая успешно решала задачи купирования обострения заболевания. Однако, как показали дальнейшие наблюдения, все базисные препараты, за исключением производных висмута, не обладали противорецидивной активностью, т. е. даже при длительном (многолетнем) профилактическом лечении любым из этих препаратов (чаще прибегали к H<sub>2</sub>-гистаминрецепторным блокаторам, реже — омепразолу) хроническое течение язвенной болезни сохранялось.

III. Эра антигеликобактерной терапии, продолжающаяся и по сей день, основана на эрадикации (истреблении) НР. Под эрадикацией подразумевают необнаружение микроба по крайней мере через 4–6 недель после прекращения антигеликобактерной терапии. Для контроля используют либо гистологический метод, либо биохимический (уреазный тест). Необходимо учесть, что любое подавление инвазии, кроме полной эрадикации, при динамическом наблюдении не дает должного лечебного эффекта: после отмены антигеликобактерной терапии легко и быстро возникают рецидивы (о чем свидетельствуют многочисленные наблюдения в разных странах).

Следует обратить внимание на некоторые моменты, важные для данного вида лечения:

- 1) современная антигеликобактерная терапия уменьшает число рецидивов, способствует возникновению реальных предпосылок для полного излечения, резко сокращает процент осложнений;
- 2) для антигеликобактерной терапии локализация язвы не существенна — важен факт установления "НР-ассоциированной язвы" в желудке или двенадцатиперстной кишке;
- 3) согласно положению, принятому Национальным институтом здоровья США (1994), любая впервые выявленная язва (или обострение уже имеющейся язвенной болезни) в сочетании с НР-инфекцией подлежит антибактериальной терапии в сочетании с антисекреторными препаратами;
- 4) в апреле 1997 г. "Российская группа по изучению НР" приняла подробные рекомендации по диагностике и лечению инфекции НР у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (см. Приложение I), в которых содержится несколько вариантов схем антигеликобактерной терапии, обладающих высокой эффективностью и сопровождающихся высоким процентом эрадикации НР.

Не признавать в наши дни необходимости применения одной из антигеликобактерных схем в качестве патогенетического лечения язвенной болезни нет ни малейших оснований — это подтверждает мировой опыт последних лет, в т. ч. и достаточно убедительные материалы российских гастроэнтерологов (П. Я. Григорьев, Е. И. Ткаченко, В. Т. Ивашкин, А. В. Калинин и др.), а также и наш скромный опыт.

Сегодня, как мы думаем, трудно согласиться с А. А. Шептулиным, в своей программной статье, посвященной лечению язвенной

болезни (1996), полагающим, что антибиотики, метронидазол, препараты висмута занимают лишь определенное место в лечении язвенной болезни вместе с синтетическими простагландинами. Вряд ли можно средства, наделенные антигеликобактерной активностью, ставить на “одну доску” с антацидами, гастроцепином и даже  $H_2$ -гистаминрецепторными блокаторами.

Прав, на наш взгляд, Е. И. Ткаченко (1997), считающий, что стратегические и тактические вопросы оптимальной терапии язвенной болезни разрешены не полностью, несмотря на значительные достижения в лечении язвенной болезни, связанные с внедрением блокаторов  $H^+/K^+$ -АТФазы и современных антигеликобактерных средств, позволивших отказаться от плановой хирургии и стационарного лечения таких больных, а также сократить сроки рубцевания язв до двух недель. Ясно, что монотерапия язвенной болезни — это уже пройденный этап, т. к. ни один из современных препаратов не решает всех клинических проблем, а оптимальная комплексная, в новом понимании, терапия язвенной болезни вообще и различных вариантов ее течения в частности еще только разрабатывается. Е. И. Ткаченко полагает, что, независимо от вида применяемых в процессе лечения язвенной болезни препаратов, для достижения цели — быстрого и полноценного, без рецидивов, восстановления слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки — необходимо решить следующие клинические задачи:

- 1) снизить избыточную кислотно-пептическую продукцию;
- 2) восстановить координированную антродуоденальную моторику;
- 3) добиться эрадикации *Helicobacter pylori*;
- 4) повысить резистентность слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки.

Первые три задачи, по-видимому, более актуальны для язвы двенадцатиперстной кишки, а четвертая (пожалуй, самая сложная) — для медиогастральной язвы. Но поскольку рациональное сочетание лекарственных средств, призванных помочь в выполнении всех вышеуказанных задач, продолжает изучаться, адекватной для лечения язвенной болезни нужно признать “новую” комплексную терапию, включающую 3–4 препарата разных классов с неоднотипным механизмом лечебного воздействия.

Общее требование любого современного метода лечения — снижение кислотного потенциала слизистой оболочки желудка на

90 % не менее чем на 18 ч (при незначительных колебаниях показатель рН в течение всего промежутка времени должен сохраняться выше 3). В наибольшей мере данному требованию удовлетворяют блокаторы протонной помпы, и в гораздо меньшей —  $H_2$ -гистаминрецепторные блокаторы. На этом фоне развивается мощное подавление НР соответствующими антибиотиками.

После введения в клиническую практику различных схем антигеликобактерного лечения показания к проведению поддерживающей (профилактической) противоязвенной терапии антисекреторными препаратами заметно сузились. Прежде всего ее назначают больным, у которых язвенная болезнь протекает без инвазии слизистой оболочки желудка НР (5 % всех больных с дуоденальными язвами, 5–20 % больных с язвами желудка), а также пациентам, у которых имели место по крайней мере две попытки неудачного лечения антигеликобактерными средствами. Кроме того, в антисекреторной терапии нуждаются больные с осложненным течением заболевания и неблагоприятным анамнезом. (А. А. Шептулин, 1996).

Необходимо также подчеркнуть, что существует (крайне немногочисленная при дуоденальных язвах и более представительная — при медиогастральных) группа больных, у которых язвообразование не ассоциируется с НР-инфекцией. Тактика их лечения совершенно другая, ибо в данном случае сохраняет свое былое значение весь арсенал антисекреторных препаратов — от антацидов до блокаторов протонной помпы. В литературе последнего времени эти больные “потерялись” среди массы НР-ассоциированных пациентов с язвенной болезнью.

Язвенная болезнь — циклически протекающее заболевание, длящееся 4–6 недель и завершающееся образованием “красного”, а затем “белого” рубца. Даже с общепhilософских позиций, “обмануть” природу и резко ускорить темп биологически запрограммированного явления невозможно.

В этой связи весьма интересна публикация Л. П. Мягковой и соавт. (1997), в которой демонстрируется, что в период обострения язвенной болезни, наряду с деструктивно-воспалительными изменениями слизистых оболочек, происходят интенсивные процессы регенерации с преобладанием фазы пролиферации. По результатам морфологических исследований, после курсового лечения базисными средствами эпителизация дна язвы двенадцатиперстной кишки наблюдалась у 68,3 %, а полноценная слизистая

Таблица 2.1  
Схема стратегического лечения НР-ассоциированной язвенной болезни

Этапы лечения	Продолжительность лечения			Через 4–6 недель после прекращения лечения
	1–2 недели	До 4–6 недель	Через 4–6 недель после прекращения лечения	
1. Обострение или впервые выявленная язвенная болезнь НР(+)	Антигеликобактерная терапия (тройная или квадротерапия)	“Долечивание” — Н <sub>2</sub> -гистаминрецепторные блокаторы, омега-3	—	Эрадикация НР(–) → клинико-эндоскопическая ремиссия
2. Комплексная терапия от 8 недель до 1 года	Н <sub>2</sub> -гистаминрецепторные блокаторы, диета, режим, гастропротекторы, антациды и др. <sup>1</sup>	—	—	—
3. Эндоскопический контроль через 1 год, контроль эрадикации НР	НР обнаружен	Антигеликобактерная терапия с новыми «участниками»	—	—
	НР не обнаружен	Комплексная терапия (сроки?)	—	—
4. Контрольные эндоскопии и контроль НР (каждые 6 месяцев)	—	—	—	—

<sup>1</sup> Преимущества использования разных лекарственных агентов должны быть учтены.

оболочка — только у 7,5 % больных. Аналогичные изменения имели место и при дуоденальных язвах. Крайне важно, что в 11,2 % случаев — при язвах желудка и 4,8 % — при дуоденальной локализации “красный” рубец морфологически маскировал торпидное обострение заболевания с достаточной выраженностью деструктивных процессов в дне язвы.

С точки зрения клинициста, приведенные данные убедительно свидетельствуют о том, что ограничиваться 1–2-недельной антигеликобактерной терапией (даже с успешно достигнутой стойкой эрадикацией микроба) нельзя. Необходимо обязательное “долечивание”, которому в настоящее время в литературе почти не уделяется внимания. Представляется чрезвычайно важным всесторонне изучить тактические особенности этого, по сути своей восстановительного, периода, выбора лекарственных препаратов, сроков их назначения, критериев эффективности или, напротив, неэффективности. По-видимому, период репарации предполагает достаточно длительное соблюдение диеты и прием антацидов и др. антисекреторных и гастропротективных базисных средств.

А. А. Шептулин (1996) справедливо отмечает, что в объективном анализе результатов противоязвенной терапии важную роль играет строгое соблюдение протокола лечения обострения заболевания, который предусматривает назначение выбранного препарата в соответствующей дозе, конкретные сроки проведения эндоскопического контроля, стандартные критерии эффективности лечения. Это позволяет осуществлять многоцентровые мета-аналитические исследования, когда удается, благодаря единому протоколу, суммировать результаты десятков и сотен работ в разных странах и получать достоверные выводы, лишенные всяческих элементов случайности и субъективизма. Такой протокол широко используется российскими кардиологами и ревматологами, но, к сожалению, не нашел должного распространения у гастроэнтерологов. Подобная методика могла бы быть с успехом применена для сравнительного анализа антигеликобактерных схем, вариантов терапии в период “долечивания”. Необходимо, однако, добавить, что результаты лечения в открытых наблюдениях нужно оценивать весьма осторожно, ибо общеизвестно, что язвенная болезнь — циклически протекающее хроническое заболевание, сопровождающееся спонтанными ремиссиями через 8–12 недель (как подчеркивал Ц. Г. Масевич в 1975 г.). Поэтому любые фармакологические результаты необходимо сравнивать с таковыми в

группе плацебо. Препарат может считаться достаточно эффективным, если он обеспечивает свыше 80 % рубцеваний, подтвержденных эндоскопией. Механизм воздействия плацебо (до 40 % заживления) на обратное развитие язвенного дефекта пока остается неясным.

И еще об одном существенном моменте. После завершения курса антигеликобактерной терапии возникает закономерный вопрос: всем ли больным с "НР-ассоциированной язвой" показаны контрольные исследования? W. A. de Boer (1997) в весьма обстоятельной статье, посвященной диагностике НР, полагает, что в "проверочных" диагностических тестах нуждаются: 1) больные, которые заведомо получали лечение, приводящее к эрадикации НР, составляющей менее 90 %; 2) больные, по собственной инициативе не полностью завершившие любую из схем терапии; 3) больные, у которых до начала лечения были выявлены резистентные штаммы НР. Для контроля, по мнению автора, целесообразно через 4–6 недель прибегнуть к эндоскопии с последующим морфологическим анализом биоптатов, а через 3 месяца — к дыхательному тесту. Серологические методы в эти сроки не используются. Более достоверны "двойные" биопсии — из антрума и тела желудка. Посевы оправданы при отрицательном эффекте лечения и должны сочетаться с антибиотикограммами, позволяющими подобрать более удачную комбинацию антигеликобактерных препаратов. Серологические методы приобретают значимость только через полгода; при сравнении титров парных сывороток до и после лечения первый из них должен быть достаточно высок. В целом проблема контроля эффективности лечения — как в научно-практическом, так и экономическом плане — активно изучается во многих лабораториях.

## Диета

Именно при обсуждении с практикующими врачами общих принципов лечения больных язвенной болезнью приходится преодолевать массу сложившихся стереотипов, за которыми уже давно не стоят научно доказанные истины. Это в полной мере касается рекомендаций по лечебному питанию. Сопоставлять наш опыт в диетотерапии с зарубежным очень трудно, ибо почти во всех западных странах имеется широкодоступный огромный набор антацидных средств (сейчас и у нас арсенал безрецептурных

антацидов весьма солидной, но использование их все же относительно невелико вследствие дороговизны), неограниченное применение которых снимает вопрос о необходимости диеты для большинства пациентов с язвенной болезнью. Тем не менее, данная проблема заслуживает принципиального разбора.

При лечении больных язвенной болезнью прежде всего обращают внимание на лечебное питание, хотя в последние десятилетия диетические рекомендации подвергались широкому пересмотру. Общеизвестно, что в начале обострения необходимо назначить строгую диету, т. к. она способствует быстрому купированию болевого синдрома, а затем посоветовать больному соблюдать индивидуальную диету, исключая продукты, вызывающие диспептические нарушения. Наш почти 40-летний клинический опыт всецело подтвердил незыблемость и правильность такого подхода к диетическим рекомендациям больным язвенной болезнью. Локализация язвы не вносит серьезных коррекций в их существо. С целью усиления буферных свойств пищи и повышения калорийности рациона до 2000–2500 кал (для возможной активации репаративных процессов) следует увеличивать, с поправкой на характер трудовой деятельности, потребление мясных и рыбных продуктов; при этом 15–20 % от общего количества приходится на белки. Диета должна быть достаточно богата жирами, которые замедляют эвакуаторную функцию желудка, уменьшают сброс кислого химуса и стимулируют секрецию слизи и ее компонентов, обусловленную гиперпродукцией секретина в двенадцатиперстной кишке.

Многие исследователи считают нецелесообразным избыточное потребление молока, т. к. оно приводит к ожирению, предрасполагает к камнеобразованию в мочевых путях и развитию ишемической болезни сердца. Кроме того, в клинической практике нередко приходится сталкиваться с непереносимостью молока (урчание, тошнота, диарея наблюдаются у 10–15 % здоровых и у более чем 20–30 % гастроэнтерологических больных). В исследованиях Н. И. Полевой (1955) непереносимость молока связывается с недостаточностью фермента лактазы. В дальнейшем было уточнено, что последняя отсутствует или активность ее резко снижена в тонкой кишке. При недостаточности лактазы следует учитывать 2 фактора: возрастной и генетической.

Прямые радиотелеметрические исследования демонстрируют, что нейтрализующий эффект стандартной диеты минимален и что он значительно возрастает при приеме молока, но сохраняется



лишь в течение 20–22 мин, в то время как мощным нейтрализующим действием обладает циметидин (более 5 ч).

По общему признанию, молоко полезно для здоровья, потому что сбалансировано по белково-липидно-углеводному составу и богато минеральными веществами — кальцием, витамином А и др.

Т. И. Лоранская и соавт. (1997) показали, что вполне адекватная альтернатива коровьему молоку — питьевые минеральные воды. Их можно использовать для профилактики и повышения резервов резистентности человека к действию неблагоприятных факторов среды различного характера. Но клиническая практика последнего времени свидетельствует о малой популярности минеральных вод у больных язвенной болезнью.

С позиций 90-х гг., принцип строгого щажения органов пищеварения, нашедший отражение в диетических столах М. И. Певзнера, не может рассматриваться как прогрессивный, на что указывают В. М. Майоров и Е. А. Орлова (1990). Жесткие ограничения при неосложненной язве себя не оправдывают. Если пациенты и раньше употребляли в пищу овощи, фрукты, ягоды и соки без вредных для себя последствий и если переносимость не изменилась во время болезни, то назначение их в разумных количествах не противопоказано.

Вероятно, предпочтение надо отдавать не столько характеру пищи, сколько частому и регулярному ее приему, в привычном для больного ритме (3–4 раза в день). Очень важно избегать длительных (более 3–4 ч) интервалов между приемами и не есть на ночь. Хотя при некоторых диетах принцип щажения желудка соблюдается не очень строго, все же в период обострения необходимо исключить продукты, оказывающие сокогонное действие и содержащие грубые клеточные оболочки: фрукты и ягоды с кожурой, хлеб из муки грубого помола.

Исследования Х. Х. Мансурова и соавт. (1988) отчетливо доказывают результативность лечения при включении соевой муки грубого помола в суточный рацион больных с дуоденальными язвами. При этом наблюдался антацидный эффект, повышалась активность антродуоденальной нейтрализации кислоты, нормализовалась нарушенная перистальтическая активность желудка. Близкое по характеру воздействие оказывали и обладающие широкой биологической активностью пшеничные отруби. Калорийность лечебных столов I, Ia, Ib недостаточно высока, они мало насыщены железом, что отмечал В. Н. Петров (1975). Целесооб-

разно чаще использовать в пищу железосодержащие продукты — укроп, петрушку, сою. Не следует забывать и о скрытых кровопотерях у больных с дуоденальной язвой. Их диета должна быть полноценной, но гибкой, и состоять из самых разнообразных продуктов. Пищевые рекомендации врача в любом случае определяются фазой болезни (обострение, неполная ремиссия, ремиссия).

Мы приводим 2 варианта диет, применяемых нами (с некоторыми модификациями) в течение многих лет. С учетом вышесказанного, общие принципы диет сохраняются.

### Диета Я-о (обострение заболевания)

**Общие принципы:** механическое и химическое щажение желудка, регулярность приема, привычный стереотип питания.

**Рекомендуются:** мясо, курица, индейка, кролик — отварные молотые, рыба отварная, яйца всмятку, омлеты паровые, творог свежий, молоко, сметана. Каши, кроме пшенной, негусто сваренные. Пюре картофельное. Хлеб белый, черствоватый, сухари белые. Печенье типа "Мария", черствые крекеры, меренги. Масло сливочное, кукурузное или оливковое. Супы вегетарианские с протертым картофелем и морковью. Соки фруктовые не более одного стакана в день, кроме резко сладких и кислых. Кисели не кислые и муссы.

**Исключаются:** сырые овощи, фрукты и ягоды. Жареные и копченые продукты. Свежая сдоба. Соленые, кислые, пряные блюда. Консервы, газированные напитки. Пиво, сухие и крепленые вина, водка. Шоколад и шоколадные конфеты. Крепкий чай, кофе.

### Диета Я-б (начало ремиссии, ремиссия)

**Общие принципы:** умеренное механическое и химическое щажение желудка, регулярность приема, привычный стереотип питания.

**Рекомендуются:** мясо, курица, кролик, индейка, рыба — преимущественно отварные. Любые молочные продукты, кроме острых сыров. Масло сливочное и растительное. Колбасы "докторская" и "диабетическая", сосиски молочные и говяжьи. Яйца всмятку, омлеты. Вымоченная сельдь. Хлеб белый или "здоровье", сухой бисквит. Макароны и вермишель отварные. Пюре картофельное и картофель отварной. Каши. Кисели. Супы на половинном нежирном мясном бульоне с крупами и измельченными овощами. Соки, исключая резко сладкие и кислые. Сырые овощи, ягоды и фрукты

нежных сортов (яблоки южные, абрикосы, персики, бананы, желтые сорта груш, помидоры, арбуз, дыня, малина, клубника).

**Ограничено:** ветчина постная, постные свинина и баранина, жирные сорта рыб, сдоба, мед, шоколад и шоколадные конфеты, газированные напитки, водка, коньяк.

**Исключаются:** копчености, жареное мясо в куске, соленые, кислые, острые и пряные продукты. Крепкий чай и кофе. Твердые и незрелые овощи, ягоды и фрукты. Пиво, сухое вино. Острые консервы. Утка, гусь, жирные свинина и баранина.

П. Д. Рабинович и Ю. А. Алексеенко сообщают (1978), что рецидивы заболевания обусловлены погрешностями в диете в 15 % случаев.

Таким образом, к концу XX столетия все же необходимо признать, что больному язвенной болезнью не стоит пренебрегать определенными диетическими рекомендациями. Конечно, они не должны носить исключительно "запретительный" характер, ибо при этом у пациента возникает невольный "эффект протеста". Надо также еще раз отметить целесообразность гибкого применения индивидуальной диеты, с обязательным исключением продуктов и блюд, вызывающих боли или изжогу, а также провоцирующих, по опыту прошлых лет, обострение болезни или эпизодическое появление дегтеобразного стула. Наш клинический опыт свидетельствует, что любой из методов лечения оказывается эффективнее и сопровождается более стойкой и длительной ремиссией у тех больных, которые соблюдают диету и не курят<sup>1</sup>. В противном случае врачу приходится сталкиваться с неминуемыми трудностями. Что касается частоты приема пищи, то она должна немного увеличиваться в первые 10–14 дней обострения, после чего больной быстро возвращается к привычному для него 3–4-разовому питанию. Наконец, нужно предостеречь больного от употребления неизвестных импортных продуктов и напитков, наводнивших прилавки наших магазинов, ибо именно они нередко приводят к неожиданным рецидивам язвенной болезни.

---

<sup>1</sup> Борьба с курением в данном случае не является данью модной сейчас пропаганде, а составляет необходимое условие успешного лечения. Именно в отечественной практике эта вредная и устойчивая привычка оказывается подчас непреодолимым препятствием, а у некоторых больных призыв бросить курить сопровождается даже агрессивным и активным противодействием.

Строгое соблюдение диетических принципов уместно преимущественно в период обострения, а в фазе ремиссии, особенно продолжительной, режим питания можно значительно либерализовать, избегая лишь грубых диетических “зигзагов”. В пользу этого довода более всего говорит, с одной стороны, нереальность длительного соблюдения больными строгих диет, а с другой — их отрицательное психологическое воздействие. Главный же аргумент состоит в том, что даже самое строгое соблюдение диеты не гарантирует от новых рецидивов.

## Режим

До сего времени существует разрыв между отечественной клинической практикой и общепринятыми в мире рекомендациями по режиму больных. В условиях растущей активности в нашей стране страховой медицины этот вопрос становится особенно актуальным. Долгие годы считалось, что больные язвенной болезнью в период обострения должны находиться на лежащем и даже постельном режиме; они признавались нетрудоспособными и подлежали обязательной госпитализации. Однако эти установки не имели серьезных научных обоснований. Сегодня, когда в комплекс лечебных мероприятий не входит парентеральное введение препаратов, а современная фармакотерапия достаточно упрощена и ограничивается таблетированными формами (приемом 1–2 таблеток на ночь или утром —  $H_2$ -гистаминорецепторные блокаторы, омепразол) или по какой-то схеме, включающей несколько видов таблеток в течение 1–2 недель, т. е. антигеликобактерной терапией, в госпитализации, по-видимому, нет необходимости. Это, разумеется, касается лишь больных с дуоденальной язвой и ни в коей мере — пациентов, страдающих медиогастральными язвами, которым для проведения достоверной дифференциальной диагностики с целью исключения злокачественной природы язвы (что во многом решает судьбу больного) требуются динамические эндоскопии с множественными биопсиями, современный анализ желудочной секреции, подчас тоже в динамике. Осуществить все эти исследования в амбулаторных условиях весьма сложно, даже технически. Вероятность ошибки велика, а цена ее — жизнь пациента.

Абсолютным показанием к госпитализации по-прежнему является подозрение на любое из осложнений (перфорация, кровотечение или острое развитие пилородуоденальной обструкции), причем

в ургентных ситуациях больного необходимо срочно направлять в хирургический стационар для квалифицированного динамического наблюдения. Зарубежные коллеги считают также показанием к госпитализации социальную неустроенность больных (бомжей, хронических алкоголиков, наркоманов, одиноких людей). В крупных городах России этот контингент, к сожалению, очень многочислен. Именно социально неблагополучные пациенты, а также больные с медиогастральными язвами и осложнениями, не требующими срочной хирургической помощи (субкомпенсированный пилородуоденальный стеноз или подозрение на пенетрацию язвы), подлежат на сегодняшний день плановой госпитализации в терапевтический или специализированный гастроэнтерологический стационар.

В целом, как видим, госпитализация показана сравнительно небольшой части пациентов с язвенной болезнью. В индустриально развитых странах основная масса больных с неосложненными формами дуоденальных язв (за редким исключением) должна, по всей видимости, лечиться амбулаторно. В нашей стране это, увы, пока нереально.

Вопрос о критериях временной утраты трудоспособности решается сегодня индивидуально, с учетом характера работы: люди, занимающиеся не слишком напряженным интеллектуальным трудом или легким физическим, могут продолжать свою профессиональную деятельность, соблюдая, конечно, все врачебные предписания.

## Вспомогательные средства

Рассматривая общую стратегию и тактику лечения язвенной болезни, необходимо остановиться на вспомогательных средствах.

В эту группу входят в основном препараты, воздействующие на моторно-эвакуаторную деятельность желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода. Они могут или ослаблять ее или, напротив, активизировать. К ослабляющим лекарственным агентам относятся холинолитики с преимущественно периферическим действием (производные красавки, метацин, хлорозил, платифиллин), а также миотропные спазмолитики (папаверин, но-шпа, галидор), к активизирующим — т. н. прокинетики: метоклопрамид (церукал), домперидон (мотилиум), цизаприд (препульсид, координакс).

Спазмолитические препараты в общепринятых дозах применяются чаще *per os*, прежде всего при не полностью купирующихся болях в животе спастического происхождения. Эти же средства ока-

зываются эффективными при любой дискинезии, ассоциированной с язвенной болезнью (пищеводной, желчнопузырной или кишечной).

Прокинетики целесообразно назначать при часто сопутствующем язвенной болезни рефлюкс-эзофагите, диафрагмальной грыже, а также при нарушениях эвакуаторной функции желудка, нередко возникающих на почве воспалительно-спастической пилородуоденальной обструкции. В последнем случае быстрый лечебный эффект оказывает 0,1 % раствор атропина (20–25 капель внутрь однократно или в течение нескольких дней). К сожалению, противоотечное действие атропина иногда остается вне поля зрения практических врачей.

Необходимо отметить, что прокинетики агент цизаприд (препульсид, координакс) только начал применяться в России, хотя за рубежом уже накоплен весьма солидный опыт его клинического использования. Цизаприд отличается очень тонким механизмом воздействия на гладкую мускулатуру всего пищеварительного тракта. Он избирательно стимулирует высвобождение ацетилхолина (а по более новым данным, и серотонина) в нейронах межкишечных (ауэрбаховых) сплетений. При этом выравнивается антродуоденальная дискинезия, улучшается перистальтика тонкой и толстой кишок, что устраняет запоры, нередко мучительные и стойкие, в период обострения язвенной болезни. Крайне важно, что цизаприд лишен системных проявлений, свойственных церукалу и, в меньшей степени, мотилиуму. Он более активно, чем другие прокинетики, повышает тонус нижнепищеводного сфинктера и тем самым устраняет заброс содержимого желудка в пищевод. В последнее время цизаприд приобретает все большее значение как препарат, стимулирующий в нейронах ауэрбахова сплетения недавно открытые разновидности серотониновых рецепторов ( $5\text{-TH}_1$ ), за счет которых и происходит строгое избирательное влияние цизаприда на сокращение гладкой мускулатуры пищеварительного канала. Принципиально важно отметить, что цизаприд оказывает лечебное действие не через допаминовые рецепторы, а высвобождая ацетилхолин. Возможно, именно с этим и связано отсутствие системных проявлений при приеме цизаприда, свойственных другим прокинетикам, вызывающим таковые у 12–15 % больных.

Все прокинетики рекомендуется назначать 3–4 раза в день в таблетках по 0,01 г за 20 мин до еды и перед сном. Курс лечения — 3–4 недели.

Довольно обширную группу составляют средства, обозначаемые как “регенераторы” и “репаранты”. Их применение имеет теоретическое обоснование, согласно которому в развитии медногастральных язв определенную роль играют факторы, снижающие сопротивляемость и регенераторные возможности слизистой оболочки желудка. Остается, однако, совершенно неясно, в какой мере используемые для противодействия подобным нарушениям средства действительно полезны. До сих пор нет научно подтвержденных доводов, что такие традиционно назначаемые “репаранты”, как сыворотка Филатова, экстракт алоэ, ФИБС, солкосерил, метилурацил и др., хотя бы в незначительной степени способны ускорить заживление язвы. Поэтому их применение оказывается просто излишним. Справедливости ради необходимо признать, что последние 3–5 лет врачи почти не прописывают эти средства, осознавая полную безуспешность лечения ими.

Фитотерапия не нашла широкого применения при язвенной болезни, а имеющийся положительный опыт применения различных травяных сборов носит субъективный характер и научно не доказан.

Давно известно, что любые местные тепловые процедуры (даже обычная горячая грелка) способствуют стиханию болей. Не оспаривая этого факта, заметим все же, что на высоте обострения к ним лучше не прибегать, ибо существует реальная опасность спровоцировать кровотечение.

Не приходится сомневаться в определенной пользе некоторых современных воздействий на саму язву, проводимых во время лечебных эндоскопий. К ним относятся специальное лазерное облучение, обкалывание различными лекарственными и иными (например, лейкоцитарной взвесью) субстанциями, заклеивание и др. Все эти процедуры в основном показаны пациентам с резистентными язвами и направлены на возможную активизацию репаративных процессов. Примечательно, что число таких больных прогрессивно уменьшается. Аналогична по эффективности и оксигенотерапия — дыхание кислородом под повышенным давлением, предполагающая появление положительных микроциркуляторных сдвигов в слизистых оболочках гастродуоденальной области.

Все упомянутые лечебные методы, особенно “технические”, остаются, однако, сугубо вспомогательными, ибо они требуют определенных условий, применимы лишь в специализированных цен-

трах крупных городов, а главное — они не решают стратегических задач лечения язвенной болезни с позиций сегодняшнего дня и используются лишь как дополнительные к основному курсовому лечению. Кроме того, многократные повторные эндоскопии не всегда безопасны и к тому же весьма обременительны для больного. Тем не менее игнорировать их полностью было бы неразумно.

Назначение средств “малой психиатрии”, довольно часто встречающееся при кишечной патологии, у больных язвенной болезнью, претерпевшей определенную патоморфоз за последние годы, отнюдь не является правилом. Лишь в отдельных случаях приходится прибегать к транквилизаторам, преимущественно бензодиазепинам (тазепам, феназепам, нозепам и др.). Эглонил (сульпирид), который 5–10 лет назад получала немалая часть таких больных, предположительно оказывал амбивалентное действие: выравнивал нарушения моторики гастродуоденальной зоны, а возможно и желудочной секреции и способствовал нормализации процессов в центральной нервной системе. Ему же приписывался и некоторый седативный эффект. Клинический опыт свидетельствует об относительно редком сочетании язвенной болезни с ларвированной и явной депрессией. Пациентам с язвенной болезнью скорее иногда свойственны астено-невротические проявления, требующие соответствующей фармакологической коррекции, включая методы “нетрадиционной” терапии.

До появления базисных противоязвенных средств видное место отводилось санаторно-курортному лечению, особенно на т. н. питьевых курортах (Ессентуки, Боржоми, Железноводск, Старая Русса, Миргород). Считалось, что наряду с антацидными свойствами соответствующих минеральных вод положительное влияние на больного оказывает диетическое питание в сочетании с благоприятными природными факторами и регламентированным режимом жизни. Суммарный эффект лечения оценивался в то время, как правило, на основании динамики субъективных ощущений больного; эндоскопия просто отсутствовала. Кроме того, в те годы проводились лишь открытые наблюдения без применения строгих контролируемых исследований с отбором групп больных. Таким образом, при всей полезности санаторно-курортного лечения как общего оздоравливающего фактора степень его влияния как на рубцевание язвы, так и на частоту рецидивов не очень значительна.

Сегодня, в сложных условиях рыночной экономики, доступность санаторно-курортного лечения почти полностью утрачена,



а потому и обсуждение его целительных возможностей теряет свою актуальность. Не следует переоценивать и применение "бутылочных" минеральных вод, ибо они, с позиций современной медицины, вряд ли могут быть отнесены к вспомогательным методам лечения. Не стоит забывать и о том, что некоторые минеральные воды (как правило, с высокой минерализацией) способны вызвать усиление диспептических явлений (Ессентуки № 17).

Не хотелось бы, чтобы у читателя возникло ощущение авторской предубежденности и априорного отрицания данной группы воздействий. Мы лишь намеревались передать достаточно объективное, но сдержанное к ним отношение, с четким пониманием их ограниченного места в осуществлении стратегических задач лечения язвенной болезни, при этом ни в коей мере не умаляя их полезных свойств в качестве средств повседневной "симптоматической" терапии, помогающей врачу в каждом конкретном случае решать локальные лечебные задачи — избавление пациента от болей в животе, запоров, изжоги и т. д. Вспомогательную терапию смело можно назвать "фоновой".

При проведении современной стратегической терапии очень важно правильно определить эффективность того или иного препарата, в чем несомненно помогают совершенно справедливые критерии М. Н. Thompson, сформулированные более 20 лет назад: любое эффективное средство должно устранять симптомы обострения, обеспечивать и ускорять активное заживление язвы, а также предупреждать рецидивы заболевания, т. е. кардинально изменять течение болезни и способствовать ее излечению. Именно с этих позиций нужно оценивать частную терапию язвенной болезни.

Завершая главу, еще раз подчеркнем, что в настоящее время для лечения язвенной болезни с успехом используются мощные антисекреторные средства в сочетании с антигеликобактерными антибактериальными препаратами, принимаемыми коротким курсом с последующим "долечиванием" антисекреторными агентами (сроки которого нуждаются в уточнении). Претерпевшая существенные изменения стратегия и тактика лечения язвенной болезни требует накопления дальнейшего опыта и необходимых корректив для решения главной задачи — полного излечения больных.

## Глава 3

# Лечение антисекреторными и антацидными средствами

Современные лекарственные средства позволяют контролировать кислую секрецию желудка двумя принципиальными способами: 1) снижение базальной секреции и предупреждение гиперсекреторной реакции в ответ на секретогенные стимулы; 2) осуществление химической нейтрализации, или связывания желудочной кислоты, посредством осреднения желудочного содержимого. 1-й тип фармакологического действия реализуется *антисекреторными* средствами, которые нарушают выработку хлористоводородной кислоты и экспрессию секреторного ответа кислотообразующих (обкладочных) клеток, вмешиваясь в нейрогенные, эндокринные и паракринные физиологические механизмы регуляции секреторной функции, а 2-й тип — *антацидными* средствами, которые увеличивают рН желудочного содержимого или за счет химической реакции нейтрализации кислоты, или путем ее связывания, способствующего снижению концентрации ионов  $H^+$ .

## Клеточные механизмы желудочной секреции и “мишени” действия противоязвенных средств

Секреторная способность желудка сравнительно высока: слизистая оболочка, имеющая площадь поверхности около  $800\text{ см}^2$ , вырабатывает за сутки 2–3 л желудочного сока.

В желудке обнаружены 3 основные вида секреции: экзокринная, паракринная и эндокринная.

*Экзокринная* представлена 3-мя типами клеток. Главные (зимогеновые) клетки ответственны за выработку пепсиногена, обкладочные (париетальные, оксиитные) клетки секретируют хлористоводородную (HCl) кислоту, слизистые клетки шеечной части желез и поверхностного эпителия (мукоциты) продуцируют мукоидные компоненты секрета. Клетки рассмотренных типов характерны для фундальной части и тела желудка. Секрет кардиальных желез содержит мало HCl и пепсиногена, а в пилорическом отделе вырабатываются слизь и секрет щелочной реакции.

Механизм *паракриной секреции* реализуется т. н. энтерохромоаффиноподобными (enterochromaffin-like, ECL) клетками (тучные клетки, мастоциты, гистаминоциты), которые производят вещества (в данном случае гистамин), действующие на близрасположенные, например обкладочные, клетки.

По типу *эндокриной секреции* происходит, в частности, выработка G-клетками антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки гастрина, через кровоток поступающего к клеткам-мишеням (обкладочные клетки) и стимулирующего их секреторную функцию. К элементам энтероэндокриной системы желудка относятся также энтерохромоаффинные (Ec) клетки (клетки Кульчицкого), секретирующие серотонин, субстанцию P, опиоиды, и катехоламины; уже упоминавшиеся энтерохромоаффиноподобные клетки (тучные клетки, мастоциты, гистаминоциты), продуцирующие гистамин, гепарин и др. вазоактивные вещества; D<sub>1</sub>-клетки, секретирующие соматостатин и вазоинтестинальный пептид (ВИП); P-клетки (бомбезин) и др.

Активация секреторной деятельности указанных клеточных элементов обусловлена связанными с приемом пищи механическими (растяжение) и химическими (компоненты пищи) раздражителями. Ведущую роль в сопряжении секретогенных стимулов с секреторным ответом играют не только сплетения стенки желудка, но и "короткие" и "длинные" вагусные рефлексy, ответственные, кроме того, за "психическую" фазу секреции до непосредственного контакта пищи со слизистой. В нервных сплетениях помимо холин- и адренергических окончаний имеются также пептид- и пуринергические нейроны и терминалы.

На рис. 3.1 схематически обобщены клеточные механизмы "кислой" и "щелочной" секреции желудка. В качестве основных структурных элементов представлены париетальная (обкладоч-

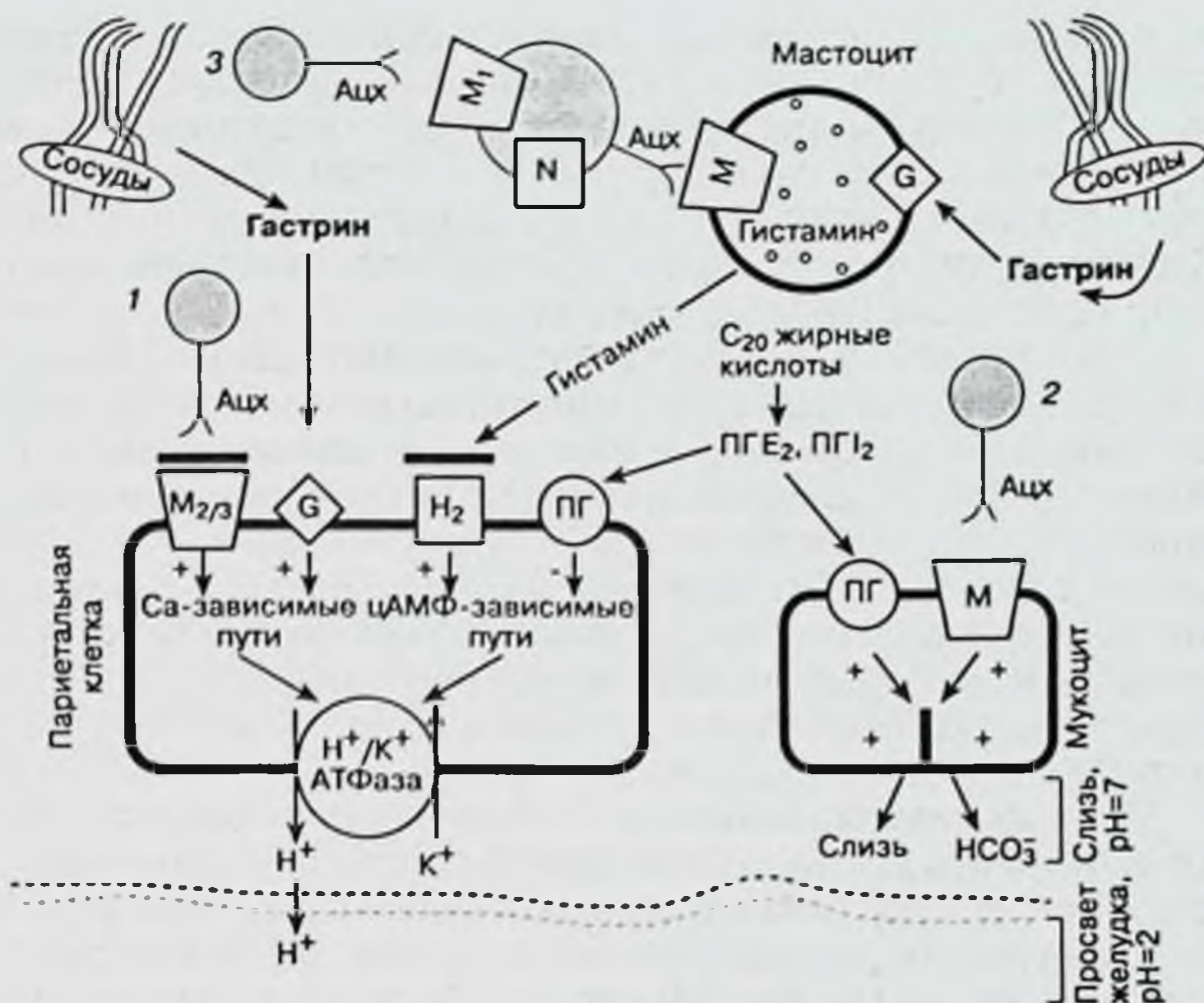


Рис. 3.1. Клеточные механизмы "кислой" и "щелочной" секреции желудка. (По: Brunton L., 1996, в модификации. Объяснения в тексте.)

ная) клетка, экскретирующая ион водорода, и мукоцит, осуществляющий слизисто-бикарбонатную секрецию. Показаны также мастоцит с гранулами гистамина и сосуды, по которым в фундальную секреторную зону поступает гастрин. Элементы нервной системы представлены постганглионарными холинергическими нейронами (1, 2) и эфферентами *n. vagus*, подходящими к нервным сплетениям желудка (3).

Масса обкладочных клеток довольно велика (до 20–30 % общей массы слизистой), они богаты митохондриями, обеспечивающими энергозатратный механизм кислотопродукции. Эндогенными активаторами обкладочных клеток являются ацетилхолин (Ацх), гистамин и гастрин. Ацх — медиатор окончаний холинергических постганглионарных нервов, иннервирующих обкладочные клетки (рис. 3.1, 1), которые имеют трансмембранные холи-

норецепторы  $M_{2/3}$  подтипов. Гистамин высвобождается тучными клетками, образующими посредством своих аксоноподобных отростков своеобразные контакты с обкладочными клетками. Гастрин — гормон антрально-пилорической железистой зоны желудка, поступающий с током крови в фундальную железистую зону. Для гистамина и гастрина на мембране обкладочных клеток также имеются специфические рецепторы.

При взаимодействии лиганда (Ацх, гистамин и гастрин) со специфическим рецептором происходит активация последнего и его сигнал передается через сопряженные системы к исполнительным биохимическим механизмам (рис. 3.1). Холинергические и гастринергические влияния реализуются через  $Ca^{2+}$ -зависимые процессы (система фосфатидилинозитол-инозитолтрифосфатдиацилглицерол), а сигнал с  $H_2$ -гистаминорецептора передается через цАМФ-зависимые пути. Конечное общее клеточное звено — “протонная помпа”, обладающая  $K^+/H^+$ -АТФазной активностью и способствующая выведению  $H^+$  в просвет желудка.

Гистамин является важнейшим медиатором секреции, который выделяется при действии как нейрогенных (холинергическая система), так и гуморальных (гастрин) стимулов (рис. 3.1). Природа холинорецепторов, находящихся на ганглиях нервных сплетений желудка, иная (подтип  $M_1$ , рис. 3.1., 3), чем в области постганглионарных окончаний, что позволило создать относительно “гастроселективные” антисекреторные холинолитики типа пирензепина (см. ниже). Гастрин и Ацх имеют возможность не только опосредованно, но и прямо активировать обкладочные клетки через свои рецепторы, поэтому их следует рассматривать не только как “либераторы” гистамина, но и как кооперативные модуляторы-агонисты секреторного ответа.

Предполагают, что существуют биологические отличия в секреторном ответе на Ацх и гастрин. Если Ацх способствует оперативной мобилизации секреторных ресурсов за счет влияния на внутриклеточный ионный баланс, то гастрин за счет влияния на уровне клеточного генома содействует также наработке гистидиндекарбоксилазы и через систему гистамин-аденилатциклаза реализует полную секреторную программу обкладочных клеток и, кроме того, стимулирует их пролиферацию. Гастрин представляет собой, по сути, трофический гормон для слизистой ЖКТ и поджелудочной железы, он увеличивает выход пепсиногена, кровотока в слизистой желудка и секрецию в железах ЖКТ. Возможно, что

секреторные реакции в большей степени регулирует “малый” гастрин (содержащий 17 аминокислот), секретлируемый в антральном отделе желудка, а трофические — “большой” гастрин (содержащий 34 аминокислоты), секретлируемый в поджелудочной железе и двенадцатиперстной кишке. Есть мнения, что в антральном отделе слизистой холинергические влияния не прямо ориентированы на гастринциты, а опосредованы клетками, содержащими соматостатин (Ацх тормозит их) и бомбезин (Ацх их стимулирует). Парасимпатическая активация не только повышает функцию обкладочных клеток и секрецию гастрина, но и увеличивает кровоток в теле желудка. Реципрокное снижение тонуса симпатической системы способствует шунтированию крови из антрума, что повышает эффективность антрофундального транспорта гастрина. Что касается гистамина, то он, во-первых, участвует в усилении продукции  $H^+$ , а во-вторых, обеспечивает локальное расширение сосудов около обкладочных клеток, богатых митохондриями, которые на высоте секреции могут забирать до 20 % сердечного выброса.

Выделение гастрина, а следовательно, стимуляция кислотообразующей функции желудка происходит под влиянием нервных (вагусная холинергическая стимуляция), механических (растяжение антрального отдела) и химических (белки, пептиды, аминокислоты пищи —  $\beta$ -аланин, серин, глицин, глицил-глицин, желчь, ощелачивание антрального отдела, кальций, катехоламины, малые дозы алкоголя, соли желчных кислот, бомбезин, Ацх) стимулов. На торможение секреции гастрина оказывает воздействие излишнее “закисление” антрального отдела, холинергическая блокада, секретин, гастроинтестинальный пептид (ГИП), глюкагон, ВИП, соматостатин, простагландины.

Состояние функционального покоя (вне приема пищи) характеризуется определенной фоновой, базальной секрецией  $HCl$  и желудочного сока в целом. Стимуляция секреции совершается под действием натуральных пищевых раздражителей, а при диагностических процедурах — под влиянием гистамина, пентагастрина. В табл. 3.1 отмечены основные фазы желудочной секреции, стимулы, которые их вызывают, и механизмы реализации. Из пищевых химических стимуляторов секреции наибольшую роль играют пептиды и аминокислоты (триптофан, фенилаланин), более слабую и кратковременную — углеводы; жиры (при попадании в кишечник) тормозят желудочную секрецию; сокогенным эффек-

том обладает желчь, поступающая в желудок при дуоденогастральном рефлюксе.

Кишечная фаза секреции также обусловлена механическими и химическими стимулами, а медиаторами ее являются гастрин (двенадцатиперстная кишка — второй после антрально-пилорической зоны источник гастрина) и предполагаемый гормон кишечной фазы секреции энтерооксинтин, которые, по-видимому, поступают с кровью в фундальную железистую зону.

Помимо названных активаторов кислотопродукции (Ацх, гистамин, гастрин, энтерооксинтин, химические компоненты пищи), деятельность обкладочных клеток могут активировать ионы кальция, алкоголь, холецистокинин, инсулин, пептид, высвобождающий гастрин (GPR, бомбезин). Считают, что кальций и алкоголь усиливают секрецию HCl опосредованно, за счет повышения выхода гастрина. Аналогичный эффект свойствен бомбезину, который является естественным фактором регуляции оксинтиных клеток в интрамуральных нервных сплетениях, находясь, по всей вероятности, в антагонистических отношениях с соматостатином, тормозящим секрецию HCl. Вызванное инсулином повышение кислотопродукции связывают с увеличением тонуса вагуса.

Концентрация ионов  $H^+$  в желудочном соке более чем в 1 млн раз превышает таковую в плазме крови. Кислотопродукция слизистой оболочки обеспечивает активацию пепсиногена и оптимизирует рН для нормального функционирования желудочных протеаз. Кроме того, кислая среда способствует набуханию белковых коллоидов пищи, участвует в регуляции секреции и моторики желудка, поджелудочной железы, желчного пузыря, придает соку бактерицидные свойства.

Наряду с механизмом стимуляции кислотообразования существует и механизм торможения выработки  $H^+$ . Уже отмечалось, что физиологический тормозной механизм локализован в антрально-пилорическом отделе желудка и начальном сегменте двенадцатиперстной кишки, “закисление” которых служит сигналом к снижению выделения гастрина. Попадание кислого содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку стимулирует образование ряда пептидных энтерогормонов, подавляющих кислотопродукцию: соматостатина, секретина, ВИП, ГИП. Существенная роль в механизме отрицательной обратной связи принадлежит соматостатину, который высвобождается D-клетками антрального

Таблица 3.1

## Фазы желудочной секреции

Фаза	Механизм	Секреторный стимул
Базальная (спонтанная)	Вагусный и гормональный	
Нервная (мозговая), включая "психическую" по И. П. Павлову	Нейрогормональный: вагусная стимуляция фундальных (обкладочные клетки) и пилорических (гастроинциты) желез	Вид, вкус, запах пищи, жевание, глотание, условные рефлексы, гипогликемия, в т. ч. лекарственная
Желудочная	Нейрогормональный	Растяжение фундальной области, растяжение и химическая стимуляция антральной и пилорической зон (мясо, пептиды, аминокислоты, алкоголь)
Кишечная (10–20 % секреторной реакции на пищу)	Гормональная (энтерогастрин двенадцатиперстной и тощей кишок, энтерооксинтин)	Кишечный химус и растяжение тощей кишки

отдела желудка и по паракринному механизму снижает синтез гастрин, а распространяясь по циркуляции до обкладочных клеток, прямо ингибирует выработку  $H^+$ . Другим важным химическим посредником торможения секреции является секретин. Один из ключевых предохранительных механизмов желудка от пищевой "агрессии" связан с выработкой простагландинов, которые, помимо стимуляции защитных свойств слизистой, способны замедлять секрецию  $HCl$  (рис. 3.1).

Сокогенное действие Ацх, гистамина и гастрин сопровождается увеличением содержания мукопротеидов. Эффект обусловлен как непосредственным усилением слизиобразования, так и "вымыванием" слизи с поверхностных эпителиальных клеток в связи с ростом кислотно-водного тока в полость желудка. Боль-



шую роль в механизме слизиобразования играют простагландины. На мукоцитах выявлены соответствующие рецепторы, при активации которых происходит цАМФ-зависимое фосфорилирование протеинкиназ, способствующих синтезу специфических углеводно-белковых компонентов слизи и их секреции, а также повышенному образованию бикарбоната (рис. 3.1). За счет усиления синтеза простагландинов типа ПГЕ<sub>2</sub> (активация простагландинсинтетазы), видимо, действуют многие биологически активные амины, пептиды (серотонин, адреналин, дофамин, гистамин, соматостатин, секретин).

Эндогенные регуляторы функции обкладочных клеток изменяют также и секреторную реакцию главных (зимогеновых) клеток. Ацх, гастрин и гистамин увеличивают секрецию пепсиногена. Эффект Ацх проявляется в снижении количества секреторных гранул в цитоплазме главных клеток, что связано с прямым воздействием Ацх, а также опосредованным — гастрином, выделяющегося при холинергической стимуляции. Секреция протеиназ под влиянием гистамина значительно слабее по сравнению с ростом кислотопродукции, что объясняют меньшим представительством гистаминорецепторов на главных клетках. Гастрин является стимулятором как собственно секреторной реакции, так и индуктором протеиносинтеза в главных клетках, обеспечивающего медленный секреторный ответ. Активация мускариновых холинорецепторов и рецепторов для простагландинов (имеющихся на слизиобразующих клетках) соответствующими эндогенными или экзогенными веществами-агонистами ведет к увеличению продукции слизи.

Контроль кислой секреции желудка с помощью лекарственных средств остается одним из базисных элементов терапии язвенной болезни. Современные антисекреторные препараты способны влиять на механизмы секреции практически на всех этапах — от взаимодействия с рецепторами гистамина, ацетилхолина, являющимися пусковыми, триггерными, участками секреторного ответа, до наиболее дистального звена — протонной помпы, подающей активный ион водорода в желудочный секрет. На рис. 3.2 схематически обозначена направленность действия и основная локализация эффектов противоязвенных средств.

Рассматривая современные антисекреторные препараты, необходимо прежде всего отметить высокую степень избирательности их действия, т. е. способность данной группы средств подавлять

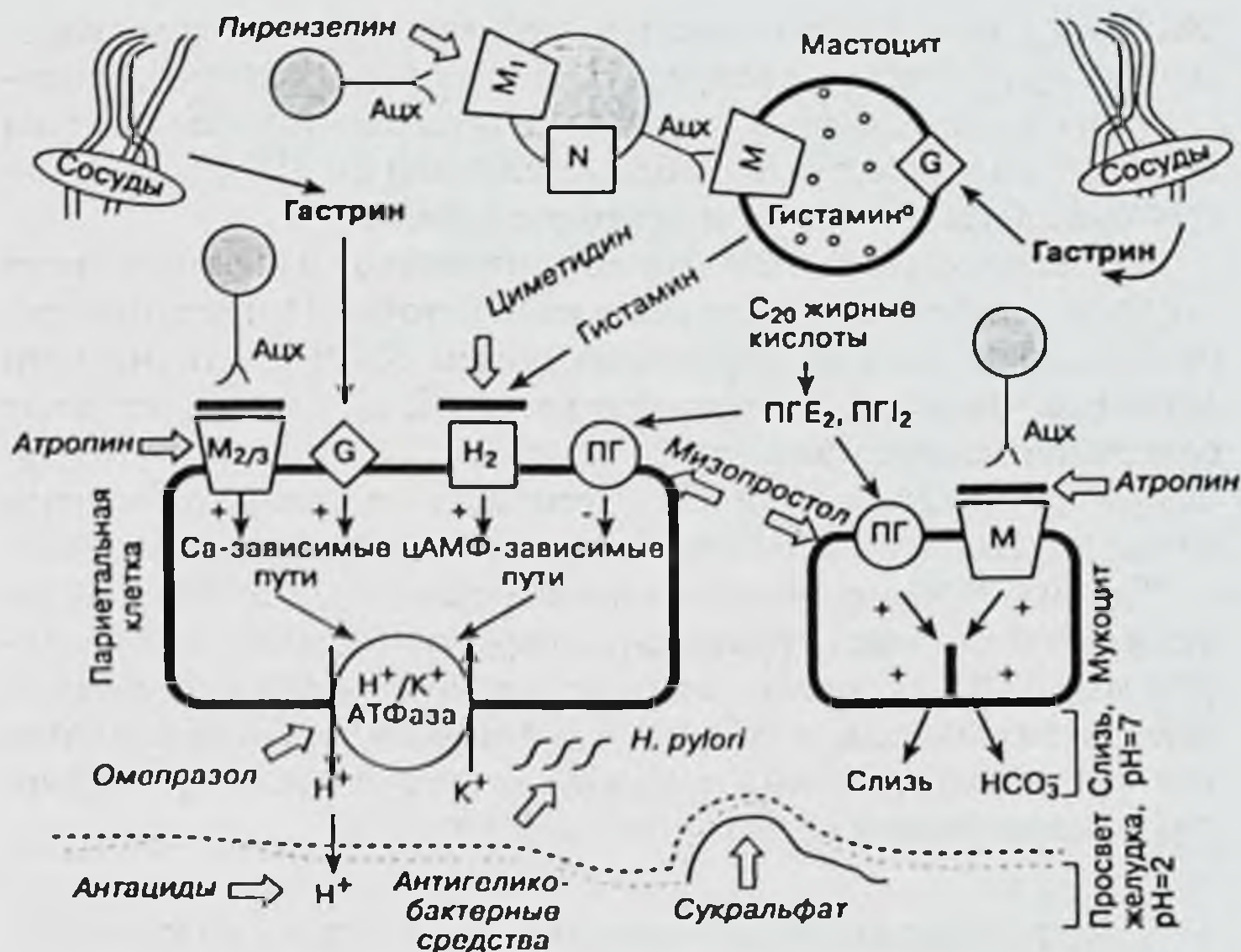


Рис. 3.2. Направленность действия основных групп средств для лечения язвенной болезни. Толстыми стрелками показаны "точки приложения" действия отдельных групп препаратов или их эталонных представителей. H<sub>2</sub>-блокаторы не только блокируют эффекты гистамина, но и подавляют ответ на Ацх и гастрин, что вносит свой вклад в их клинический эффект. Из схемы понятен умеренный антисекреторный эффект антихолинергических веществ и мощный — блокаторов протонной помпы и H<sub>2</sub>-блокаторов, а также терапевтический потенциал антацидов

кислую (не щелочную) секрецию желудка, не затрагивая функциональной деятельности других органов. Это определяется, во-первых, уникальностью "мишени" фармакологического действия (например, особой ролью гистамина в качестве "конечного общего пути" регуляции кислой секреции и инструмента реализации этой роли — H<sub>2</sub>-подтипа гистаминовых рецепторов, или уникальной системой секреции H<sup>+</sup> в люменальной мембране посредством протонной помпы) и, во-вторых, высокой степенью избирательности лигандов, т. е. фармакологических средств, указанных выше ре-

цепторов, которая достигается или высоким аффинитетом к определенному подтипу рецепторов ( $H_2$ -гистаминоблокаторы), или селективной активацией фармакологически действующей формы вещества из пролекарства в благоприятной по рН среде париетальной клетки (блокаторы протонной помпы).

Вышеприведенное замечание об уникальной избирательности действия относится прежде всего к блокаторам  $H_2$ -гистаминорецепторов и ингибиторам протонной помпы. Холинолитики, много лет первенствовавшие как антисекреторные препараты, уступают современным средствам и по эффективности, и, что особенно существенно, по селективности и, следовательно, обладают большим спектром нежелательных сопутствующих побочных эффектов.

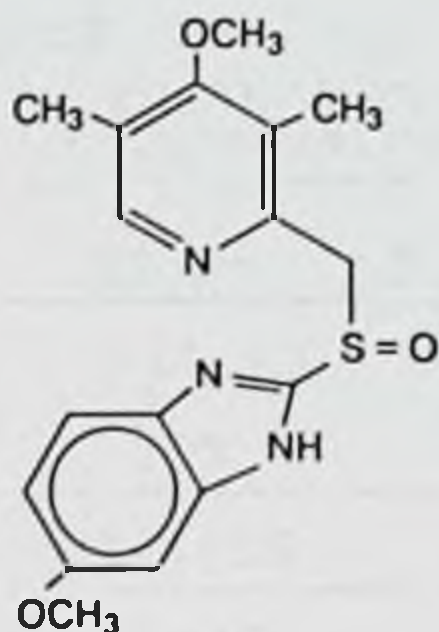
Таким образом, наибольшее практическое применение в настоящее время находят 3 группы антисекреторных препаратов, которые можно расположить по эффективности антисекреторного действия в следующем (убывающем) порядке: 1) блокаторы протонной помпы; 2) блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов; 3) антихолинергические средства (холинолитики).

## Фармакологические основы применения антисекреторных средств

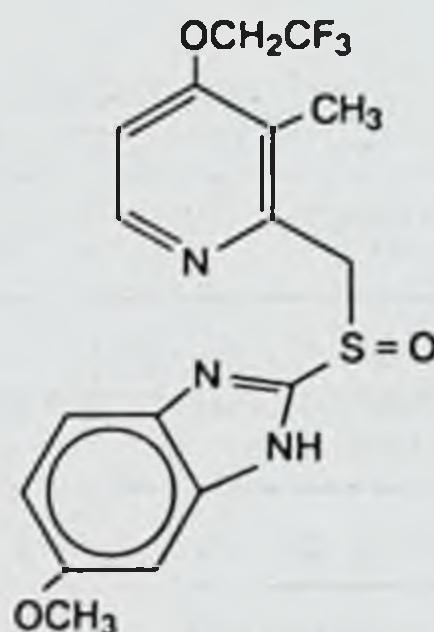
### Ингибиторы протонной помпы

Протонная помпа рассматривается как протеин, локализованный в цитоплазматических пузырьках при тубулах париетальной клетки и в микроворсинках секреторных канальцев. Каталитическая субъединица помпы  $H^+/K^+$ -АТФаза реализует конечный этап гидрофильной секреции кислоты. Энзим имеет своеобразное хемомеханическое молекулярное устройство, выполняющее роль электронейтрального  $H^+/K^+$ -обменника в секреторном канальце. Стимулированная секреторная мембрана обкладочной клетки содержит как  $H^+/K^+$ -АТФазу, так и транспортный путь для  $KCl$ , позволяющий  $K^+$  и  $Cl^-$  пересекать апикальную мембрану обкладочной клетки, в результате чего  $H^+$  и  $Cl^-$  покидают клетку, а  $K^+$  — реабсорбируется.

Ингибиторы протонной помпы — новая группа антисекреторных средств, обладающих высокой эффективностью и избирательностью действия на кислую желудочную секрецию, первое поколение которых (омепразол и лансопразол) представляет со-



Омепразол



Лансопразол

бой замещенные бензимидазолы. Омепразол — препарат-прототип данного класса. Исключительная селективность антисекреторного эффекта омепразола связана с особенностями его фармакодинамики и фармакокинетики.

**Фармакокинетика.** Фармакокинетические характеристики омепразола представлены в таблице 3.2.

Омепразол — это липофильное слабое основание, плохо растворимое в воде. Он кислотонеустойчив, поэтому суспензию вещества принимают внутрь вместе с гидрокарбонатом натрия для нейтрализации кислоты, а коммерческие лекарственные формы выпускаются в виде кишечнорастворимых гранул в желатиновых капсулах. При приеме микрокапсульных форм высвобождение вещества происходит в кишечнике, поэтому их нельзя разжевывать.

Максимальная концентрация омепразола достигается примерно через 0,5 ч (при употреблении суспензии) или через 1–3 ч (при употреблении капсул). Биодоступность омепразола сравнительно невысока, что, очевидно, связано с печеночным пресистемным метаболизмом. При курсовом приеме она повышается до  $70 \pm 26$  %. При понижении потенциала печеночной биотрансформации с возрастом или при печеночной недостаточности биодоступность препарата увеличивается (соответственно до 79 и 98 %).

Омепразол подлежит практически полной печеночной элиминации. Биотрансформация происходит при участии цитохрома

Таблица 3.2

**Фармакокинетические показатели  
ингибитора протонной помпы омепразола**

Биодоступность при приеме внутри (%)	53 ± 29
Связывание в плазме (%)	95
Соотношение концентрации в крови и плазме	0,58
Объем распределения (л/кг)	0,34 ± 0,09
Клиренс (мл/мин/кг)	7,5 ± 2,7
Период полуэлиминации (ч)	0,7 ± 0,5
Почечная экскреция (%)	Незначительная

P-450, изоформы CYP2C19 и CYP3A. У больных с дефицитом данных ферментных вариантов заметно (примерно в 7 раз) уменьшается клиренс и период полуэлиминации возрастает до  $2,7 \pm 0,7$  ч. Период полувыведения из плазмы (табл. 3.2.) сравнительно невелик. Вещество исчезает из плазмы через 3–4 ч. Интересно, что антисекреторный эффект одной дозы омепразола продолжается до 3–4 дней, несмотря на короткий период полувыведения. У пожилых пациентов период полуэлиминации достигает 0,84 (0,49–2,0) ч, резко увеличивается при нарушении функции печени (до 2–3,5 ч), но не почек. Клиренс снижается у пожилых больных и у пациентов с печеночной недостаточностью. Кинетика препарата при нарушении функции почек существенно не изменяется.

Около 80 % препарата выводится с мочой в измененном виде. Омепразол метаболизируется практически полностью до неактивного сульфона и в 100 раз менее активного гидроксипроизводного.

Биодоступность лансопразола — примерно 80 %, период полуэлиминации — 0,5–1,5 ч. Всасывание уменьшается при приеме пищи.

**Фармакодинамика.** Доказано, что мишенью действия омепразола является  $H^+/K^+$ -АТФаза протонной помпы, расположенная в области апикальной мембраны секреторных канальцев париетальных клеток (рис. 3.4 и 3.5). Сам омепразол фармакологически неактивен, а является своего рода “пролекарством”, приобретаю-

Механизм действия омепразола

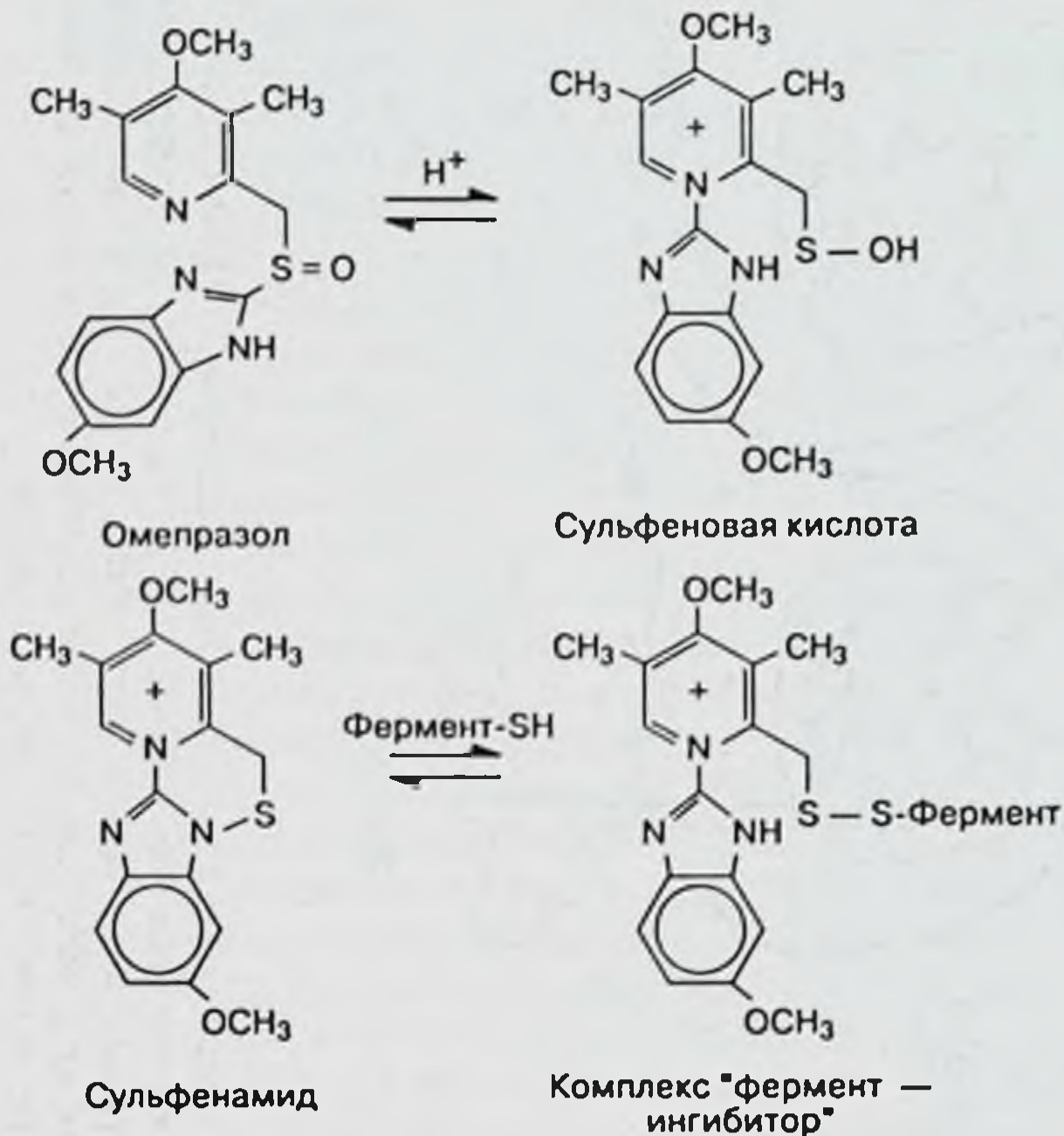
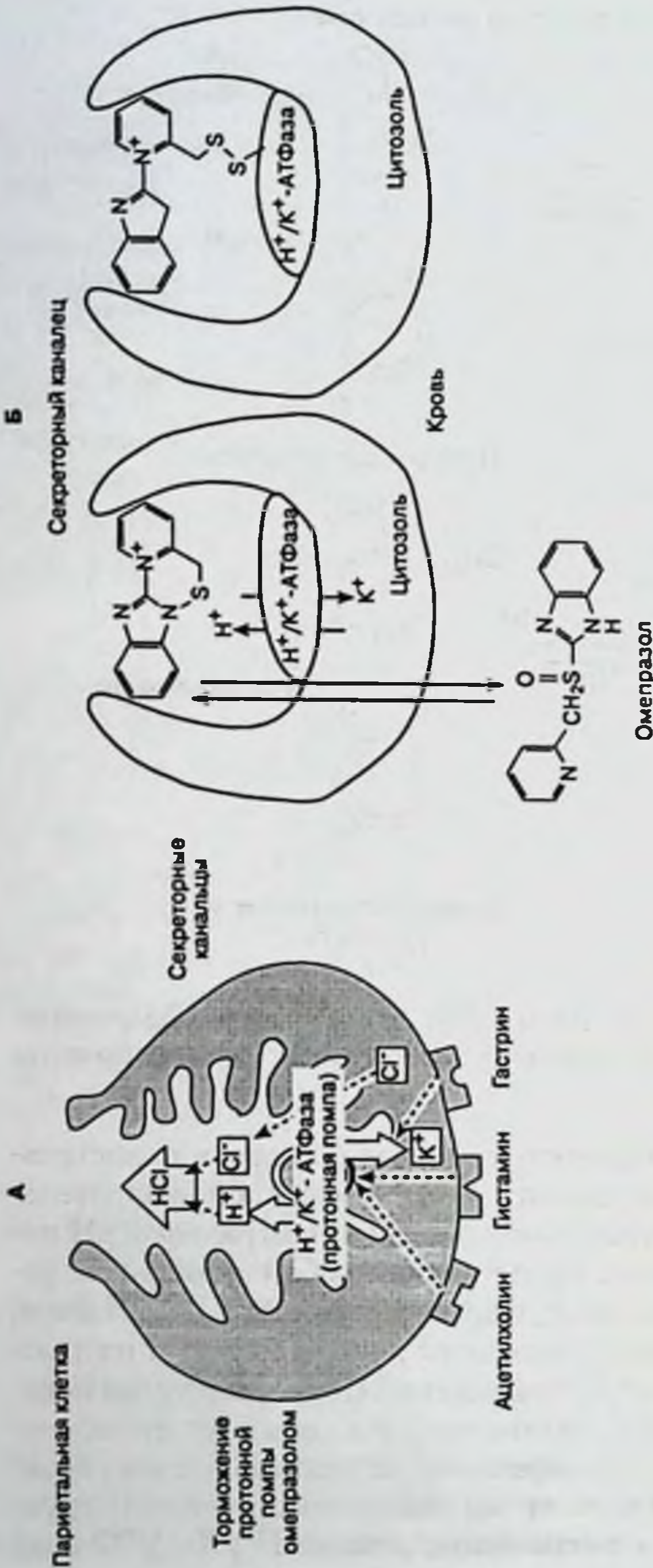


Рис. 3.4. Биохимический механизм действия омепразола: образование активной формы из "пролекарственной" и взаимодействие с ферментом

шим свои фармакодинамические свойства в области париетальных клеток, что, вероятно, и лежит в основе высокой избирательности его действия. Как уже отмечалось, при нейтральном pH ингибиторы протонной помпы представляют собой стабильные липофильные слабые основания, фармакологически неактивные. Будучи слабым основанием, омепразол легко проникает из плазмы в кислую среду секреторного канальца. После диффузии в секреторный канал препарат протонируется (образует сульфеновую кислоту и катионный сульфенамид тетрациклической структуры (рис. 3.4), который ковалентно взаимодействует с SH-группами на внеклеточном, люменальном, домене  $H^+/K^+$ -АТФазы).



**Рис. 3.5.** Механизм действия омепразола на обкладочную клетку. **А.** Белок, обладающий Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФазной активностью, располагается в микроворсинках секреторных каналцев обкладочных клеток и контролирует ионный обмен К<sup>+</sup> на Н<sup>+</sup> (протонная помпа). **Б.** Омепразол ("пролекарство") попадает в кислую среду секреторного канала, где образует активную заряженную форму молекулы. Активное действующее начало (сульфенамид) образует дисульфидную связь с молекулой протонной помпы и инактивирует ее

При связывании двух молекул ингибитора с одной молекулой энзима отмечается полный блок. Блок необратим (омепразол), и секреция кислоты восстанавливается после проникновения новых молекул  $H^+/K^+$ -АТФазы через люменальную мембрану. Лансопразол, в отличие от омепразола, обладает обратимым эффектом и может быть восстановлен, в частности, клеточным глутатионом.

В эксперименте на животных и при исследовании у человека омепразол обладает выраженным угнетающим действием на кислую секрецию, как базальную и ночную, так и стимулированную пищей, ложным кормлением, гистамином, пентагастрином, холиномиметиками, дибутирил-цАМФ и др. стимуляторами секреции (табл. 3.3).

Антисекреторный эффект омепразола весьма продолжителен в связи с концентрацией вещества в области париетальных клеток, плохой диссоциацией от рецептора и необратимым ингибированием молекулярной помпы с ее синтезом *de novo*. После приема внутрь эффект развивается в течение 1 ч, достигает максимума примерно через 2 ч. При курсовом назначении стационарный эффект устанавливается через 4 дня. Достаточная доза (20 мг × 7 дней) подавляет продукцию HCl более чем на 95 %, а восстановление происходит через 4–5 дней после отмены препарата (ресинтез фермента).

Поскольку для образования действующей формы ингибиторов протонной помпы необходима кислая среда активированной париетальной клетки, оптимальная эффективность достигается при приеме препарата за 30 мин до еды. Менее постоянный эффект наблюдается при приеме натощак на ночь и при сочетании с другими антисекреторными средствами.

Характер первичной фармакологической реакции (необратимое ингибирование  $K^+/H^+$ -АТФазы) влечет за собой следующие особенности фармакодинамики и фармакотерапевтического эффекта омепразола:

1. Высокая степень антисекреторного воздействия. При достаточной дозе секреция практически полностью подавляется.
2. Несоответствие временных характеристик фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Максимальный антисекреторный эффект отмечается тогда, когда препарат в плазме уже отсутствует.
3. Феномен функциональной кумуляции, т. е. — в силу необратимости ингибирования протонной помпы — накопление эффекта, а не препарата.



Таблица 3.3

Фармакодинамика ингибиторов H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы

Показатель	Эффект ингибиторов H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы
Секреция HCl	
Базальная (натощак и ночная)	Подавляется
Вызванная:	
Гистамином	Подавляется
Гастрином	Подавляется
М-холиномиметиками	Подавляется
Другими фармакологическими секретогенами	Подавляется
Пищей, ложным кормлением, растяжением дна желудка	Подавляется
Объем желудочного секрета	Существенно не изменяется
Кислотность (рН) (повышается)	Уменьшается
Продукция пепсина	Существенно не изменяется
Продукция внутреннего фактора	Существенно не изменяется
Секреция гастрин (гипергастринемия)	Возрастает
Секреция поджелудочной железы	Не изменяется
Желудочный клиренс	Не изменяется
Тонус нижнего пищеводного сфинктера	Не изменяется

4. Восстановление секреторной функции после прекращения приема омепразола в течение 4–5 дней, которые требуются для синтеза фермента *de novo*.
5. Отсутствие после отмены препарата феномена "отдачи", секреторного "рикошета".

Помимо собственно антисекреторного, омепразол и лансопразол обладают также некоторым антигеликобактерным эффектом, причем у лансопразола он в 4 раза выше. Кроме того, лансопразол возвращает клеткам способность к пролиферации, которая угнетена геликобактером.

**Показания к применению ингибиторов протонной помпы:**

1. Дуоденальная язва (обострение). Омепразол (20–40 мг/день) способствует облегчению состояния и заживлению язв у 90 % больных в течение 4 недель.

2. Язва желудка (обострение). Омепразол (20–40 мг/день) способствует облегчению состояния и заживлению медиогастральных язв у 90 % больных в течение 8 недель.
3. Язвенная болезнь (противорецидивное лечение). Для поддерживающего (противорецидивного) лечения омепразол назначают по 20 мг 3 раза в неделю, лансопризол — по 30 мг в течение 4 недель (а при необходимости — в течение 6–8 недель).

Ингибиторы протонной помпы эффективны при резистентных к  $H_2$ -гистаминоблокаторам язвах, желудочно-пищеводном рефлюксе (20–60 мг/день в сочетании с прокинетиками), синдроме Золлингера–Эллисона, т. к. способствует снижению базальной секреции до уровня ниже 10 мэкв/ч. В этих случаях омепразол назначают в суточной дозе 60–70 мг/день.

**Побочные эффекты.** Омепразол малотоксичен. В контролируемых клинических испытаниях токсичность омепразола не отличалась от таковой у плацебо. Лечение больных с синдромом Золлингера–Эллисона в течение 6 лет в дозах 60–360 мг/сутки не выявило существенных побочных эффектов. У 1,5–3 % больных отмечаются тошнота, диарея, боли в животе. Реже регистрируется влияние на ЦНС (головная боль, сонливость, головокружение). Единичные побочные эффекты — покраснение кожи, повышение активности аминотрансфераз плазмы.

В эксперименте на животных продолжительное введение препарата в больших дозах вызывает гиперплазию энтерохромаффинноподобных клеток (карциноид), обусловленную, очевидно, гипергастринемией вследствие гипохлоргидрии. Отмечается также возможность сдвигов бактериальной среды, увеличение содержания нитрита и N-нитрозамина. Однако гипотеза о возрастании риска опухолевого процесса при длительном повышении желудочного рН (бактериальная колонизация в ЖКТ и нозокомиальные пневмонии) пока не доказана.

Имеются сведения о влиянии омепразола и лансопризола на монооксигеназную систему печеночного метаболизма лекарств (диазепам, фенитоин, кумарины, но не теофиллин, пропранолол).

Высказывается мнение о необходимости тщательного изучения эффектов долгосрочного применения блокаторов протонной помпы, ибо параллельно с положительным терапевтическим воздействием может происходить снижение продукции защитного гексозаминсодержащего муцина желудка.

Недавно появился новый представитель замещенных бензимидазолов — пантопразол, отличающийся большей стабильностью в кислой среде. Кроме того, он в меньшей степени, чем омепразол и лансопразол, взаимодействует с системой цитохрома Р-450. При лечении доуденальных язв пантопразол в суточной дозе 40 мг более эффективен, чем ранитидин.

### Средства, блокирующие $H_2$ -гистаминовые рецепторы

В 70-е гг. в результате успешного направленного поиска антагонистов гистаминовых рецепторов на базе “утяжеления” молекулы гистамина на фармацевтическом рынке появились и прочно утвердились  $H_2$ -блокаторы, а тагамет (циметидин) стал поистине “золотым стандартом” противоязвенной терапии. О популярности и безопасности средств, блокирующих  $H_2$ -гистаминовые рецепторы, свидетельствует опыт их многолетнего применения у многих миллионов людей; в ряде стран разрешен безрецептурный отпуск тагамета и ранитидина.

Предпосылкой создания блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов стало обнаружение у гистамина мощной секретогенной активности в отношении кислой секреции желудка.

Гистамин ( $\beta$ -аминоэтилимидазол) — биогенное вещество, широко представленное в тканях организма и обладающее высокой биологической активностью. В небольших концентрациях и дозах он вызывает капиллярную вазодилатацию, увеличивает проницаемость капилляров, обладает положительным ино- и хронотропным эффектом в миокарде, снижает артериальное давление за счет уменьшения общего периферического сопротивления, способствует сокращению гладкой мускулатуры бронхов, является мощным стимулятором желудочной секреции, раздражает чувствительные нервные окончания и имеет ряд других эффектов. Известна роль эндогенного гистамина в развитии анафилаксии и аллергических реакций, регуляции секреторной функции желудка, деятельности ЦНС.

С позиций фармакологии рецепторов, гистамин — эндогенный лиганд специфических рецепторов (гистаминорецепторы), обладающий сродством к ним, способностью “распознавать” (аффинитет, аффинность) и взаимодействовать с гистаминорецепторами, что является начальным звеном цепочки биохимических и физи-

ологических процессов ответной реакции на уровне клетки, ткани и т. д.

Популяция гистаминорецепторов неоднородна и состоит по крайней мере из 2-х подтипов, названных  $H_1$ - и  $H_2$ -гистаминорецепторы. Разделение рецепторов основано на фармакологическом принципе, т. е. наличии для каждого подтипа специфических агонистов (например,  $\beta$ -гистин, 2-метилгистамин — для  $H_1$ -рецепторов, 4-метилгистамин, бетазол или димаприт — для  $H_2$ -гистаминорецепторов). В рамках рассматриваемой темы особенно важно, что желудочные секреторные реакции при действии экзо- или эндогенного гистамина реализуются через  $H_2$ -гистаминорецепторы.

Создание средств, блокирующих  $H_2$ -рецепторы гистамина, — одно из крупнейших достижений фармакологии последних десятилетий. Разработанные в конце 30-х гг. и в последние годы антигистаминные средства (по современной классификации  $H_1$ -гистаминоблокаторы), будучи эффективными антагонистами гистаминергических аллергических реакций, не устраняют вызванную гистамином секрецию HCl. Английский ученый Дж. Блэк и соавт. (1972) провели направленные исследования по созданию блокаторов  $H_2$ -рецепторов. Были сконструированы молекулы, сходные с гистамином, но лишенные его агонистических свойств. Предшествующий опыт и основанный на аналогичной методике скрининг в ряду соединений, близких по строению к адреналину, привел к открытию блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов. (В 1977 г. за создание  $H_2$ -блокаторов и  $\beta$ -адреноблокаторов Дж. Блэк был удостоен Нобелевской премии.) Новые препараты эффективно тормозили секрецию желудка, но оказались или непригодными для энтерального приема (буримаид), или гемотоксичными (метиаид). Из них первым приемлемым по показателям безопасности препаратом оказался циметидин, вошедший в клиническую практику в 70-е гг. В настоящее время нашли широкое практическое применение препараты 2-го и 3-го поколений (ранитидин, фамотидин).

**Препараты  $H_2$ -гистаминоблокаторов.** Общий принцип химического строения  $H_2$ -гистаминоблокаторов одинаков, и конкретные соединения отличаются от гистамина "утяжеленной" ароматической частью или изменением алифатических радикалов (см. рис. 3.6). Такие препараты, как циметидин, оксметидин, содержат в качестве основы молекулы имидазольный гетероцикл. Другие вещества относятся к производным фурана (ранитидин),

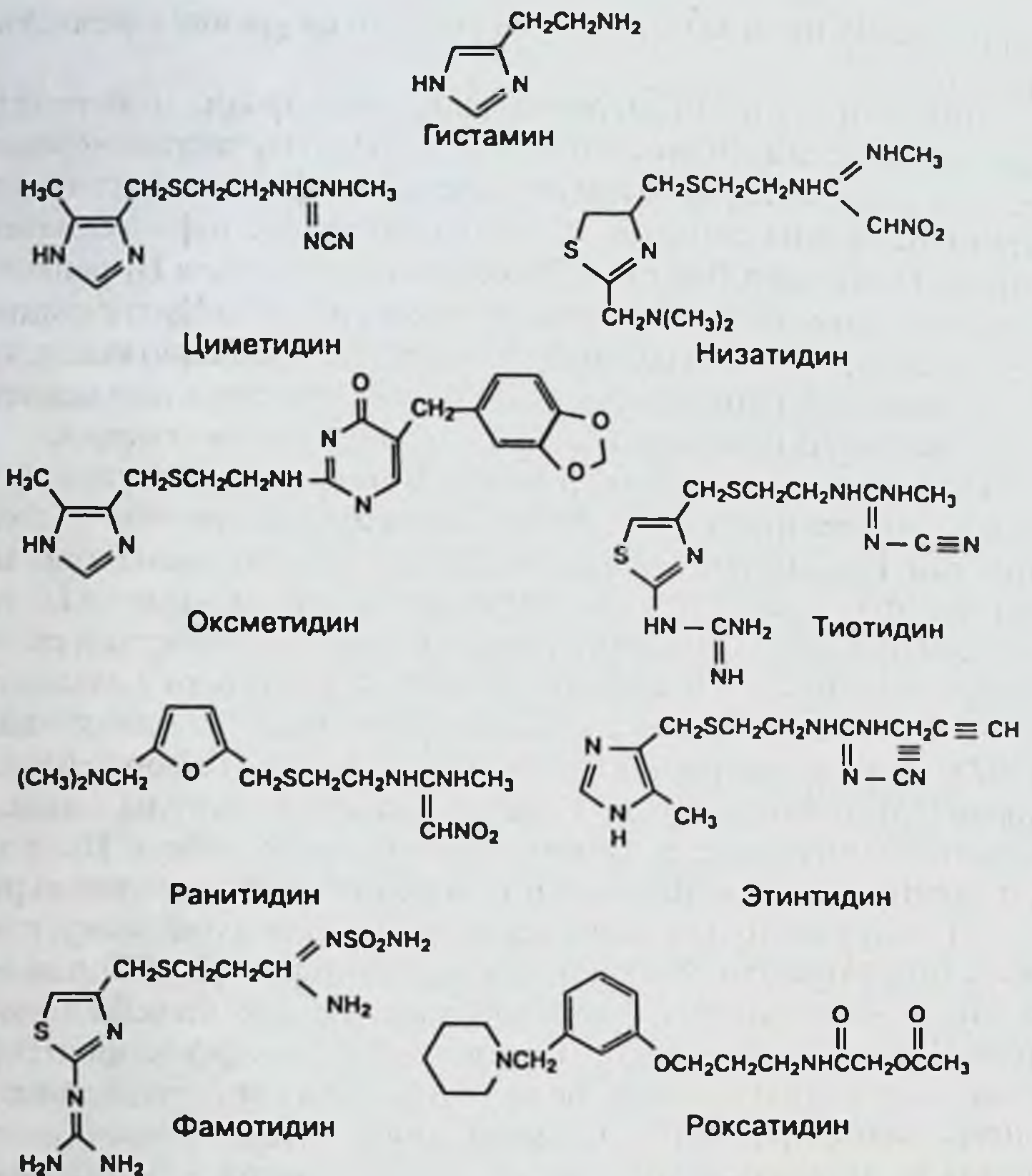


Рис. 3.6. Химическая структура современных  $H_2$ -гистаминоблокаторов триазола (фамотидин, низатидин, тиотидин) или более сложным циклическим комплексам (роксатидин).

$H_2$ -гистаминоблокаторы менее липофильны, чем их аналоги, блокирующие  $H_1$ -рецепторы, и поэтому труднее проникают в ЦНС. Наряду с созданием селективных периферически действующих  $H_2$ -гистаминоблокаторов, ведется поиск соединений, влияющих преимущественно на центральные гистаминорецепторы. В частности, сегодня испытывается золентидин — высоколипо-

фильный  $H_2$ -антагонист, который препятствует действию гистамина в ЦНС, но мало влияет на желудочную секрецию.

К настоящему времени сформировались 3 поколения  $H_2$ -блокаторов. В нашей стране используются циметидин (тагамет, цинамет, гистодил и др.), ранитидин (зантак, ранисан, пепторан и др.), фамотидин (пепсидин, гастер, лецидил, квамател, гастросидин), низатидин (аксид), роксатидин (роксан). Они отличаются не только по химическому строению, но и по активности (например, эквивалентные суточные дозировки в ряду циметидин : ранитидин : фамотидин = 1 : 3,3 : 10) и безопасности (у препаратов последнего поколения выше избирательность эффекта и ниже частота побочных действий).

Препараты  $H_2$ -гистаминоблокаторов выпускаются различными фармацевтическими фирмами под различными коммерческими названиями (табл. 3.4). Применяются как энтеральные лекарственные формы (таблетки, капсулы, пульвулы), так и инъекционные. (В табл. 3.5 приведены примерные равноэффективные суточные дозы различных блокаторов  $H_2$ -гистаминорецепторов.)

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь  $H_2$ -блокаторы обладают сравнительно высокой биодоступностью, величина которой составляет у низатидина около 90 %, а у остальных препаратов ниже из-за пресистемного метаболизма в печени. (Ориентировочные фармакокинетические показатели наиболее распространенных в клинике  $H_2$ -гистаминоблокаторов приведены в табл. 3.6.)

Максимальные концентрации достигаются, как правило, в течение 1–2 ч после приема. Величина максимальной концентрации зависит от дозы препарата. Например, после приема фамотидина в дозе 20 мг максимальная концентрация составляет 0,04–0,06 мкг/мл, а в дозе 40 мг — 0,075–0,1 мкг/мл. Существует определенная связь между выраженностью эффекта и дозой  $H_2$ -гистаминоблокатора. Так, например, при концентрации циметидина 0,78 мкг/мл секреция подавляется на 50 %, а при концентрации 3,9 мкг/мл — на 90 %. По уровням эффективных концентраций можно судить об активности препаратов. Так,  $IC_{50}$ , т. е. концентрация, снижающая на 50 % стимулированную кислотную продукцию, для фамотидина составляет 0,013 мкг/мл, что почти на 2 порядка ниже, чем у циметидина. В различных наблюдениях на органах, клетках или в целом организме активность фамотидина оценивают как превышающую активность ранитидина в 6–20 раз, а активность циметидина — в 24–150 раз.

Таблица 3.4

Препараты H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов

Международное и торговое (в скобках) названия препарата	Лекарственные формы	Эквивалент суточной дозы (мг)
Циметидин (альтрамет, апо-циметидин, беломет, гистодил, йенаметидин, нейтронорм, примамет, симесан, тагамет, улькометин, циметидин, цинамет)	Таблетки 200, 300, 400, 600, 800 мг (выбор дозировок у разных производителей) Ампулы 200 мг в 2 мл (беломет, гистодил, нейтронорм, примамет, тагамет, улькометин)	800–1000
Ранитидин (апо-ранитидин, ацидекс, генранитидин, гистак, зантак, зоран, раниберл, ранигаст, ранисан, ранитин, рантак, улькодин, улькосан, ульсерекс, пепторан, язитин)	Таблетки 150, 300 мг (или 150, или обе дозировки у разных производителей) Ампулы 50 мг в 2 мл (зантак)	300
Фамотидин (антодин, апо-фамотидин, блокацид, ген-фамотидин, квамател, лецедил, топцид, ульфамид, ульцеран, фамонид, фамосан, фамотидин, фамоцид, пепсид, гастер)	Таблетки 20 и 40 мг Флаконы 5 мл с лиофилизированным порошком (20 мг) и растворителем (квамател)	40–80
Низатидин (аксид)	Капсулы 150, 300 мг	300
Роксатидин (роксан)	Таблетки 75, 150 мг	150
Мифентидин	Таблетки 10–20–40 мг	40

Таблица 3.5

Ориентировочные суточные дозы H<sub>2</sub>-блокаторов при лечении язвенной болезни

Препарат	Суточные дозы (мг)	
	Лечебные	Поддерживающие и противорецидивные (на ночь)
Циметидин	1000 (200 × 3 + 400 на ночь) 800 (400 × 2; 200 × 4; 800 на ночь)	200–400
Ранитидин	300 (150 × 2; 300 на ночь) 200 (40 × 3 + 80 на ночь)	150 (300 у курящих)
Фамотидин	40 (20 × 2, утром и вечером; 40 на ночь)	20
Низатидин	300 (300 на ночь; 150 × 2)	150
Роксатидин	75–150 (75 × 1–2)	75
Мифентидин	10–40 × 1	20

**Примечание.** Средняя продолжительность назначения препарата при лечении — 4–6 недель (язвы двенадцатиперстной кишки) и 6–8 недель (язвы желудка), длительность профилактического курса — от 2–3 месяцев до нескольких лет.

H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы подвергаются частичной биотрансформации в печени и в значительном количестве (50–60%), особенно при внутривенном введении, выводятся в неизменном виде почками. Таким образом, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы характеризуются смешанным (почечным и печеночным) клиренсом. В первичную мочу препарат может попадать не только с фильтратом, но и по механизму активной канальцевой секреции.

Последнее обстоятельство доказывает тот факт, что расчетные значения почечного клиренса превышают величину скорости почечной фильтрации. Поэтому у больных с нарушенной функцией почек необходима коррекция в режиме приема препаратов данной группы (см. ниже).

Показатели клиренса и периода полуэлиминации (табл. 3.6) характеризуют кинетику выведения H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов из



## Основные фармакокинетические

Препарат	Параметры всасывания				Параметры	
	Биодоступность при приеме внутрь (%)	T <sub>max</sub> в плазме (ч)	Объем распределения (л/кг)	Связывание в плазме (%)	Общий клиренс (мл/мин/кг)	Период полуэлиминации (ч)
Циметидин	84 ± 13	1–2	1,0 ± 0,2	19	8,3 ± 2,0	2,0 ± 0,3
Ранитидин	52 ± 11	1–3	1,3 ± 0,4	15 ± 13	10,4 ± 1,1	2,1 ± 0,2
Фамотидин	45 ± 14	1–3,5	1,3 ± 0,2	17 ± 7	7,1 ± 1,7	2,6 ± 1,0
Низатидин	98 (75–100)	1–3	1,2 ± 0,5	28 ± 7	10 ± 3,3	1,3 ± 0,3

По: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 1996; Handbook of Applied Therapeutics, 1996.

организма. Период полуэлиминации низатидина короче (около 1,2 ч), чем у остальных препаратов (2–3 ч). Необходимо учесть, что продолжительность эффекта не эквивалентна периоду полуэлиминации, поскольку при увеличении дозы время поддержания концентрации в плазме в диапазоне, превышающем терапевтический, увеличивается, и, соответственно, возрастает продолжительность секреторной депрессии. Так, ранитидин и циметидин имеют сходные параметры элиминации, но в силу того что ранитидин в несколько раз активнее, его можно назначать дважды в сутки при сохранении терапевтической концентрации в течение 8–12 ч.

У пациентов с почечной недостаточностью (для некоторых препаратов (циметидин) и при нарушении функции печени), а

Таблица 3.6

параметры H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов

элиминации				Метаболиты	Терапевтическая концентрация (нг/мл) <sup>1</sup>	Сравнительная активность
Печеночный клиренс (%) при введении		Почечный клиренс (%) при введении				
per os	в/в	per os	в/в			
60	25-40	40	50-80	S-оксид	500-900	1
73	30	27	50	S-, N-оксид, N-деметилированный метаболит	100	4-10
50-80	25-30	25-30	65-80	S-оксид	13	20-50
22	25	57-65	75	S-, N-оксид, N-деметилированный метаболит <sup>2</sup>	60	4-10

<sup>1</sup> Подавление базальной кислой секреции желудка на 50 %.

<sup>2</sup> N<sub>2</sub>-монометилнизатидин: 60 % активности, T<sub>1/2</sub> = 3,8 ± 1,9 ч у здоровых; T<sub>1/2</sub> = 14 ± 3 ч при ХПН.

также у пожилых больных клиренс H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов снижается. Они способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Соотношение концентраций в спинномозговой жидкости и плазме составляет 0,05-0,09. У кормящих женщин H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы могут попадать в молоко в количествах, достаточных для фармакологического воздействия на ребенка. (Некоторые факторы, влияющие на фармакокинетику препаратов данной группы, суммированы в табл. 3.7.)

**Фармакодинамика.** H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы — специфические антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминорецепторов, т. е. вещества, которые способны “распознавать” соответствующие рецепторы, но лише-

Таблица 3. 7

Факторы, влияющие на фармакокинетику  
H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов

Препарат	Показатели фармакокинетики	Фактор, влияющий на фармакокинетический показатель	Характер влияния
Циметидин	Объем распределения	Почечная и печеночная недостаточность	Увеличивается разброс показателей
	Клиренс	Почечная недостаточность, пожилой возраст	Уменьшается
	Период полуэлиминации	Почечная недостаточность, пожилой возраст	Возрастает
Ранитидин	Биодоступность	Цирроз печени	Возрастает
	Экскреция с мочой	Уремия	Снижается
	Клиренс	Уремия, пожилой возраст	Уменьшается
Фамотидин	Объем распределения	Ожоги	Возрастает
	Клиренс	Уремия, цирроз печени	Увеличивается разброс показателей
	Период полуэлиминации	Ожоги	Уменьшается
Фамотидин	Объем распределения	Почечная и печеночная недостаточность, пожилой возраст	Возрастает
	Клиренс	Почечная недостаточность, пожилой возраст	Уменьшается
	Период полуэлиминации	Почечная недостаточность, пожилой возраст	Возрастает

Продолжение табл. 3. 7

Препарат	Показатели фармакокинетики	Фактор, влияющий на фармакокинетический показатель	Характер влияния
Низатидин	Клиренс	Уремия, пожилой возраст	Снижается в зависимости от изменения функции почек
	Период полужизни	Уремия, пожилой возраст	Увеличивается в зависимости от изменения функции почек

ны "внутренней активности" (т. е. не способны активировать этот рецептор и инициировать специфическую физиологическую реакцию). Эффект  $H_2$ -гистаминоблокаторов характеризуется избирательностью, т. е. отсутствием антагонистических свойств в отношении  $H_1$ -гистаминорецепторов, мускариновых и никотиновых холинорецепторов,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов. В экспериментах на препаратах изолированных органов, оксинтных желез и изолированных диспергированных париетальных клеток, а также при исследовании секреторной функции желудка у животных и человека  $H_2$ -блокаторы действуют как типичные антагонисты конкурентного типа, отличающиеся друг от друга по аффинным характеристикам (сродство к рецептору), кинетике связывания с рецептором и диссоциации. Данные отличия обуславливают значительный диапазон колебаний показателей активности. Так, например, при сравнении эффекта 3-х распространенных препаратов на моделях *in vivo* фамотидин (его активность принимается за 1) в 7–20 раз активнее ранитидина и в 40–150 раз — циметидина, а их активность в экспериментах *in vivo* соотносится как 1 : 3–8 : 24–124.

В соответствии с закономерностями конкурентного антагонизма  $H_2$ -гистаминоблокаторы действуют угнетающе на секреторные реакции париетальных клеток в зависимости от дозы (табл. 3.8). Подавляется базальная кислотная продукция, ночная секреция, секреция HCl, стимулированная пентагастрином,  $H_2$ -агонистами, кофеином, инсулином, ложным кормлением, растяжением дна

Таблица 3.8

Дозозависимость антисекреторного эффекта антагониста  $H_2$ -подтипа рецепторов гистамина

Доза низатидина (мг на ночь)	Подавление кислой секреции (%)	pH желудочного содержимого
30	53	2,48
100	67	4,09
300	90	6,15

желудка (табл. 3.9). В больших дозах эти блокаторы подавляют секреторный ответ практически полностью. Например, низатидин, принятый на ночь в дозах 30, 100 и 300 мг, подавляет ночную секрецию кислоты соответственно на 53, 67 и 90 %; при этом значения pH составляют 2,48–4,09–6,15 (табл. 3.8). После приема ранитидина в дозах 10 и 20 мг базальная кислотная продукция сокращается на 8 и 98 %, стимулированная — на 45 и 90 %, а pH увеличивается до 3,2 и 7,3. Наряду с этим уменьшается кислотность желудочного содержимого, возрастает pH. С повышением дозы увеличивается длительность секреторной реакции (например, эффект фамотидина в дозах 20, 40 и 80 мг продолжается 12, 18 и 24 ч соответственно). Снижается как концентрация  $H^+$ , так и количество желудочного сока. При повторном приеме эффект, как правило, воспроизводится и выраженной толерантности не обнаруживается. Вместе с тем следует отметить, что кислотная продукция не всегда подавляется  $H_2$ -гистаминоблокаторами. Выявлены категории больных гастродуоденальными язвами, резистентные к терапии  $H_2$ -гистаминоблокаторами. Есть сведения, что в этих случаях наблюдается рефрактерность к антисекреторному эффекту, особенно наглядная при ночной pH-метрии. Обсуждается вклад ваготонии, а также возможность участия тахифилаксии в генезе феномена рефрактерности к действию данной группы средств.

В последнее время появились свидетельства того, что под влиянием  $H_2$ -гистаминоблокаторов изменяются и защитные свойства гастродуоденальной слизистой. Курсовое применение ранитидина, фамотидина приводит к повышению образования простагландина  $E_2$  в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, посредством которого реализуется цитопротективный эффект (см. ниже).

Таблица 3.9

Фармакодинамика H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов

Показатель	Эффект H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторов
Секреция HCl	
Базальная (натощак и ночная)	Подавляется
Вызванная:	
Гистамином	Подавляется
Гастрином	Подавляется
M-холиномиметиками	Подавляется (в меньшей степени)
Другими фармакологическими секретогенами	Подавляется
Пищей, ложным кормлением, растяжением дна желудка	Подавляется
Объем желудочного секрета	Уменьшается
Кислотность (pH)	Уменьшается (повышается)
Продукция пепсина	Уменьшается
Продукция внутреннего фактора	Уменьшается (не нарушается всасывание B <sub>12</sub> )
Секреция гастрина натощак	Существенно не изменяется
Секреция гастрина после еды	Возрастает
Секреция поджелудочной железы	Не изменяется
Желудочный клиренс	Не изменяется
Тонус нижнего пищеводного сфинктера	Не изменяется

В зависимости от дозы H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов отмечается снижение на 30–90 % продукции пепсина, но мало изменяется секреция бикарбоната и слизи. Однако есть сообщения о неодинаковом влиянии отдельных препаратов на качественные показатели желудочной слизи, в частности на соотношение нейтральных мукопротеинов к их общему количеству (“мукопротективный индекс”), которое после месячного курса приема может снижаться (циметидин, фамотидин, но не ранитидин). Это действие связывают с индивидуальными фармакологическими особенностями, например с сопутствующим холинергическим влиянием. Возможно, данная особенность фармакодинамики влияет на частоту рецидивов после лечения соответствующим препаратом.

Допускается наличие у H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов антигеликобактерного эффекта. Обсуждается вероятность непрямого воздействия на *H. pylori*, поскольку осредненная среда является для бак-

терии "дискомфортной". Не исключается и прямое воздействие (эбротидин).

В отличие от антихолинергических средств,  $H_2$ -гистаминоблокаторы не оказывают существенного влияния на моторику гастродуоденальной области, а также на панкреатическую секрецию.

В ответ на снижение кислотности желудочного содержимого происходит увеличение выработки гастрина, отмечается гипергастринемия.

Имеются данные об увеличении продукции простагландина  $E_2$ , что может играть определенную роль в ускорении заживления язвенных дефектов при лечении  $H_2$ -гистаминоблокаторами. На фоне блока  $H_2$ -гистаминоблокаторов уменьшается повреждающее действие (петехии, микрокровоотечения) больших доз аспирина.

$H_2$ -гистаминорецепторы представлены и в других органах и тканях, поэтому существует и внесекреторное (внежелудочное) действие их блокаторов. Хотя гистамин (за счет активации кардиальных  $H_2$ -гистаминорецепторов) способен учащать и усиливать сердечные сокращения, его роль в нормальной физиологии сердца остается недостаточно выясненной.  $H_2$ -гистаминоблокаторы мало влияют на АД, частоту сердечных сокращений, ЭКГ, хотя имеются сообщения и о снижении ударного и минутного объемов. Во всяком случае, кардиотропные влияния данной группы средств следует иметь в виду в качестве возможных нежелательных эффектов (см. ниже).

В опытах на изолированной мускулатуре бронхов блокада  $H_2$ -гистаминорецепторов может усиливать бронхоконстрикторную реакцию в ответ на гистамин или антигенный стимул, однако в целом в организме значимых реакций подобного характера не отмечают. Некоторые блокаторы (например, циметидин) усиливают секрецию пролактина, вытесняют тестостерон из мест его связывания и увеличивают концентрацию полового стероида в сыворотке, способствуют уменьшению веса семенников и предстательной железы, а также связываются с цитохром Р-450-зависимыми ферментами, играющими важную роль в функционировании печеночных систем окисления ксенобиотиков, в частности лекарственных веществ (см. "Побочные эффекты").

**Показания к применению.** Основное показание к применению  $H_2$ -гистаминоблокаторов — язвенные поражения гастродуоденальной зоны. При дуоденальных язвах препараты оказывают отчетливое симптоматическое действие: боли уменьшаются через

4–5 и исчезают через 10–11 дней, диспептические нарушения (изжога, отрыжка, тошнота, рвота) устраняются в течение недели. Косвенный показатель купирования симптомов “ацидизма” — снижение потребления антацидных средств. В течение двух недель также уменьшается и исчезает локальная болезненность при пальпации и перкуссии. (Показания к применению данной группы средств схематически суммированы в таблице 3.10.)

Существуют многочисленные наблюдения, подтверждающие факт ускорения заживления язв при лечении  $H_2$ -гистаминоблокаторами. В среднем частота заживления за 4–6-недельный период примерно в 2 раза превышает аналогичный показатель при назначении плацебо. Уже через 4 недели процент заживления при эндоскопическом контроле язв двенадцатиперстной кишки достигает 60–80 %, а через 6–8 недель колеблется в пределах соответственно 70–90 и 90–100 %. Более замедлена динамика при язвах желудка.

Данные сравнительных исследований  $H_2$ -гистаминоблокаторов не позволяют сделать категоричного заключения о существенных различиях в их эффективности, которые в основном сводятся к неодинаковым величинам эффективных суточных и курсовых дозировок препаратов, применяемых в практике. Следует отметить, что дневной или вечерний прием может иметь неодинаковый характер действия на динамику ночной и дневной секреторной реакции и уровня рН. Так, при приеме роксатидина в дозах 75 мг 2 раза в день или 150 мг на ночь средние дневные значения рН составляли соответственно 3,8 и 2,4 (исходное значение 1,6), а ночные — 3,0 и 5,9 (исходное — 1,5). Вместе с тем оба режима приема клинически были равноэффективны.

Важный элемент терапии  $H_2$ -гистаминоблокаторами — применение их для поддерживающего и противорецидивного лечения. В первом случае принципиально важно не допускать резкой отмены и секреторной отдачи, способствующей рецидиву. Противорецидивное лечение основано на продолжительном (до нескольких лет) назначении  $H_2$ -гистаминоблокаторов. Препараты обычно прописывают на ночь в уменьшенных дозировках (табл. 3.10). Частота рецидивов, по данным разных авторов, при поддерживающем приеме в 2–3 раза ниже, чем при плацебо.

Показаниями к применению  $H_2$ -гистаминоблокаторов могут служить не только язвенная болезнь, но и состояния, при которых кислая желудочная секреция играет роль ведущего патогенетического фактора или содействует патологическим изменениям: син-



Таблица 3.10

Применение H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов

Показания	Комментарии
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (лечение обострений и противорецидивная терапия)	<p>Обострение. Фармакотерапевтический эффект: 1) уменьшение болевого синдрома; 2) ускорение заживления язв (4–8 недель); 3) уменьшение потребления антацидов. Курс лечения не менее 4 недель. Приблизительно 10 % больных рефрактерны в обычные сроки лечения, и поэтому допускается пролонгированное лечение.</p> <p><b>Противорецидивное (поддерживающее) лечение.</b> Рецидив в течение 1 года при поддерживающем лечении (1 раз на ночь) — у 20 %, без него — у 50 %. Повышает эффективность эрадикации <i>H. pylori</i>. Поддерживающее лечение в течение нескольких лет снижает частоту рецидивов после отмены (?)</p>
Язвы желудка	<p>Обострение. Лечение в течение 8 недель — 50–75 % заживлений. При более длительном лечении (до 16 недель) — выше частота заживлений</p> <p><b>Поддерживающее (противорецидивное) лечение</b> уменьшает частоту рецидивов. Повышает эффективность эрадикации <i>H. pylori</i></p>
Синдром Золлинге-Эллисона	H <sub>2</sub> -блокаторы могут быть недостаточно эффективны. Применяют ингибиторы протонной помпы
Желудочно-пищеводная рефлюксная болезнь	2 раза в день (однократный прием на ночь может быть неэффективен) в дозах, превышающих таковые при язвенной болезни
Другие показания	<p>Профилактика и лечение стрессорных и симптоматических (включая лекарственные) язв</p> <p>Премедикация при неотложных операциях и родах для уменьшения риска аспирации кислого желудочного содержимого (синдром Мендельсона)</p>

Продолжение табл. 3. 10

Показания	Комментарии
	Кровотечения из верхних отделов ЖКТ Эрозивный гастрит и бульбит Рефлюксный эзофагит Стойкий диспептический синдром с гиперацидизмом, связанный с приемом пищи или нестероидных противовоспалительных средств Уменьшение риска разрушения ферментных препаратов, принимаемых при панкреатической недостаточности Синдром "короткого тонкого кишечника" (анастомоз) Гиперсекреторные состояния при системном мастоцитозе, базофильной лейкемии с гипергистаминемией

дром Золлингера–Эллисона, рефлюкс-эзофагит, кровотечения из верхних отделов ЖКТ, анастомозиты, стойкие гастриты и дуодениты и др. заболевания, сопровождающиеся повышением кислотности с выраженной симптоматикой.

Большое внимание уделяется возможностям применения  $H_2$ -гистаминоблокаторов для профилактики поврежденной слизистой оболочки, обусловленных стрессом. Эрозивные и язвенные поражения слизистой отмечаются у 60–100 % больных, находящихся в критическом состоянии по причине тяжелых ожогов, множественных травм, сепсиса, травм мозга, почечной недостаточности; при этом в 10–20 % случаев развивается желудочно-кишечное кровотечение. В последние годы у таких больных  $H_2$ -гистаминоблокаторы успешно заменяют антацидные средства. Оптимальным путем введения  $H_2$ -блокаторов в данных ситуациях считается парентеральный (капельный или болюсный), ибо он обеспечивает стойкое повышение рН.

Профилактический эффект оказывают  $H_2$ -гистаминоблокаторы при гастропатиях, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных средств. Наряду с антацидными средствами (АС), метоклопрамидом (церукалом)  $H_2$ -гистаминоблокаторы успешно используют в анестезиологии при общей анестезии, для

профилактики аспирации кислого желудочного содержимого и снижения риска развития аспирационных пневмоний.

Следует отметить, что дозировка препаратов (разовая, суточная и курсовая) зависит от конкретного показания или от цели их использования — лечебной или профилактической (противорецидивной). Наиболее высокие дозы назначают при консервативной терапии синдрома Золлингера–Эллисона (например, ранитидин — до 6 г в сутки, фамотидин — по 20–40 мг 4 раза в день и чаще). При рефлюкс-эзофагите лекарственная нагрузка, как правило, выше (по дозе и продолжительности лечения), чем при язвенной болезни. Для профилактики синдрома Мендельсона препараты применяются внутрь или в инъекционной форме накануне и перед операцией.

**Побочные эффекты.** Многолетний опыт применения  $H_2$ -гистаминоблокаторов показал, что это сравнительно малотоксичные и безопасные лекарственные средства. Миллионы больных прошли курсовое лечение без серьезных нежелательных эффектов. При краткосрочных курсах иногда (1–7 % случаев) отмечаются нарушения стула (понос, запор), кожная сыпь, головные и мышечные боли, головокружение, снижение аппетита.

При длительной блокаде  $H_2$ -гистаминорецепторов развиваются адаптивные реакции в виде изменения плотности рецепторов или их сродства к гистамину, поэтому резкая отмена препарата ведет к секреторной отдаче (синдром отмены, “рикошета” и т. п.), что может спровоцировать рецидив заболевания. По причине вышеизложенного, очень важно соблюдать режим постепенного изменения дозировки и фармакологической защиты другими антисекреторными средствами при отмене  $H_2$ -гистаминоблокаторов.

Опыт длительного применения циметидина показал, что в гепатоцитах он способен связываться с ферментами, содержащими цитохром Р-450, и, таким образом, угнетать функцию микросомальной окислительной системы, в результате чего нарушается первая фаза биотрансформации в печени лекарств, которые взаимодействуют с печеночной микросомальной системой. (В таблице 3.11 содержится список лекарственных препаратов, подвергающихся биотрансформации микросомальными оксидазами гепатоцитов). Следствием взаимодействия указанных препаратов на уровне печеночных оксидаз может стать повышение их эффекта.

Классическим примером, иллюстрирующим этот эффект циметидина, является его способность уменьшать клиренс антипирина или амидопирина, вследствие чего повышается концентра-

Таблица 3.11

Лекарственные препараты, подвергающиеся биотрансформации микросомальными оксидазами печени

Фармакологическая группа	Препараты-прототипы
β-Блокаторы	Пропранолол, метапролол
Антиаритмические средства	Лидокаин, мексилетин
Блокаторы кальциевых каналов	Нифедипин
Седативные/противосудорожные средства	Хлордиазепоксид, диазепам, фенитоин, карбамазепин
Антикоагулянты непрямого действия	Варфарин
Антиастматические средства	Теофиллин
Гипогликемические средства	Толбутамид
Нестероидные противовоспалительные средства	Ибупрофен
Анальгетики	Петидин
Анестетики	Галотан
Трициклические антидепрессанты	Имипрамин, amitриптилин
Другие препараты	Метронидазол, хлорохин, циклоспорин

ция соответствующих лекарств в сыворотке. По последним данным, современные терапевтические дозы и схемы назначения способны снизить риск взаимодействия лекарств. Существенное достоинство H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов 2–3-го поколений (ранитидин, фамотидин) — отсутствие или незначительное взаимодействие с печеночной системой биотрансформации лекарств. В определенных случаях взаимодействие с цитохромом P-450-содержащими ферментами находит и полезное применение (профилактика гепатотоксичности ацетаминофена, галотана).

Отмечают также, что циметидин снижает печеночный кровоток, и это вносит свой вклад во взаимодействие с другими лекарствен-

ными средствами. Описаны случаи возрастания концентрации креатинина, мочевины сыворотки, повышения активности трансаминаз, гипербилирубинемии. Циметидин может снижать активную секрецию почками некоторых лекарств и их метаболитов (например новокаида и продукта его ацетилирования — N-ацетилновокаида), что приводит к увеличению их концентрации в плазме.

Примером еще одного варианта взаимодействия H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов является их способность ингибировать метаболизм этанола слизистой оболочкой желудка, что вызывает повышение концентрации этанола в крови.

У больных с нарушением функции почек дозировку H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов снижают, ориентируясь обычно на креатининовый клиренс (табл. 3.12). Препараты проходят через плацентарный барьер, могут выделяться с материнским молоком, поэтому их не рекомендуют при беременности и лактации.

Циметидин связывается с рецепторами андрогенов, способен вытеснять в эксперименте меченый тестостерон и оказывать антиандрогенное действие. При длительном назначении в больших дозах наблюдались нарушения либидо, потенции. Препарат может изменять уровень пролактина, вызывать гинекомастию. Антиандрогенный эффект не свойствен новым поколениям H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов.

Проникая через гематоэнцефалический барьер, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы иногда вызывают дезориентацию, спутанность сознания, особенно у пожилых людей.

В больших дозах, обычно при внутривенном введении, препараты блокируют H<sub>2</sub>-гистаминорецепторы предсердий и могут провоцировать аритмии. Выше отмечалось, что гистаминорецепторы миокарда участвуют в контроле хронотропии (предположительно — H<sub>2</sub>-рецепторы), инотропии (оба типа рецепторов) и метаболизма (H<sub>2</sub>-рецепторы). При концентрации гистамина в плазме выше 1 нг/мл он проявляет свойства аритмогена. На фоне блока H<sub>2</sub>-гистаминорецепторов уровень гистамина может повышаться, а его эффект — суммироваться с аритмогенными свойствами пролактина, концентрация которого также возрастает после приема блокаторов (циметидин).

Высказываются опасения, что длительное искусственное изменение среды желудка предрасполагает к канцерогенезу. Фармакогенная анацидность способствует бактериальной пролиферации (нитрозобактерии) и увеличивает уровень нитрозаминов, в т. ч. и из-за нитрозирования молекулы некоторых препаратов (цимети-

Таблица 3.12

Корректировка доз  $H_2$ -гистаминоблокаторов у больных с почечной недостаточностью

Препарат	Клиренс креатинина (мл/мин)	Суточная доза (мг)
Циметидин	0-15 15-30 30-50	400 в 2 приема 600 в 3 приема 800 в 4 приема
Ранитидин	Менее 50	150 (внутрь), 25 (внутривенно)
Фамотидин	Менее 30	Снижение дозы до 20 или увеличение интервала между приемами до 1,5-2 суток
Низатидин	20-50 Менее 20	120-150 (при лечении), 150 через день при поддерживающем курсе 75 или 150 через день при лечении и 150 каждые 3 дня при поддерживающем курсе
Роксатидин	20-50 Менее 20	75 75 каждые 2 дня. При поддерживающем лечении увеличить интервал между приемами

дин) в желудке. Нитрозамины, связываясь с ДНК, провоцируют канцерогенез. Однако убедительных клинико-статистических доказательств этой точки зрения не получено.

Есть сообщения, что циметидин и фамотидин влияют также и на всасывание некоторых лекарств, в частности они нарушают абсорбцию кетоконазола.

Растворы циметидина несовместимы в одном шприце с растворами для инъекций, имеющими щелочную реакцию (эуфиллин, дипиридамол, полимиксин В, пенициллины, цефалоспорины и др.).

Список некоторых зарегистрированных побочных эффектов антисекреторных препаратов данной группы без указания их частоты представлен в табл. 3.13.

Резюмируя фармакологическую характеристику  $H_2$ -гистаминоблокаторов, отметим, что отдельные препараты отличаются, главным образом, своими фармакокинетическими характери-

Таблица 3.13

Побочные эффекты H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов

Препарат	Побочные эффекты
Циметидин	<p>ЖКТ: временное повышение активности в плазме трансаминаз печени, внутрипеченочный холестаз, желтуха, гепатит</p> <p>ЦНС: головная боль, головокружение, спутанность сознания (у пожилых), парестезии, депрессия</p> <p>Кроветворение: лейкопения, тромбоцитопения</p> <p>Сердечно-сосудистая система: нарушения ритма (чаще при в/в введении), проводимости, гипотензия</p> <p>Выделительная система: отеки, временное увеличение клиренса креатинина</p> <p>Эндокринная система: обратимая гинекомастия, импотенция (при применении больших доз)</p>
Ранитидин	<p>ЖКТ: преходящие и обратимые изменения функциональных печеночных тестов</p> <p>Кроветворение: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения</p> <p>Сердечно-сосудистая система: брадикардия (при в/в введении), нарушения атриовентрикулярного проведения</p> <p>ЦНС: головные боли, головокружение, спутанность сознания (у пожилых)</p> <p>Прочие: аллергические реакции, артралгия, миалгия, гинекомастия (редко)</p>
Фамотидин	<p>ЖКТ: понижение аппетита, диспептические нарушения (запор или диарея), изменение вкусовых ощущений, повышение трансаминаз в сыворотке, внутрипеченочный холестаз</p> <p>ЦНС: головная боль, утомляемость, временные нарушения психических функций, шум в ушах</p> <p>Кроветворение: лейкопения, агранулоцитоз</p> <p>Прочие: аллергические реакции, аритмии, мышечные боли и др.</p>
Низатидин	<p>ЖКТ: тошнота, повышение трансаминаз в сыворотке</p> <p>ЦНС: сонливость</p> <p>Кроветворение: тромбоцитопения</p> <p>Прочие: аллергические реакции, тахикардия, гинекомастия (редко)</p>

## Продолжение табл. 3.13

Препарат	Побочные эффекты
Роксатидин	ЖКТ: тошнота, нарушение моторики (запор, диарея), повышение трансаминаз в сыворотке ЦНС: сонливость, головная боль, парестезии, депрессия Кроветворение: нейтропения, тромбоцитопения Прочие: аллергические реакции, гинекомастия, гиперпролактинемия

ками и профилем безопасности. Данные об их клиническом использовании указывают на сравнимую эффективность для лечения язвенной болезни и профилактики рецидивов.

Перспективы создания новых поколений  $H_2$ -гистаминоблокаторов. В последние годы ведется изыскание и изучение  $H_2$ -гистаминоблокаторов нового поколения, действие которых не ограничивается подавлением кислотной продукции. Наиболее известный представитель — эбротидин ((N-[(E)-[[2-[[[2-[(диаминметил)-амино]-4-тиазолил]метил]тио]этил]амино]метил)-4-бromo-бензолсульфонамид, CAS 100981-43-96, F1-3542). Он входит в новое химическое семейство  $H_2$ -гистаминоблокаторов — фармамидины. Главная особенность эбротидина — в сочетании антисекреторных, гастропротективных и антигеликобактерных свойств.

Как антисекреторное средство эбротидин — типичный представитель  $H_2$ -гистаминоблокаторов, имеющий высокое сродство к  $H_2$ -гистаминорецепторам. Клиническая фармакодинамика его антисекреторного действия (при суточной дозе 400–800 мг в один прием) сопоставима с таковой у ранитидина (при суточной дозе 300 мг). В некоторых исследованиях, однако, отмечается более высокая эффективность эбротидина. Препарат вызывает транзиторное увеличение уровня гастрина в крови.

Антисекреторный эффект эбротидина, видимо, не ограничивается его способностью блокировать  $H_2$ -гистаминорецепторы. Увеличение секреции при геликобактерной инфекции обусловлено, в частности, подавлением регулирующего тормозного механизма, медиатором которого является соматостатин. Липополисахариды, вырабатываемые *H. pylori*, подавляют связывание соматостатина с соответствующим рецептором, тогда как эбротидин этому препятствует. Кроме того, эбротидин — неконкурентный антагонист



карбоангидразы (изоферментных форм I и II), играющей важную роль в механизмах секреции и, в частности, ее активации под действием ульцерогенных веществ.

Фармакокинетика эбротидина изучена. При приеме внутрь (150–800 мг) максимальная концентрация (364–1168 нг/мл, в зависимости от дозы) достигается через 2–3 ч. Период полуэлиминации — 9–14 ч. Препарат не кумулирует, стационарная концентрация при курсовом назначении достигается в течение 24–48 ч. С мочой выводится 10–24 % препарата в неизмененном виде или в форме сульфоксида.

Большой интерес представляет гастропротективный эффект эбротидина. В эксперименте он наиболее ярко проявляется на моделях повреждающего действия на слизистую желудка химических агентов (этанола, аммония, таурохолата, липополисахаридов), нестероидных противовоспалительных средств (индометацин, аспирин, пироксикам) и стрессов. Эбротидин обладает способностью предупреждать поражение слизистой и ускорять процесс пролиферации и заживления. Гастропротективный потенциал эбротидина может даже превышать таковой у сукральфата. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что протективное действие эбротидина связано с активацией всех основных компонентов защиты, в частности преэпителиального (секреция щелочи и слизи), эпителиального (поверхностно-активные фосфолипиды, реституционный потенциал слизистой) и постэпителиального (микроциркуляция), а не только со стимуляцией простагландинового механизма в желудке.

Эффекты, доказывающие гастропротективный потенциал эбротидина:

1. Стимуляция секреции слизи и изменение ее качества. Изменение физико-химических свойств геля, повышение его вязкости, гидрофобности, способности препятствовать транзиту  $H^+$ . В основе этого лежит увеличение синтеза и секреции сульфо- и сиаломуцинов и фосфолипидов слизи, улучшение их способности образовывать макромолекулярные ансамбли. На молекулярном уровне наблюдается увеличение экспрессии т. н. интегриновых рецепторов, взаимодействующих с протеином внеклеточного матрикса (ламинин).
2. Улучшение пролиферативных свойств слизистой, показателем чего является увеличение экспрессии ростовых факторов, в частности EGF и PDGF.

3. Усиление кровотока, которое рассматривается как следствие повышения концентрации простагландина  $E_2$  и оксида азота. Последнее доказывается, в частности, тем, что ингибирование NO-синтазы уменьшает эффект эбротидина. Сохранение эффекта эбротидина на фоне действия индометацина подтверждает, что в этом процессе задействован не только простагландиновый механизм.
4. Антигеликобактерное действие:
  - 1) эбротидин взаимодействует с поверхностными рецепторами эпителиальных клеток и подавляет уреазную, липазную, протеазную и муколитическую активность геликобактера. Известно, что протеазы *H. pylori* вызывают деградацию ряда эпителиальных факторов роста, особенно TGF- $\beta$  и PDGF. Ингибирующее действие эбротидина на скорость деградации выше, чем у сукральфата;
  - 2) эбротидин препятствует повреждающему действию на слизистую веществ-продуктов деятельности *H. pylori*, в частности липополисахаридов, способных нарушать целостность эпителия и аммония. Препарат устраняет нарушение связывания муцина с эпителиальным рецептором, которое происходит под влиянием продуктов деятельности *H. pylori*;
  - 3) эбротидин проявляет прямое антигеликобактерное действие *in vitro*. Так, например, ингибирующая концентрация эбротидина в отношении *H. pylori* составляет 75 мкг/мл, тогда как ранитидин не проявляет такого действия в концентрациях, превышающих 1000 мкг/мл. Данный эффект сочетается с потенцированием антигеликобактерного эффекта противомикробных средств. Так, эбротидин, в отличие от ранитидина, увеличивает активность эритромицина и амоксициллина в 3 раза, кларитромицина — в 5 раз, а метронидазола — в 9 раз.
5. Эбротидин уменьшает дефрагментацию ДНК и программированную клеточную гибель (апоптоз) в слизистой желудка при воздействии нестероидными противовоспалительными средствами (индометацин). Апоптоз ассоциирован с повышенной выработкой фактора некроза опухолей, TNF- $\alpha$ , а эбротидин (менее активно сукральфат, неэффективен омепразол) предупреждает как выработку цитокина, так и апоптоз.



торов (в табл. 3.14 и на рис. 3.7 их представляет пирензепин (гастроцепин), действующий на  $M_1$ -холинорецепторы).

Блокируя холинорецепторы париетальных, а также гастринпродуцирующих или сопряженных клеток, опосредующих секрецию гастрина, М-холинолитики устраняют вагусные холинергические влияния как на базальную, так и на стимулированную секрецию. Сокоотделение в желудке уменьшается как по объему, так и по общему содержанию HCl. Вместе с тем кислотность сока изменяется менее заметно. В терапевтических дозах атропиноподобные холинолитики снижают, но не блокируют полностью секрецию, вызванную гистамином, алкоголем, кофеином. Холинолитики существенно усиливают и пролонгируют действие антацидных средств. Объем и триптическая активность панкреатического сока также снижаются, возможно вторично — из-за уменьшения и замедления кислотного сброса в двенадцатиперстную кишку и снижения выделения секретина. Показатель секреции мукоцитов желудка и продукция бикарбоната также падают.

Под влиянием холинолитиков заметно изменяется моторная функция ЖКТ: снижаются тонус, амплитуда и частота перистальтических сокращений, расслабляются сфинктеры. Этот эффект связывают с блокадой терминальных холинергических нейронов интрамуральных сплетений.

При действии атропина выявляется определенная связь между дозой и эффектом холинергической блокады. Так, в частности, в дозе 0,5 мг препарат вызывает незначительную сухость во рту, уменьшение потоотделения. При увеличении дозы до 1,0 мг наблюдаются отчетливая сухость во рту, жажда, ускорение частоты сердечных сокращений, не очень выраженное расширение зрачков. Двукратное увеличение дозы (2 мг) способствует развитию тахикардии, сильной сухости во рту, мидриазу, нарушению зрения. Наконец, при дозе 5 мг появляются ярко выраженная симптоматика холинергической блокады — беспокойство, головная боль, сухость и повышение температуры кожи, затруднение глотания, мочеиспускания, снижение перистальтики кишечника.

Клинически значимое антисекреторное действие атропина наблюдается при достаточно высокой степени блокады периферических холинорецепторов, в результате чего параллельно с положительным терапевтическим эффектом обычно развиваются сопутствующие нежелательные (изменение пульса, снижение саливации, нарушение аккомодации и др.). Во избежание вышеуказанных

Таблица 3.14  
 Препараты, содержащие антихолинергические действующие начала

Препараты	Название	Действующее начало, состав	Лекарственная форма
Препараты красавки (белладонны)	Настойка белладонны	Алкалоиды красавки (гиосциамин, скополамин и др.) 0,027–0,033 %	Флаконы по 10 мл
	Экстракт белладонны сухой	То же, 0,7–0,8 %	Порошки, таблетки по 0,015 г с содой (0,25 г)
	Комбинированные препараты красавки	Экстракт красавки 0,01 г Натрия гидрокарбонат 0,3 г	Таблетки
Препараты при родных и синтетических соединений с холинолитическими свойствами	Белластезин	Экстракт красавки 0,015 г Анестезин 0,3 г	Таблетки
	Беллалгин	Экстракт красавки 0,015 г Натрия гидрокарбонат 0,1 г Анальгин 0,25 г Анестезин 0,25 г	Таблетки
	Атропина сульфат	Смесь <i>d,l</i> -гиосциаминов-алкалоидов красавки, белены, дурмана	Порошки, раствор 0,1 % в ампулах по 1 мл, таблетки по 0,5 мг, раствор 0,1 % для приема внутрь в каплях
	Платифиллина гидротартрат	Алкалоид крестовника ромбонидного и широколистного	Порошки, таблетки по 2 мг, раствор 0,2 % в ампулах по 1 мл

Гиосциамин	Алкалоид красавки	Таблетки для сублингвального приема (0,125–0,25 мг)
Гиосцин (бускопан, гиосцин-N-бутилбромид)	Алкалоид красавки	Драже по 10 мг, раствор в ампулах по 1 мл (20 мг), ректальные суппозитории (10 мг)
Метацин (метициний йодид)	Синтетическое соединение (аминоэфир бензиловой кислоты)	Таблетки по 2 мг, раствор в ампулах 0,1 % по 1 мл
Пирензепин (гастроцепин, гастромен, гастрозем, гастропин, пирегексал, пирен)	Синтетическое соединение	Таблетки по 25 мг, флаконы, содержащие 10 мг порошка, и ампулы с 2 мл растворителя. Для внутримышечного, внутривенного введения
Хлорозил	Синтетическое соединение (аминоэфир фенилциклопентилгликолевой кислоты)	Таблетки по 2 мг

последствий рационально сочетать холинолитики с антацидными средствами для взаимного усиления и пролонгирования осредняющего действия. Атропиноподобные препараты противопоказаны при глаукоме, аденоме предстательной железы, стенозе привратника. В последних двух случаях, снижая тонус и сократительную способность гладкой мускулатуры желудка и мочевого пузыря, холинолитики могут вызывать декомпенсацию эвакуаторной функции. Расслабляя нижний пищеводный сфинктер, холинолитики способны ухудшить состояние больного при рефлюксном эзофагите.

*Метацин* является четвертичным азотистым соединением и плохо проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры, поэтому обладает преимущественно периферическим действием и меньше, чем атропин, влияет на функции глаза. В терапевтических дозах метацин меньше, чем атропин, учащает сердцебиение. *Платифиллин* близок по фармакологическим свойствам к атропину, хотя его активность ниже. Помимо холинолитических свойств, платифиллин обладает миотропным спазмолитическим действием. *Хлорозил* напоминает по своим фармакологическим характеристикам атропин. Он оказывает преимущественно периферическое холинолитическое действие. Разовая доза препарата — 2–4 мг, суточная — до 16 мг.

Неселективные холинолитики применяются преимущественно как антисекреторные или регулирующие моторику средства. В первом случае они обычно назначаются за 15–20 мин до приема пищи, что позволяет получить наибольший ингибирующий эффект на высоте пищевой секреции и пролонгировать буферное влияние пищи на кислотность желудочного содержимого. Не менее важную роль играют атропиноподобные холинолитики и в качестве регуляторов моторики, особенно при гиперкинетическом и спастическом вариантах дисмоторики. За счет комплекса секреторно-моторных воздействий холинолитики обладают болеутоляющим эффектом и оказывают отчетливое симптоматическое действие при язвенной болезни. Вопрос об их способности при монотерапии стимулировать регенерацию и ускорять заживление язвенных дефектов остается спорным.

*Пирензепин* (гастроцепин, гастрил, гастрозем, гастромен, гастропин, пирегексал, пирен) и *телензепин* — прообразы гастроселективных антисекреторных средств. По химической структуре пирензепин сходен с трициклическими антидепрессантами. Соединение имеет более высокое сродство к субпопуляции  $M_1$ -холи-

порцепторов, расположенной в нервных сплетениях желудка, а не на самих обкладочных клетках и гладкомышечных элементах. По этой причине пирензепин в большей степени влияет на секрецию, а не на моторную функцию желудка.

Как антисекреторный препарат пирензепин отличается высокой эффективностью, т. к. снижает базальную секрецию примерно на 50 % (энтеральный прием) или 80–90 % (внутривенное введение); максимальная кислотная продукция под влиянием пирензепина уменьшается в среднем наполовину. Эффект препарата сравнительно стойкий, что позволяет назначать его 2 раза в сутки, при этом его концентрация в крови сохраняется на терапевтическом уровне. При приеме внутрь всасывается 20–50 % от дозы препарата. Максимальная концентрация в сыворотке после энтерального приема (50 нг/мл) достигается приблизительно через 2 ч. Средний период полуэлиминации составляет 11 ч. Пирензепин легко связывается с протеинами и незначительно метаболизируется. Пирензепин мало влияет на моторику, хотя есть сведения о его нормализующем эффекте при гипер- и гипокинетическом синдроме.

При язвенной болезни пирензепин не только оказывает симптоматическое действие, но и способствует ускорению заживления язв. По частоте рубцеваний, срокам заживления язв, исчезновению воспалительной реакции слизистой монотерапия пирензепином оказалась результативнее, чем традиционная терапия неселективными холинолитиками, антацидами и дигестой.

Пирензепин обладает профилактическим действием; при приеме его в течение 6 месяцев по 50–100 мг 1–2 раза в сутки частота рецидивов снижается более чем в 3 раза.

Пирензепин рекомендуется назначать при лечении язв двенадцатиперстной кишки и желудка. В острой фазе заболевания суточная доза составляет 50–150 мг в 2–3 приема до еды; при необходимости препарат вводят парентерально. Курс лечения — 3–4 недели. Имеется также опыт применения препарата при гастритах, дуоденитах с увеличением продукции HCl и синдроме Золлингера–Эллисона.

При длительном назначении в высоких дозах могут проявляться некоторые признаки холинергической блокады (сухость во рту, нарушения зрительной аккомодации). Препарат хорошо растворим в воде, но не в липидах, в связи с чем плохо проникает в мозг, и центральные побочные эффекты препарата редки.



Антисекреторным действием обладают не только представители современной триады (блокаторы протонной помпы,  $H_2$ -гистаминоблокаторы и гастроселективные холинолитики), но и ряд соединений других фармакологических групп. Они представляют интерес с теоретической точки зрения, хотя не исключается их клиническое использование в качестве адъювантных средств и при резистентности секреторного ответа к “классическим” антисекреторным препаратам.

Антисекреторный эффект *простагландинов E и A* проявляется только в больших дозах, а в меньших дозах они оказывают более специфическое защитное действие на слизистую желудка, влияя на секрецию слизи, бикарбонатов, микроциркуляцию в слизистой (см. гл. 4). Полагают, что простагландины играют важную роль в нормальной физиологии желудка как главные элементы защитных механизмов при воздействии механических и химических агрессивных факторов пищи.

Блокатор эффектов гастрина *проглумид* — производное глутаминовой кислоты — также имеет антисекреторное действие. По химической структуре он близок к С-пептидному остатку гастрина и, возможно, является его конкурентным антагонистом. Клинические перспективы препарата недостаточно ясны. Антисекреторный эффект присущ *дигестипептидам* (секретин, холицистокинин, панкреозимин, глюкагон, кальцитонин и др.). Имеются положительные клинические отзывы о действии при язвенной болезни *секретина*, который блокирует при внутривенном введении влияние гастрина на обкладочные клетки и стимулирует выделение бикарбонатов поджелудочной железой и соматостатина. *Соматостатин*, принадлежащий к группе пептидных фармакологических средств, в последние годы заслуженно привлекает внимание. Синтетический аналог соматостатина — “октреотида ацетат”, или SMS 201-995 (коммерческое название — “сандостатин”, ампулы по 1 мл содержат 0,05; 0,1 или 0,5 мг вещества). Если период полуэлиминации соматостатина составляет 2–3 мин, то сандостатина — около 100 мин. Соматостатин тормозит секрецию кислоты, пепсиногена, гастрина и других энтерогормонов (ВИП, глюкагон, секретин, мотилин и др.), уменьшает кровоток ЖКТ, регулирует транспорт воды и электролитов, а также уменьшает высвобождение некоторых гастроинтестинальных пептидов (инсулин, глюкагон, гастрин, ГИП, ВИП, нейротензин). Препарат показал хороший терапевтический эф-

фект при карциноидном синдроме, випомах, инсулиномах, глюкагономах. В качестве средства для лечения гастродуоденальных язв он интересен возможностью назначения при кровотечениях (видимо, в связи с влиянием на региональный кровоток кишечника), а также при демпинг-синдроме. Октреотид улучшает состояние больных с ранним и поздним демпингом. Считают, что указанный эффект обусловлен замедлением гастроинтестинального транзита под воздействием препарата, предупреждением вызванного приемом пищи повышения кровотока в кишечнике и снижением выброса вазоактивных субстанций кишечника, ответственных за сердечно-сосудистые проявления синдрома. При позднем демпинге, видимо, играет существенную роль снижение реактивной гипогликемии.

В регуляции секреторной, трофической и других функций слизистой оболочки гастродуоденальной области основное значение имеют, вероятно, эндогенные опиоидные системы. Естественные пептиды (эндорфины, энкефалины) и экзогенные лиганды опиоидных рецепторов (морфиноподобные вещества) изменяют как базальную, так и стимулированную кислотную продукцию. Этот эффект может опосредоваться воздействием на холинергические нейроны нервных сплетений или зависеть от взаимодействия с рецепторами клеточных мембран с последующим торможением аденилатциклазной активности. Эндогенные опиоиды в эксперименте демонстрируют противоязвенное действие, которое (что весьма интересно) связано преимущественно с активацией периферических (дельта-типа), но не центральных опиоидных рецепторов. Более того, активация центральных  $\mu$ -опиоидных рецепторов способна оказывать даже ульцерогенный эффект.

Путем направленного синтеза было получено синтетическое пептидное соединение *даларгин*, проявившее противоязвенный эффект как в эксперименте, так и в клинике при внутримышечном введении (1 мг 2 раза в день, на курс лечения — 30–60 мг). Предполагают, что эффект даларгина связан с активацией периферических опиоидных рецепторов. Препарат снижает базальную и стимулированную секрецию, играет определенную роль в нормализации кровотока в слизистой желудка, повышении образования простагландинов, нормализации дисбаланса гастрин- и соматостатинпродуцирующих клеток, а также, очевидно, обладает определенным иммуномодулирующим эффектом.

Выявлено антикислотное действие *антагонистов кальция* (верапамил, нифедипин). Их эффект сравним с эффектом атропина, ибо они снижают часовую продукцию HCl примерно наполовину. Препараты этой группы слабее, чем холинолитики, влияют на моторику желудка. Антагонисты кальция применяются как заменители холинолитиков у больных, резистентных к атропину, количество которых достигает 20 %, а также при рецидивах язвообразования после ваготомии. Эти препараты представляют интерес в теоретическом отношении, поскольку в перспективе возможно создание гастроселективных антагонистов кальция, выключающих более избирательно кальциевые каналы клеток желудка.

Выявлен антисекреторный эффект *хромонов* (хромоглицат, интал), снижающих продукцию HCl, вызванную гастрином. Полагают, что эффект связан со стабилизацией тучных клеток и торможением выхода гистамина.

Достаточно широко известен антисекреторный эффект *ингибиторов карбоангидразы* (диакарб), обусловленный важной ролью, которую играет карбоангидраза в кислотообразующей функции желудка. В механизме транспорта  $H^+$  через плазматическую мембрану обкладочных клеток имеет значение  $Mg^{2+}$ -АТФаза, стимулированная  $HCO_3^-$  и  $K^+$ , т. к. в этом молекулярном комплексе высока активность карбоангидразы. Последняя может быть и источником  $H^+$ , локализованным в секреторных мембранах. При этом АТФаза фосфорилирует карбоангидразу, выступающую, возможно, в роли протонного канала АТФазного комплекса (фосфорилированная карбоангидраза выделена на модели эритроцитов). Для ионов  $Cl^-$  существует, вероятно, отдельный механизм секреции ("хлорный насос"). Диакарб более чем на 50 % снижает базальную и примерно на 60 % — стимулированную секрецию и в 2 раза уменьшает кислотность содержимого желудка, причем эффект сохраняется после отмены препарата 3–5 дней. Протеолитическая активность желудка уменьшается приблизительно на 20 %. Антисекреторный эффект диакарба проявляется в довольно больших суточных дозах — 25 мг/кг. После 10–14 дней приема дозу препарата постепенно (за 1–2 недели) снижают. Во избежание ацидоза больные получают антациды системного действия. Диакарб в течение 3–7 дней купирует болевой синдром, стимулирует заживление медиогастральных и в меньшей степени — дуоденальных язв, что, видимо, связано с большим осреднением среды желудка, чем кишечника, из-за сопутствующего уменьшения секреции панкреа-

атических бикарбонатов. Недостаток препарата заключается в том, что примерно у  $1/3$  больных развиваются побочные эффекты (парестезии, слабость, головные боли). Имеется клинический опыт применения комбинированных препаратов, содержащих дикарбонаты и антациды (улкосилванил).

## Фармакологические основы применения антацидных средств

Антацидные (*anti* — против, *acidum* — кислота) средства (АС) представляют собой группу лекарственных препаратов, снижающих кислотность содержимого желудка за счет химического взаимодействия с соляной кислотой желудочного сока.

В качестве средств лечения секреторных расстройств и язвенной болезни АС применяются в медицине более века. Основываясь на успехах в создании антисекреторных средств, в частности внедрении в практику современных блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, некоторые клиницисты высказали предположение о конце "эры антацидов". Однако в 60–70-х гг. появились экспериментальные и клинические исследования, позволившие разработать научно обоснованные методы оценки нейтрализующей способности АС *in vitro* и *in vivo*, принципы отбора и дозировки АС. На базе клинических наблюдений, показавших, что при правильном лечении АС можно добиться ускорения заживления пептических язв, предупредить стрессорное язвообразование, кровотечения в гастродуоденальной области, интерес к АС вспыхнул с новой силой. В настоящее время фармацевтическая промышленность многих стран активно разрабатывает более совершенные лекарственные формы АС, а врачи исследуют и обсуждают последние достижения и перспективные возможности терапии АС.

Требования, которым должно удовлетворять "идеальное" АС:

1. Быстрое взаимодействие с кислотой для оказания скорейшего симптоматического эффекта (уменьшение боли, изжоги и дискомфорта) и снижения кислотного сброса в двенадцатиперстную кишку (ДПК).
2. Способность связывать достаточно большой объем кислоты (иметь большую кислотную, буферную емкость) и действовать продолжительно.
3. Способность осреднять (уменьшать кислотность) содержимое желудка в диапазоне рН 4–5. (В этом диапазоне прак-

тически все ионы  $H^+$  связаны, их концентрация по сравнению с исходной снижена на 2–3 порядка. Уровень снижения достаточен для существенного подавления протеазной активности желудочного сока. Подъем рН выше 6 нецелесообразен, т. к. он провоцирует вторичную секрецию  $HCl$ .)

4. Отсутствие побочных действий (вторичные изменения секреции, изменение кислотно-основного состояния, влияние на моторику и т. д.).
5. Наличие приятного или нейтрального вкуса, что немало важно для больного с нарушением аппетита и вкусового восприятия в остром периоде заболевания, а также в связи с частым приемом.
6. Доступность по цене.

Эффективность АС определяется его кислотонейтрализующей способностью, которую принято оценивать условно по количеству миллиэквивалентов  $HCl$ , нейтрализуемых стандартной дозой АС (обычно 1 г в твердой и 5 мл в жидкой лекарственной форме) до заданного рН (3,5–5) в течение заданного времени (от 15 до 30 мин и более). Поскольку реакция нейтрализации протекает медленно, временные ограничения необходимы, т. к. в противном случае емкий, но медленно действующий препарат не прореагирует с кислотой в желудке до эвакуации в кишечник.

Химический принцип нейтрализации состоит в применении для этой цели оснований: гидроксида, карбоната, бикарбоната, цитрата, трисиликата. В гидроксидных препаратах в качестве катионов обычно используют алюминий и магний, поскольку гидроокиси щелочных металлов слишком легко диссоциируют и излишне химически и физиологически активны. Гидроокись магния малорастворима в воде и дает незначительную концентрацию свободных гидроксильных ионов, которые тем не менее быстро взаимодействуют с ионами  $H^+$  и повышают рН до необходимого уровня. Карбонат магния растворяется лучше, но взаимодействует с ионами  $H^+$  медленнее (как полагают, из-за кристаллической структуры вещества). Трисиликат магния малорастворим и медленно взаимодействует с  $HCl$ , поэтому широкого распространения в современных лекарственных формах АС не находит. Скорость нейтрализации кислоты при взаимодействии с карбонатом кальция близка к скорости реакции с карбонатом магния и определяется размером частиц и их кристаллической структурой. Гидроокись алюминия относится к малорастворимым в воде препа-

ратам. Скорость нейтрализации кислоты ниже, чем при реакции с отмеченными выше соединениями.

Существует несколько классификаций АС. Наиболее распространено деление АС на препараты *системного* и *местного* действия. Первые увеличивают щелочные резервы плазмы, вторые не изменяют системного кислотно-основного состояния. К АС системного действия относят гидрокарбонат натрия ( $\text{NaHCO}_3$ , бикарбонат натрия, сода), цитрат натрия. АС местного (несистемного) действия включают кальция карбонат осажденный ( $\text{CaCO}_3$ , мел осажденный), окись магния ( $\text{MgO}$ , жженая магнезия), гидроксид магния ( $\text{Mg(OH)}_2$ , магнезиальное молоко), магния карбонат основной ( $\text{Mg(OH)}_2 \cdot 4\text{MgCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , белая магнезия), трисиликат магния ( $\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n$ ), гидроксид алюминия ( $\text{Al(OH)}_3$ ). Иногда АС разделяют на *всасывающиеся* и *невсасывающиеся*. К первым относят соду и в меньшей степени — карбонат кальция и окись магния, а ко вторым — гели гидроксидов алюминия и магния, трисиликат магния. В свете современных данных о биодоступности АС (см. "Побочные эффекты") это деление в известной степени условно.

Существует деление АС по типам участка молекулы, важного для взаимодействия с кислотой: *анионные* (сода, кальция карбонат) и *катионные* (гели гидроксидов алюминия и магния). Выделяют нейтрализующие (сода, окись магния, карбонат кальция) и нейтрализующе-обволакивающе-адсорбирующие (гидроксид алюминия, трисиликат магния, альмагель и т. п.) средства. Иногда говорят о щелочах короткого и длительного действия. Однако это деление неточно и условно и в большей мере относится к тестированию *in vitro*, а не к реальным клиническим условиям. В качестве АС используются также щелочные минеральные воды, действующие за счет нейтрализации и разведения кислоты, и пищевые антациды.

Большинство индивидуальных АС представляют собой порошки, плохо или не растворимые в воде, но растворимые в разведенных минеральных кислотах, в частности в хлористоводородной. Химизм их взаимодействия с содержимым ЖКТ (см. упрощенную схему в табл. 3.15) предполагает первичную реакцию с соляной кислотой желудочного сока и последующую реакцию образовавшихся продуктов с бикарбонатом панкреатического и кишечного секретов.

При приеме *натрия гидрокарбоната* в желудке происходит необратимое одностороннее взаимодействие из-за образования углекислоты. Достоинство препарата — в мгновенной нейтрализа-

Таблица 3.15

## Химизм нейтрализующего действия антацидных средств

Антацидный препарат	Реакция в желудке	Реакция в кишечнике
Натрия гидрокарбонат	$\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2\uparrow$	$\text{NaCl} + \text{NaHCO}_3$ нет реакции
Кальция карбонат	$\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2\uparrow$	$\text{CaCl}_2 + \text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{CaCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния оксид	$\text{MgO} + 2\text{HCl} \rightarrow \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$\text{MgCl}_2 + \text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{MgCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния гидроксид	$\text{Mg}(\text{OH})_2 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$\text{MgCl}_2 + \text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{MgCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния трисиликат	$2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n + 4\text{HCl} \rightarrow 2\text{MgCl}_2 + 3\text{SiO}_2 + (\text{H}_2\text{O})_{n+2}$	См. текст
Алюминия гидроксид	$\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{AlCl}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$	$\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{AlCl}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$

ции кислоты (не зря соду иногда называют “нитроглицерином при изжоге”). Однако гидрокарбонат натрия дает резкое осреднение среды до рН 7 и выше, что в сочетании с раздражающим действием углекислоты может вызвать вторичную секрецию по механизму “секреторной отдачи”.

В кишечнике поступающий продукт реакции не связывается с гидрокарбонатом кишечного и панкреатического соков. В норме происходит взаимодействие с кислотой желудочного содержимого, а после приема соды подобная нейтрализация исключается. Поэтому избыток эндогенной щелочи, а также непрореагировавшая часть гидрокарбоната натрия, принятого больным, всасываются и увеличивают щелочный резерв плазмы, что и является причиной системного действия данного АС.

*Кальция карбонат осажденный* действует сравнительно быстро и эффективно. Считается, что он сильнее, чем остальные АС, провоцирует вторичную секрецию кислоты. Последнее обстоятельство обусловлено также и прямым стимулирующим влияни-

ем кальция на секрецию гастрина G-клетками слизистой желудка. Около 90 % растворимого хлорида кальция взаимодействует с бикарбонатом и фосфатом и преципитирует в карбонат и фосфат кальция. Примерно 10 % хлорида кальция всасывается, следовательно, примерно 10 % кишечного бикарбоната не нейтрализуется. Кальций обладает тормозящим влиянием на моторику кишечника и при длительном приеме вызывает запоры. Способность всасываться при одновременном приеме большого количества богатых кальцием молочных продуктов лежит в основе т. н. "молочно-щелочного синдрома" (см. "Побочные эффекты").

Поскольку *окись магния* взаимодействует с бикарбонатом и не регенерирует, изменения системного кислотно-основного состояния не происходит. Для препарата характерен послабляющий эффект, свойственный "солевым" (в отличие от "ионных") эффектам препаратов магния.

Реакция *гидроокиси магния* в кишечнике аналогична таковой для окиси магния. Иначе говоря, имеет место репреципитация  $MgCO_3$  и отчасти  $MgHPO_4$ , которая способствует предупреждению всасывания щелочей и развитию послабляющего эффекта.

*Трисиликат магния* в желудке переходит в гелеобразное состояние. Образовавшийся силикагель обладает адсорбирующими свойствами. Полагают, что он способен также формировать защитный покров на слизистой, однако это не подтверждается эндоскопическими исследованиями. Трисиликат магния медленно нейтрализует HCl и частично адсорбирует кислоту и пепсин за счет своей большой поверхности. Реакция прекращается при pH 5, т. е. препарат является буферным АС. В кишечнике образуется карбонат Mg, а Cl реабсорбируется, поэтому кислотно-основное состояние не нарушается. У препарата отмечается послабляющее действие.

*Гидроокись алюминия* применяется в гелеобразных лекарственных формах, имеющих обволакивающее и адсорбирующее действие. Препарату приписывают определенный антисептический эффект.  $AlCl_3$ , являясь кислой солью, подвергается гидролизу, в результате pH желудочного сока медленно возрастает до уровня 3,5–4,5. Химическая реакция гидроокиси алюминия с кислотой довольно сложна. Реакция гидролиза образующихся солей способствует образованию гексагональных агрегатов гидроокиси алюминия, имеющих относительно небольшую реакционную поверхность. Постепенная дезагрегация этого комплекса лежит в основе замедленной реакции взаимодействия гидроокиси алюминия и кислоты.



В кишечнике образуются нерастворимые и невсасывающиеся фосфаты и карбонаты, а анион  $\text{Cl}^-$  реабсорбируется, поэтому не нарушается кислотно-основное состояние. Часть препарата регенерирует (табл. 3.15). Гидроокись алюминия тормозит моторику ЖКТ, удлиняет период эвакуации из желудка, может способствовать развитию запоров.

Рассмотренные антацидные средства являются основой современных препаратов, представляющих собой, как правило, лекарственные комбинации (табл. 3.16).

В качестве АС используют также растворы фосфорнокислого и лимоннокислого натрия. В клинике была популярна микстура Бурже, состоящая из  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4 г),  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  (2 г) и  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (1 г) (по 0,5 чайной ложки на половину стакана теплой воды). Другой вариант рецептуры:  $\text{NaHCO}_3$  (8 г),  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  (4 г) и  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (2 г) + дистиллированная вода до 0,5 л (пить в течение дня). Рецептuru смеси Певзнера: сода и окись магния по 15 г, висмута субнитрата 6 г (по 0,5 столовой ложки на половину стакана теплой воды до еды и перед сном). При поносах оксид магния можно заменить карбонатом кальция. Используется также и сочетание окиси магния (0,4 г) и карбоната кальция (0,2 г) в разделенных порошках с добавлением при необходимости папаверина и метацина. При сильном послаблении соотношение можно изменить. Для применения в детской практике выпускают смесь "Кальмагин" (карбонаты кальция, магния и сода) для приготовления суспензии.

**Фармакодинамика и фармакокинетика.** Лечебный эффект АС основан на их способности уменьшать агрессивность кислотно-пептического фактора. Это достигается путем снижения кислотности желудочного содержимого за счет химической нейтрализации соляной кислоты и определенного адсорбирующего эффекта гелеобразных АС. Под влиянием АС меняется пептическая активность желудочного сока. Увеличение рН вначале даже несколько усиливает переваривающую способность. Пептическая активность снижается при достижении рН 4, а после рН 6–7 происходит необратимая инактивация пепсина.

Предполагают, что гидроокись алюминия имеет собственную антипептическую активность. При рН выше 3 препарат способен адсорбировать пепсин, однако при закислении вновь его высвобождает. В стандартных комбинациях с гидроокисью магния последняя предупреждает высвобождение инактивированного пеп-

цина. У антацидных средств, в составе которых есть висмут и кальций, выявлена способность преципитировать пепсин.

АС, содержащие алюминий, адсорбируют желчные соли (20–76 %), лизолецитин (59–96 %). В целом т. н. буферные АС могут адсорбировать желчные соли в степени, сравнимой с таковой у холестирамина, что является важным элементом антиагрессивного эффекта, учитывая роль желчных кислот в патогенезе альтерации слизистой оболочки желудка.

Ранее считали, что АС на базе гидроксидов алюминия и магния обладают свойством обволакивать слизистую и образовывать защитную пленку на поврежденной ткани, однако эндоскопические исследования ставят сей факт под сомнение. Имеются экспериментальные данные о том, что АС, содержащие, в частности, гидроокись алюминия, оказывают цитозащитное действие за счет повышения образования в желудке простагландинов, обладающих цитопротективным эффектом, а также усиливают слизеобразование.

Таким образом, антацидным средствам присущ отчетливый симптоматический эффект, ибо они способствуют уменьшению боли и изжоги.

По выражению Б. Е. Вотчала, “щелочи подметают желудок”. АС, снижая концентрацию ионов  $H^+$ , оказывают обезболивающий эффект. Боль при язвенной болезни — типичная висцеральная боль, связанная в некоторой степени с омыванием зоны поражения кислым содержимым желудка. Осреднение содержимого уменьшает моторную реакцию (спазм) раздраженного органа на кислоту. При правильной антацидной терапии боли исчезают в течение нескольких дней. Поскольку боли связаны с увеличением внутрижелудочного и интрадуоденального давления, АС, нейтрализуя  $HCl$ , могут ускорять процесс его снижения.

Оценка влияния АС на моторику осложняется тем, что при этом задействованы подчас взаимоисключающие факторы. Осреднение желудочного содержимого само по себе снимает тормозной энтерогастральный рефлекс и усиливает двигательную активность (возможно под воздействием гастрина), а также увеличивает пищеводный клиренс. Входящий в состав препарата алюминий имеет противоположный эффект, который при сочетании с магнийсодержащим компонентом компенсируется. АС изменяют секрецию и моторику кишечника. Соединения магния известны как

## Действующие начала некоторых моно-

Препараты	Комплексные антацидные соединения	Алюминия гидроксид	Алюминия фосфат	Другие соединения алюминия
Актал	Алекситол натрия <sup>1</sup>			
Мегалак алмасилат, симагель алмасилат	Алмазилат <sup>2</sup>			
Тальцид	Гидротальцит			
Гастривил, калтрейт, кальцимакс				
Милк оф магнезия, маймагнезия				
Алюминия гидроксид, рокжель, альгельдрат <sup>3</sup>				
Фосфалюгель, гастерин, альфогель				
Магальдрат, магал-фил 800, риопан Плюс 2	Магальдрат <sup>4</sup>			
Алюгастрин, компенсан	Карбальдрат <sup>5</sup>			
Гелюсил, гелусил-лак суспензия	Симальдрат			
Тисацид	Алюминия магнезия гидрокарбонат гексагидрат			



Препараты	Комплексные антацидные соединения	Алюминия гидроксид	Алюминия фосфат	Другие соединения алюминия
Ролзэйдс	Алюминия натрия дигидрокарбонат			
ТАМС, Ренни				
Аламаг, альмагель, алмафил, алюмаг, анацид, гелусил II, маалокс, маалокс 70, миланта II, протаб, риволокс, черри намагел				
Гастал	Алюминия гидрооксид-магния карбоната гель высушенный			
Пее Хоо	Алюминия гидрооксид-магния карбоната гель высушенный			
Топалкан	Гидратированный аморфный кремнезем			
Регла				Алюминия оксид
Альпрогель, проланта, черри насигел				

Продолжение табл. 3.16

Магния гидроокись	Магния окись	Магния карбонат/гидрокарбонат	Магния тригидрат	Кальция карбонат	Натрия гидрокарбонат	Другие компоненты
						D-сорбитол (альмагель) <sup>6</sup>
						Альгиновая кислота
						Симетикон <sup>7</sup>

Препараты	Комплексные антацидные соединения	Алюминия гидроксид	Алюминия фосфат	Другие соединения алюминия
Ди Гель				
Гестид				
Викалин, викаир				
Бекарбон				
Беллалгин				

- <sup>1</sup> Алекситол натрия — комплексное алюминийсодержащее соединение.  
<sup>2</sup> Алмазилат — гидратированный алюминия силикат.  
<sup>3</sup> Альгельдрат — гидроксид алюминия.  
<sup>4</sup> Магальдрат — комплекс алюмината гидроксиди магния, превращающийся в кислой среде в гидроксиди магния и алюминия.  
<sup>5</sup> Карбальдрат — дигидрооксиалюминия натрия карбонат.  
<sup>6</sup> D-сорбитол — желчегонное и послабляющее средство.  
<sup>7</sup> Симетикон, диметикон — поверхностно-активные вещества, уменьшающие пено- и газообразование, метеоризм, пищеводный рефлюкс.

Продолжение табл. 3.16

Магния гидроокись	Магния окись	Магния карбонат/гидрокарбонат	Магния трисиликат	Кальция карбонат	Натрия гидрокарбонат	Другие компоненты
						Симетикон <sup>7</sup>
						Диметикон <sup>7</sup>
						Викалин: висмута субнитрат <sup>8</sup> , порошок корневища аира <sup>9</sup> , порошок коры крушины <sup>10</sup> Викаир: то же + рутин <sup>11</sup> , келлин <sup>12</sup>
						Экстракт красавки
						Экстракт красавки, анестезин, анальгин

<sup>8</sup> Висмута субнитрат — вяжущий и антисептический эффекты.

<sup>9</sup> Порошок корневища аира — стимуляция аппетита и пищеварения.

<sup>10</sup> Порошок коры крушины — послабляющий эффект.

<sup>11</sup> Рутин — противовоспалительный эффект.

<sup>12</sup> Келлин — спазмолитический эффект.

Примечание. Темное поле обозначает наличие соединения в препарате.



солевые слабительные. Послабляющее свойство магния в антацидных дозах связано, по-видимому, не только с осмотическим действием, но и с усилением секреции холецистокинина. Препараты, содержащие алюминий и кальций, как отмечалось ранее, склонны вызывать запоры.

Наиболее существенен вопрос о роли АС при заживлении язвенных поражений. Из рассмотренного выше следует, что АС влияют на важные пусковые механизмы язвообразования, поэтому логично ожидать от них полезного воздействия и на язвозаживление. Действительно, клинические наблюдения последних лет свидетельствуют, что даже монотерапия АС при адекватных дозировках ускоряет заживление язв, особенно дуоденальной локализации.

Таким образом, основные фармакодинамические свойства АС включают: 1) снижение пептической активности; 2) нейтрализацию HCl; 3) адсорбцию пепсина и желчных кислот; 4) протективное действие; 5) обволакивающий эффект (?); 6) усиление синтеза простагландинов (Al-содержащие АС); 7) усиление секреции слизи.

Всасывание АС в кишечнике важно в двух отношениях. Во-первых, при щелочном характере соединений абсорбция АС может приводить к нарушениям кислотно-основного состояния. Во-вторых, всосавшиеся действующие начала способны проявлять собственное, как правило нежелательное, фармакологическое действие.

Не нейтрализованные соляной кислотой желудка бикарбонат или цитрат натрия полностью всасываются и способствуют приросту щелочного резерва плазмы (цитрат метаболизируется в печени до бикарбоната). Определенный вклад вносит всасывание бикарбонатов кишечного и панкреатического соков. Препараты алюминия, кальция и магния абсорбируются несравнимо хуже и меньше влияют на кислотно-основное состояние. Как отмечалось выше, из карбоната кальция в среднем всасывается 10 % кальция. При достаточно высоких разовых дозах отмечается транзиторная гиперкальциемия. У человека с нормальной функцией почек считают безопасным прием до 20 г карбоната в сутки. При почечной недостаточности гиперкальциемия выявляется уже после суточных доз, составляющих 3–4 г.

При приеме гидроокиси магния всасывается примерно 5 % магния, а абсорбция алюминия из гидроокиси составляет доли про-

цента. Необходимо, однако, иметь в виду, что с пищей в сутки в организм поступает примерно 3–25 мг алюминия (всасывается около 15 мкг), а при приеме АС всасывается 0,1–0,5 мг алюминия, что может вести к двукратному увеличению его концентрации в плазме. При хронической почечной недостаточности концентрация алюминия способна достигать величины 300 мкг/л, т. е. в 15–60 раз превышать норму.

Оценка активности антацидных средств и дозировка. Для рационального применения АС целесообразно учитывать "кислотную емкость", принимая во внимание нейтрализующую способность различных лекарственных форм. (В табл. 3.17 приведены сравнительные показатели активности некоторых широко применяемых АС.)

Скорость расходования кислотной емкости у различных АС неодинакова. Так, сода практически мгновенно нейтрализует HCl. Несколько отстает от нее, но также достаточно энергично (за 15–25 мин) расходует свою кислотную емкость окись магния. Примерно наполовину медленнее реагирует с кислотой взвесь карбоната кальция. Довольно быстро расходуют свою емкость в первые минуты викалин и фосфалюгель, однако последний еще длительное время (1,5 ч) проявляет незначительную нейтрализующую активность. Эффект альмагеля развивается медленнее, чем у остальных препаратов, причем полный расход кислотной емкости достигается через 80–90 мин.

В принципе отмечается параллелизм эффектов АС *in vitro* и *in vivo*. Однако желудок, естественно, не может быть уподоблен реторте, в которой происходит химическое взаимодействие. Во-первых, компоненты желудочного содержимого (мукопротеины и пр.) снижают скорость реакции и кислотную емкость АС. Во-вторых, эвакуация из желудка, особенно пустого, может произойти так быстро, что эффект некоторых АС, в частности гидроокиси алюминия, не успеет проявиться. Это служит основой для стандартных сочетаний гидроокиси алюминия и более реактивной гидроокиси магния в большинстве современных жидких антацидных гелей. В-третьих, в реакционную среду идет постоянное (базальное и реактивное) поступление кислого желудочного секрета, причем динамика процесса весьма индивидуальна. Время взаимодействия АС с кислым содержимым желудка и, следовательно, повышение эффективности использования его кислотной емкости может быть увеличено не только за счет приема пищи (соб-

Таблица 3.17

## Состав и нейтрализующая активность некоторых антацидных препаратов

Препарат	Антацидные действующие начала и их количество (мг)				Нейтрализующая способность <sup>1</sup>
	Al(OH) <sub>3</sub>	Mg(OH) <sub>2</sub>	CaCO <sub>3</sub>	Другие компоненты	
Натрия гидрокарбонат				Порошок: NaHCO <sub>3</sub> — 1000	13
Магния оксид				Порошок: MgO — 1000	45,1
Кальция карбонат				Порошок: CaCO <sub>3</sub> — 1000	20,1
Викалин, викаир				Таб: NaHCO <sub>3</sub> — 200; MgCO <sub>3</sub> — 400	9,5
Альмагель	300	100			ЖЛФ: 15,5
Фосфалюгель				ЖЛФ: Алюминия фосфат коллоидный 8 800	ЖЛФ: 3,5
Тамс			Таб: 600	Таб: MgCO <sub>3</sub> — 125	Таб: 15
Тамс Ех			Таб: 750		Таб: 15

Ренни	Таб: 680	Таб: MgCO <sub>3</sub> — 80	Таб: 16
Милк оф магнезия	Таб: 300; ЖЛФ: 415		Таб: 10; ЖЛФ: 14
Маалокс	Таб: 400; ЖЛФ: 174,5		Таб: 18,5; ЖЛФ: 13,5
Маалокс 70	ЖЛФ: 450		ЖЛФ: 35
Миланта II	Таб: 400; ЖЛФ: 400		Таб: 23; ЖЛФ: 25
Гелусил II	Таб: 400; ЖЛФ: 400		Таб: 21; ЖЛФ: 24

1 В мзкв на 1 г порошка, 1 таблетку (Таб) или 5 мл геля или суспензии (жидкая лекарственная форма — ЖЛФ). Данные приведены по: Э. Э. Звартау, Е. С. Рысс. Фармакотерапия гастродуоденальных язв. СПб.: Наука, 1992; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 1996; Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. Москва, 1997.

ственный антацидный эффект пищи и замедление эвакуации) и лекарственных средств, задерживающих эвакуацию, но и даже за счет изменения положения тела больного и усиления его двигательной активности.

Методы оценки АС *in vitro*, естественно, не могут точно предсказать изменение кислотности *in vivo*. В конкретных клинических условиях оценка нейтрализующих свойств АС ограничена чаще рамками научных исследований. Эффект АС определяют методом фракционного измерения кислотности желудочного содержимого после приема АС или внутрижелудочной/интрадуоденальной рН-метрии.

Ощелачивающий эффект гидрокарбоната натрия развивается сразу, причем рН возрастает до 6–7 и выше, в зависимости от дозы препарата (от 0,5 до 5 г). На длительность действия доза существенно не влияет, она колеблется, по разным данным, от 5–6 до 17–25 мин. Примечательно, что длительность “щелочного времени” зависит от типа секреции (при тормозном типе она возрастает в 3–4 раза по сравнению с возбуждимым), уровня секреции (на высоте стимулированной секреции время сокращается вдвое против базальной) и области желудка, где производится измерение (в антральном отделе эффект осреднения дольше, чем в теле). При предварительном введении холинолитиков (атропин, метацин) эффект соды в 3–5 раз продолжительнее как за счет торможения секреции, так и вследствие замедления эвакуации содержимого желудка.

Аналогичные закономерности присущи окиси магния и карбонату кальция. Оба препарата вызывают выраженную нейтрализацию желудочного содержимого до рН 6,0–6,6. При дозе препарата в 1 г “щелочное время” сохраняется 11–14 мин, а свыше 2 г — 25–28 мин, иногда дольше (при тормозном типе секреции — до 43–50 мин). Увеличивает продолжительность осредняющего действия препаратов введение холинолитиков и пищи. Прием АС после завтрака вызывает повышение интрагастрального рН на срок до 60–80 мин.

Представляют практический интерес параметры нейтрализующего действия жидких АС. Альмагель в дозах 5–10 мл на фоне стимулированной пентагастрином секреции увеличивает рН до 4–5, и эффект продолжается 5–10 мин. Однако у отдельных лиц рН удерживается на уровне 6,0–6,6 в течение 20 мин, а при исходно умеренно кислом рН — даже 60 мин. Увеличение дозы (15 мл)

приводит к возрастанию "щелочного времени" на фоне базальной секреции до 30–70 мин.

Знание нейтрализующей способности АС — важное, но не единственное условие правильной дозировки. Как отмечалось выше, нейтрализованная кислота постоянно восполняется секреторным аппаратом желудка, причем динамика процесса у конкретного больного зависит от типа секреции, пищевых стимулов, действия лекарств. Содержимое желудка постоянно эвакуируется, и скорость сброса также переменчива и определяется индивидуальными особенностями моторики, формами ее нарушения (гипер- и гипокинетическими типами), наличием пищи в желудке, действием лекарств. Считают, что период половинной эвакуации содержимого желудка при приеме жидкой пищи составляет около 20 мин. Например, если средняя кислотообразующая функция желудка при язвенном поражении двенадцатиперстной кишки составляет 6–10 ммоль/ч (базальная, норма 1,5–5,5) и 16–20 ммоль/ч (субмаксимальная кислотная продукция, норма 8–14), то для нейтрализации кислотности при базальной секреции потребуется доза АС максимум до 10 ммоль/ч, или 240 ммоль/сут. В этом упрощенном расчете не учитывается тот факт, что введенная доза АС все время убывает из-за пилорического сброса в ДПК. Исследования широкого набора гелеобразных АС, применяемых во многих странах, показали, что продолжительность эффекта АС вне приема пищи составляет в среднем 30 мин. Прием пищи увеличивает длительность действия АС до 3 ч (разумеется, при введении адекватных доз).

После приема пищи продуцирование кислоты происходит со скоростью примерно 45 мэкв/ч. Доза геля, соответствующая 156 мэкв HCl, принятая через 1 ч после еды, нейтрализует кислоту примерно на 2 ч. Подсчитано, что если АС принимают через 1 ч после еды, то для того чтобы через 2 ч после введения АС концентрация HCl снизилась наполовину, нужно принять дозу 78 мэкв АС (при исходной концентрации HCl 50 мэкв/л) или 26 мэкв (при исходной концентрации HCl 9 мэкв/л). Чтобы в этом же временном интервале кислотность достигала 10 мэкв при исходной 50 мэкв/л, надо ввести 156 мэкв антацидного геля. Если на этом фоне (т. е. через 3 ч после приема пищи или 2 ч после приема АС) ввести новую дозу АС, то ее осредняющий эффект продолжается до 4 ч.

Таким образом, продолжительность эффекта АС зависит от свойств самого препарата, скорости реакции, дозы АС, величины и типа секреции желудка и скорости опорожнения его содержи-

мого, которая представляет собой важнейший лимитирующий фактор антацидной терапии. Например, 4 г карбоната кальция способны в пробирке нейтрализовать чуть ли не суточную продукцию HCl, но реальный нейтрализующий эффект продолжается примерно 30–40 мин. Следовательно, АС лучше назначать дробными частыми порциями. Оптимальным, конечно, было бы постоянное поступление АС. Удобной в этом плане лекарственной формой являются таблетки с АС для сосания. В условиях стационара может быть использован метод постоянной инфузии АС.

В течение первого часа после еды из желудка уходит малое количество ионов  $H^+$  вследствие разведения и буферного действия пищи. Однако через 1 ч необходимо введение антацида для уменьшения количества свободных ионов  $H^+$ , попадающих в ДПК. Аналогичная ситуация возникает через 3 ч, когда эвакуация из желудка учащается, что снижает эффективность антацида.

Таким образом, физиологически обоснованными представляются следующие временные режимы введения АС: 1) примерно через 1 ч после еды — из-за недостаточности буферного действия пищи в период максимальной желудочной секреции; 2) примерно через 2,5–3 ч после еды — для восполнения антацидного эквивалента из-за эвакуации желудочного содержимого; 3) на ночь — для защиты слизистой от кислоты, выделяющейся во время ночной секреции.

В остром периоде заболевания целесообразно назначение АС каждые 1–2 ч в течение 2–4 недель с последующим снижением частоты введения до 4–6 раз в сутки между приемами пищи.

**Показания к применению.** Важнейшим показанием к применению АС остаются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Считают, что при правильном назначении эффективность АС при язвенной болезни приближается к таковой у  $H_2$ -гистаминоблокаторов и препаратов коллоидного висмута. В 70-е гг. пропагандировалась идея лечения высокими дозами АС с буферной емкостью порядка 1000 мэкв/сут. Препарат прописывался в разовой дозе 140 мэкв через 1 ч и 3 ч после еды и на ночь (всего 7 приемов). У таких больных отмечалось ускорение заживления язв по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Последующими исследованиями установлено, что определенный терапевтический эффект наблюдался и при менее жестком режиме доз (400–500 мэкв/сут с назначением и без назначения на ночь антисекреторных препаратов). Методом эндоскопического контроля выявлено,

что фиксированный режим введения жидкого АС в суточной дозе 595 мэкв на 50 % снижает кислотность желудка; заживление через 4 недели наблюдается у 78 % больных, а в группе плацебо — у 45 %. При использовании малосмких таблетированных АС реальная суточная кислотная емкость может составить 170–200 мэкв НСl. Однако и такие умеренные режимы антацидной терапии позволяют получить хорошие результаты лечения с частотой заживления язв за 4 недели до 81 %.

Важная область применения АС — клиника неотложных состояний, связанных с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ, которые отмечаются примерно у 5 % критических больных (сепсис, перитонит, желтуха, падение АД, почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, травма, ожоги, обширные операции) и характеризуются высокой летальностью (около 80 %). Защита слизистой с нарушенными барьерными свойствами от агрессивного действия кислого содержимого составляет элемент патогенетической профилактики и терапии. Рекомендуются частое (ежечасное) введение АС в течение 2,5–3 дней в дозах, гарантирующих стабилизацию рН на уровне выше 3,5.

Остальные показания к применению АС включают: 1) острый и хронический гастрит в фазе обострения (с нормальной и повышенной секрецией); 2) эзофагит, рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; 3) острый и хронический дуоденит; 4) синдром неязвенной диспепсии (изжога, дискомфорт, тошнота, боль), в т. ч. после избыточного употребления кофеина, никотина, алкоголя, лекарств (цитостатики, нестероидные и стероидные противовоспалительные средства, противотуберкулезные средства, резерпин), погрешностей в диете, пищевых и др. интоксикаций; 5) профилактика стрессорных язв при интенсивной терапии.

**Побочные эффекты.** Наиболее частым побочным эффектом АС является нарушение функций кишечника. Выше отмечалось, что препараты кальция и алюминия вызывают запор, а препараты магния оказывают послабляющее действие. Для профилактики этих нежелательных эффектов рекомендуют сочетать или чередовать соответствующие средства противоположного действия.

При назначении карбоната кальция, как указывалось выше, около 10 % его всасывается, что при приеме больших доз может привести к гиперкальциемии. В ответ на гиперкальциемию снижается продукция паратгормона, вследствие чего задерживается экскреция фосфора, превышает уровень растворимости фосфата



кальция и возникает угроза кальцинации тканей и нефролитиаза, что в некоторых случаях приводит к почечной недостаточности.

При приеме больших доз растворимых антацидов в сочетании с большими количествами кальция, поступающего с пищей (молоко), может развиваться состояние, известное под названием "молочно-щелочной синдром". Молочно-щелочной синдром представляет собой сочетание гиперкальциемии и почечной недостаточности с признаками (или без таковых) алкалоза в условиях повышенного всасывания избыточных количеств кальция, щелочей или двух этих компонентов одновременно. Поскольку начальные стадии почечной недостаточности полностью обратимы, раннее распознавание и лечение этого осложнения позволяет предотвратить появление хронической почечной недостаточности. Природа молочно-щелочного синдрома остается неясной.

В острой форме молочно-щелочной синдром может развиваться уже через неделю после лечения растворимыми АС. Он характеризуется слабостью, тошнотой, рвотой, головной болью, увеличением в крови кальция, креатинина. При хронической форме отмечаются астения, жажда, полиурия, нефрокальциноз, выявляются конкременты в мочевыводящих путях.

При назначении АС, особенно активных нейтрализаторов, наблюдается феномен "секреторной отдачи". Повышение рН в антральной области ведет к реактивной секреции HCl и пепсина. Она распространяется как на базальную, так и на стимулированную пищей кислотную продукцию. Полагают, что в основе секреторной отдачи лежит гастриновый механизм (секреция гастрина G-клетками в ответ на осреднение антральной зоны). Определенную роль могут играть и свойства катионов. Так, например, увеличение выработки гастрина происходит при введении в антрум не только основных, но и кислых (хлориды) соединений кальция, алюминия и магния. Наиболее выраженная кислотная отдача отмечена после приема карбоната кальция, что, видимо, связано не только с рассмотренным выше гастриновым механизмом, но и с секреторной реакцией обкладочных клеток на гиперкальциемию, обусловленную большими дозами препарата. Не лишены этого эффекта и "буферные" АС. В исследованиях с применением гелеобразных АС типа альмагеля в дозе, нейтрализующей приблизительно 70 ммоль HCl, через 1 ч и 3 ч после еды было показано, что кислотная продукция в течение 1 ч после приема АС возрастает примерно на 16 %, причем выделяющаяся

кислота нейтрализует АС. Увеличивается также объем кишечного содержимого.

Многие АС содержат натрий в количестве 4–6 мэкв/100 мл жидкого АС. При приеме больших доз АС, особенно у больных, которым противопоказана солевая нагрузка, задержка натрия может иметь клиническое значение. У пациентов с заболеваниями сердца и почек провоцируются отеки. Такие АС противопоказаны также больным, получающим лекарства, задерживающие натрий (эстрогены, стероиды, резерпин, бутадион и др.).

Исследования последних лет обращают внимание на возможность кумуляции алюминия при длительном назначении жидких АС в больших дозах. Накопление алюминия создает угрозу энцефалопатий.

АС, содержащие гидроксиды магния и, особенно, алюминия, нарушают всасывание фосфора в ЖКТ и способны вызвать синдром дефицита фосфора. Около 40 лет назад было отмечено, что после назначения гидроксида алюминия усиливаются потери фосфора с калом и уменьшается его выделение с мочой, наблюдаются также гиперкальциемия и повышение потери кальция с мочой. В качестве компенсаторной реакции повышается резорбция кальция и фосфора в костях, отмечаются анорексия, слабость, парестезии, судороги, "костные боли". Описаны остеомаляция и патологические переломы при приеме гидроксида алюминия в больших дозах (10–11 г/сут в течение 0,5–6 лет). Это свойство гидроксида алюминия нашло применение в нефрологии при лечении хронической почечной недостаточности для профилактики вторичного гиперпаратиреоза. Учитывая, что алюминий в небольших количествах все-таки всасывается в ЖКТ, при хронической почечной недостаточности иногда наблюдается энцефалопатия, обусловленная его массивным приемом. Гидроокись алюминия обладает также способностью связывать в кишечнике фтор, что является дополнительным фактором его остеопоротического действия. Данного недостатка лишен фосфат алюминия (фосфалюгель).

При употреблении больших доз гидрокарбоната натрия развивается метаболический алкалоз. От проявляется рвотой, приводящей к дальнейшему ощелачиванию плазмы. Усиление почечного выделения калия, часто сопровождающее алкалоз, вызывает развитие гипокалиемии с мышечной слабостью и сердечной аритмией.

В режиме высоких доз отмечается значительное (5–10 %) всасывание магния и магнийсодержащих АС. Это ведет к щелочно-

му сдвигу рН мочи. Поэтому при длительном лечении АС, содержащими алюминий и магний, имеется известный риск нефролитиаза.

АС могут взаимодействовать с другими лекарствами, изменяя их эффект. Таких вариаций описано довольно много, но наиболее типичны следующие:

1. АС, содержащие 2- и 3-валентные металлы, образуют хелатные соединения с тетрациклинами, нарушая всасывание последних. В желудке АС замедляют всасывание диазепамы, дигиталиса, уменьшают эффекты препаратов железа, изониазида, кортикостероидов, лития (табл. 3.18) и адсорбируют антихолинергические вещества и аминазин. Осредняя содержимое желудка, АС уменьшают всасывание слабых кислот (салицилатов, барбитуратов) и улучшают всасывание оснований (морфин, эфедрин, хинин, хинидин). Возможны взаимодействия с  $\beta$ -блокаторами, оральными контрацептивами. Поэтому целесообразно разделять во времени (на 2–3 ч) прием антацидов и препаратов, с которыми они могут взаимодействовать.

2. Изменяя рН мочи, АС увеличивают почечную экскрецию салицилатов, барбитуратов, уменьшают почечный клиренс хинидина, фенамина, эфедрина, мекамиламина.

3. За счет изменения кислотно-основного состояния крови АС способны влиять на связывание лекарств белками плазмы.

## **Фармакотерапия язвенной болезни антисекреторными и антацидными средствами**

Несмотря на кардинальные изменения в стратегии и тактике лечения язвенной болезни, произошедшие за последние 3–4 года, одно из важных направлений в лечении данного заболевания по-прежнему представлено препаратами, снижающими или блокирующими кислотную продукцию железами желудка. В первую очередь нужно отметить, что все они действуют достаточно быстро; после их приема исчезают или уменьшаются боли и диспептические расстройства, что обеспечивает им большую популярность у больных язвенной болезнью. В настоящее время большинство из них принадлежит к безрецептурной группе лекарств, что еще в большей мере способствует их широкому повседневному использованию.

Таблица 3.18

Препараты, биодоступность которых снижается при совместном назначении с антацидами

Группа препаратов	Антациды, содержащие		
	алюминий	кальций	магний
Холинолитики	х	х	
Фенотиазины	х	х	
Пропранолол	х		
Хинидин		х	
Дигоксин	х		х
Препараты железа		х	
Дикумарин			х
Циметидин	х		
Ранитидин	х		
Преднизон	х		х
Преднизолон	х		
Индометацин	х		
Сульфамиды	х		
Тетрациклин	х	х	х
Изониазид	х		
Жирорастворимые витамины	х		
Фосфаты	х	х	

Конечно, сегодня круг показаний к изолированному назначению антисекреторных и антацидных средств (монотерапия) при язвенной болезни резко сузился и весьма далек от перечня рекомендаций, которые имели место еще 8–10 лет назад, когда многие из антисекреторных средств являлись агентами стратегического назначения в лечении подобных больных.

Каковы же показания к их применению?

Во-первых, наиболее мощные из них — блокаторы протонной помпы, а возможно и  $H_2$ -гистаминрецепторные блокаторы — должны вместе с антибиотиками использоваться для проведения антигеликобактерной терапии (хотя ее можно ограничить и сочетанием нескольких специфических противомикробных агентов, обладающих разным механизмом действия. Один из вариантов “тройной терапии” см. ниже).

Во-вторых, монотерапия антисекреторными препаратами рекомендуется больным с любой локализацией язвы, не ассоциированной с НР.

В-третьих, антисекреторные средства следует назначать для “долечивания” больных, получивших любую из схем антигеликобактерной терапии, чтобы закрепить ремиссию.

К тому же, будучи в основном безрецептурными лекарствами, антисекреторные препараты используются больными как средства самолечения. Если антациды тем или иным способом непосредственно влияют на состав желудочного сока в просвете желудка, то антисекреторные средства обладают селективной фармакологической активностью, воздействуя на определенные рецепторные зоны, прежде всего обкладочных клеток (см. рис. 3.2).

### Антисекреторные препараты

Общее свойство антисекреторных средств — снижение интенсивности образования желудочного сока, и прежде всего соляной кислоты, однако этот эффект достигается за счет воздействия на разные рецепторные зоны, расположенные на поверхности обкладочных клеток (рис. 3.2).

Отдельные антисекреторные агенты различаются не только по механизму, но и по интенсивности воздействия на желудочное кислотовыделение. Так, блокатор  $M_1$ -мускариновых рецепторов *гастроцепин* (пирензепин) существенно уступает другим антисекреторным средствам, однако при всей его более скромной клини-

ческой активности он в то же время обладает некоторыми полезными свойствами, о которых не следует забывать. Прежде всего гастропепин не вызывает четких побочных эффектов со стороны ЦНС, т. к. относится не к липофильным веществам, а к гидрофильным, что не позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, гастропепину присуща способность избирательно блокировать мускариновые рецепторы обкладочных клеток и интрамуральных ганглиев стенки желудка. В отличие от неселективных холинолитиков (атропина и его синтетических аналогов), он избирательно воздействует на рецепторы желудка, не влияя на соответствующие рецепторы других органов. При этом у больных не наблюдается сердцебиения, сухости во рту, нарушения аккомодации и мочеиспускания. Установлено, что гастропепин имеет также, помимо антисекреторного, некоторые цитопротективные свойства: он расширяет кровеносные сосуды желудка, улучшает качественный состав слизи (А. А. Шептулин, 1996). Несомненным достоинством гастропепина является значительная длительность его действия: период полураспада препарата составляет около 10 ч, что обеспечивает умеренное, но продолжительное подавление секреторной активности желудка. Гастропепин довольно быстро купирует болевой синдром и диспептические расстройства. При этом частота рубцеваний при курсовом применении составляет 70–90 %. Препарат обычно назначают по 50 мг за 30 мин до завтрака и ужина в течение 4–6 недель. Гастропепин, как правило, хорошо переносится, хотя описаны единичные случаи появления небольшой сухости во рту и головокружения.

Следует тем не менее признать, что в последние годы гастроэнтерологи все реже прибегают к гастропепину, учитывая его не слишком высокую терапевтическую эффективность (особенно при монотерапии).

В современной клинической практике наиболее широкое распространение приобрели  $H_2$ -гистаминрецепторные блокаторы. С момента их открытия (начало 70-х гг.) появилось уже несколько поколений гистаминоблокаторов, фармакология и клиническая эффективность которых достаточно полно изучены. По аналогии с холинолитиками, чья активность определяется при сравнении с таковой у атропина,  $H_2$ -гистаминрецепторные блокаторы принято сравнивать с их "золотым стандартом" — препаратом 1-го поколения *циметидином*, хотя сегодня он почти не используется при лечении пациентов с язвенной болезнью (табл. 3.19). Бесспорно,

Таблица 3.19

Наиболее широко используемые блокаторы  
H<sub>2</sub>-рецепторов и протонной помпы

Группы препаратов	Эффективность по сравнению с циметидином
Антагонисты H <sub>2</sub> -рецепторов	
Циметидин	× 1
Ранитидин	× 4
Низатидин	× 4
Роксатидин	× 4
Фамотидин	× 4
Антагонисты мускариновых рецепторов	
Пирензепин (гастроцепин)	× 1
Ингибиторы H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы	
Омепразол	× 20

циметидин по своей активности заметно уступает последним представителям "семейства H<sub>2</sub>-блокаторов". *Эбротидин*, проходящий широкие клинические испытания, помимо высокой антисекреторной активности, обладает способностью стимулировать слизеобразование в желудке, что несомненно повышает его клиническую ценность.

Крайне интересны наблюдения С. А. Алексеенко и С. С. Тимошина (1996), свидетельствующие о том, что H<sub>2</sub>-гистаминрецепторные блокаторы активно стимулируют репаративные процессы в гастродуоденальной слизистой оболочке, что наглядно иллюстрируется увеличением числа ДНК-синтезирующих клеток. Причем, одновременное применение *фамотидина* (квamatела) и синтетического аналога лейэнкефалина — *даларгина* приводит к суммированию клинического и репаративного эффектов этих разнонаправленных по действию агентов.

Как известно, H<sub>2</sub>-рецепторы достаточно широко представлены в организме: помимо обкладочных клеток, они обнаружены в ЦНС, матке, сердце и сосудах, лейкоцитах, гладкомышечных элементах кишечника, слюнных железах, щитовидной железе. Поэтому их возможная блокада, с учетом неодинаковой чувствительности больных, может сопровождаться изменениями в функционировании этих органов, которые обычно принимаются за

проявления побочного действия. В то же время, у ряда больных внутривенное введение одного из  $H_2$ -гистаминовых блокаторов способно вызвать гемостатический эффект, что иногда используется в ургентных ситуациях. В отдельных случаях при терапии циметидином наблюдались гематологические (агранулоцитоз, лейко- и тромбопения) и эндокринные (гинекомастия, галакторея, снижение либидо и потенции) сдвиги, а также нарушения со стороны ЦНС (дезориентация, психические — вплоть до острых — расстройства), особенно у людей старше 40 лет и пожилых. Циметидин, кроме того, оказывает воздействие на систему цитохрома Р-450 в печени, а это может сказываться на метаболизме многих лекарственных средств, непредсказуемо изменяя их эффект.

При назначении ранитидина, фамотидина и их аналогов (ранисана, гистака и др., гастроседина, кваматела — соответственно) побочных действий почти не встречается. Имеются отдельные описания повышения уровня трансаминаз — при приеме ранитидина и изменений стула — при приеме фамотидина.

$H_2$ -блокаторы проникают через плацентарный барьер и в материнское молоко, в связи с чем их не рекомендуется назначать при беременности и при кормлении грудью.

После отмены  $H_2$ -гистаминрецепторных блокаторов (особенно резкой) возможен “синдром рикошета” с кратковременным обострением заболевания, а при продолжительном назначении — синдром “уклонения рецепторов”, сопровождающийся снижением антисекреторного действия. В последние годы появились работы, содержащие сведения о развитии дистрофических изменений в обкладочных клетках при длительном приеме  $H_2$ -блокаторов.

В свое время высказывались опасения, что длительное применение  $H_2$ -блокаторов, вследствие постоянного подавления желудочной секреции, может способствовать избыточной заселенности желудка нитрозобактериями. Данный процесс сопровождается, в свою очередь, усиленной продукцией нитрозоаминов, наделенных канцерогенными свойствами. В дальнейшем однако, эти серьезные опасения подтверждения не нашли.

При курсовом лечении  $H_2$ -гистаминрецепторные блокаторы назначают либо по схеме, либо в разовой дозе утром и на ночь (вариант — непосредственно после ужина). Разовые дозы указанных препаратов обычно составляют: циметидин — 400 мг; ранитидин — 150 мг; фамотидин — 20 мг; низатидин — 150 мг.



При той и другой методиках курсового приема лекарств частота заживления язв (вне зависимости от локализации) достигает 80–90 %.

При дуоденальной язве более оправдан однократный прием на ночь, тогда как при медиогастральной — двукратный: утром и вечером. Принято считать, что именно ночная секреция соляной кислоты, не подвергающейся разведению, а также буферному действию пищи, оказывает наибольшее повреждающее воздействие на гастродуоденальную слизистую оболочку. Этот фактор имеет особое значение в развитии дуоденальной язвы, что и обосновывает стремление максимально подавить у язвенных больных именно ночную секрецию.

Терапия  $H_2$ -блокаторами требует гибкости: при тяжелых обострениях, высокой гиперхлоргидрии, сопровождающейся мучительными изжогами, допустимо в разумных пределах увеличение разовых доз и частоты приема; оправдано и добавление невсасывающихся антацидов.

Как уже отмечалось, все базисные препараты, включая производные коллоидного висмута, не обладают значительной противорецидивной активностью, и поэтому монотерапия даже самыми мощными  $H_2$ -гистаминрецепторными препаратами может использоваться при достаточно ограниченном перечне показаний:

- 1) курсовое и профилактическое лечение язв гастродуоденальной области, не ассоциированных с НР. Это, конечно, в большей мере относится к медиогастральным язвам;
- 2) “долечивание” пациентов с язвенной болезнью после проведения одной из антигеликобактерных схем лечения язв любой локализации, ассоциированных с НР. В этом случае  $H_2$ -блокаторы конкурируют с антацидами, и вопросы выбора пока остаются нерешенными;
- 3) категорический отказ больных от проведения антигеликобактерной терапии;
- 4) отсутствие у больных денежных средств для оплаты этого достаточно дорогостоящего вида лечения.

Специального обсуждения заслуживает вопрос о возможном включении  $H_2$ -гистаминрецепторных блокаторов в антигеликобактерные схемы в качестве замены омепразолу. Дело в том (и это крайне важно), что по длительности и силе действия  $H_2$ -блокаторы заметно уступают блокаторам  $H^+/K^+$ АТФазы. Продолжительность антисекреторного эффекта ранитидина не превышает

8–12 ч, фамотидина — 12 ч. Е. И. Ткаченко (1997) выявил, что обычно рекомендуемая доза фамотидина — 40 мг на ночь — не обеспечивает необходимого поддержания рН на уровне ниже 3,0 в течение 18 ч, а это является неперемным условием для максимального развертывания терапевтического действия антибиотиков, приводящего к эрадикации НР. По мнению автора, для достижения желаемой цели необходимо обязательное увеличение дозы и частоты приема препарата (что далеко не всегда удается); суммарный эффект становится значительно выше при сочетании с антигеликобактерными средствами. Это частично подтверждается недавними рекомендациями Российской группы по изучению НР, согласно которым в антигеликобактерных схемах можно заменять блокаторы протонной помпы на  $H_2$ -гистаминовые блокаторы, но при этом доза последних при возрастании частоты приема либо остается обычной (ранитидин — 300 мг, фамотидин — 40 мг), либо используется новый комбинированный препарат — ранитидин-висмут-цитрат (пилорид), назначаемый по 400 мг 2 раза в день. Думается, что простая замена одного агента (относительно дорогого) другим (сравнительно дешевым) даже в увеличенных суточных дозах все же не создает достаточно длительной оптимальной экспозиции для лечебного эффекта антибактериальных препаратов и вряд ли приведет к успеху. Возможно, что применение пилорида окажется более перспективным и удачным.

Самыми мощными антисекреторными агентами в настоящее время являются блокаторы  $H^+/K^+$ -АТФазы *омепразол*, *лансопразол* и *пантопразол*, объединяемые в группу блокаторов протонной помпы. Все они подавляют конечный этап секреции соляной кислоты путем торможения активности фермента АТФазы, связанной с обменом ионов  $K^+$  на  $H^+$ , вне зависимости от вида стимулированных рецепторов — холинергических, гастриновых или гистаминовых.

Блокаторы протонной помпы относятся к суперселективным средствам, т. к. активируются только в чрезвычайно кислой среде желудка. Антисекреторный эффект у этих препаратов значительно выше, чем у  $H_2$ -гистаминорецепторных блокаторов всех поколений, и к тому же весьма длителен: он сохраняется в течение 2–3 суток. Подавление кислотообразования обратимо, желудочная секреция восстанавливается в течение нескольких дней, без «феномена рикошета». Обычная лечебная доза блокаторов про-

тонной помпы (20 мг омепразола, 40 мг пантопразола, 15 мг лансопразола) назначается, как правило, однократно, утром, что связано с особенностями их фармакокинетики. Таблетку не следует разжевывать. При необходимости дозу препарата можно удвоить.

Существенно, что блокаторы протонной помпы лишь минимально подавляют систему цитохрома Р-450 в печени. Как проявления побочного действия изредка отмечаются диспептические жалобы, в основном преходящего характера.

В последние годы омепразол особенно широко применяется для лечения язвенной болезни. Многочисленными многотысячными многоцентровыми исследованиями (Wilde M. I., McTavigh D., 1994) установлено:

1. Омепразол оказывает более мощный язвозаживляющий эффект, чем  $H_2$ -рецепторные блокаторы. Частота заживления дуоденальных язв при его курсовом назначении приближается к 100 % (рис. 3.8).  
W. Scherr и M. Classen (1995) подвели итог мультицентровых сравнительных исследований курсового (1 месяц) лечения двумя новейшими представителями "семейства" блокаторов протонной помпы — пантопразолом (40 мг в сутки) и ранитидином (300 мг на ночь). В 1-й группе к исходу 4-й недели заживление наступило в 96 % случаев, а во 2-й — только в 85 %. Было выявлено, что эти препараты хорошо переносятся больными и быстро купируют боли в животе.
2. Омепразолу и другим более современным блокаторам протонной помпы не присуще дозозависимое действие: доза в 20 мг не менее эффективна, чем вдвое большая (рис. 3.8).
3. При развитии рефрактерности к  $H_2$ -гистаминоблокаторам омепразол в дозе 40 мг в сутки является препаратом выбора, при применении которого зарубцовывается большинство язв.
4. Блокаторы протонной помпы умеренно подавляют рост *Helicobacter pylori* путем снижения активности уреазы, вырабатываемой НР. В то же время омепразол может способствовать "переселению" НР в тело желудка, а также образованию "кокковидных" форм НР, крайне трудно поддающихся лекарственной терапии.
5. Блокаторы протонной помпы несомненно составляют важный элемент многокомпонентных лекарственных антигеликобактерных схем, ибо обеспечивают оптимальный уровень

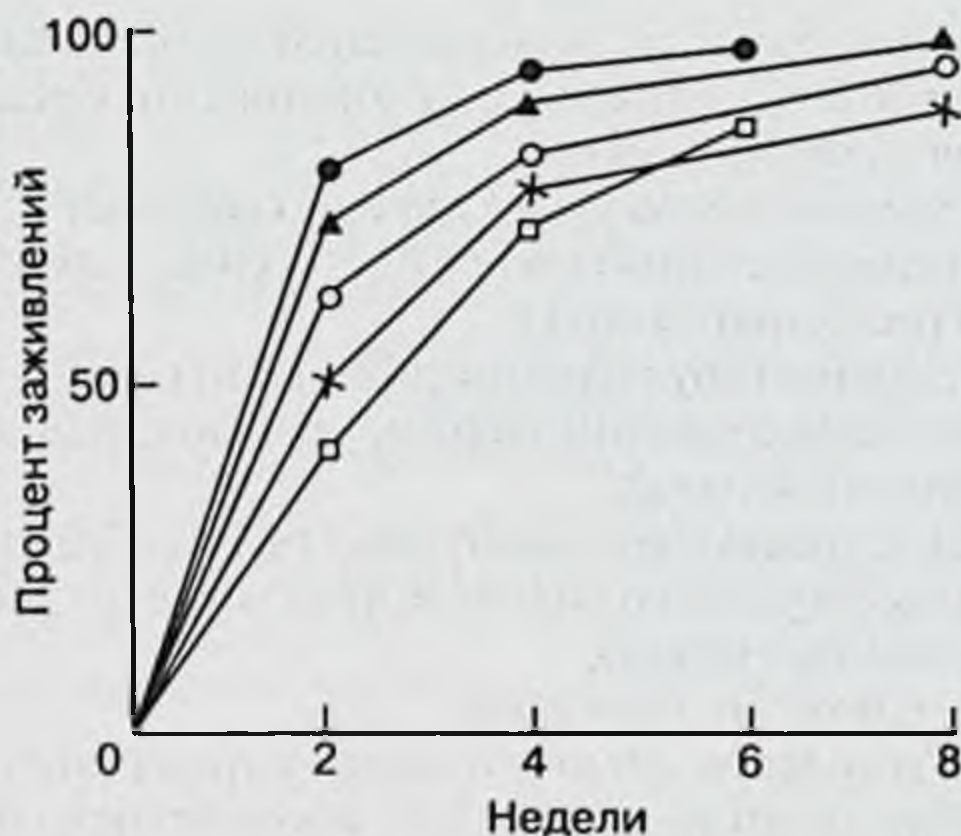


Рис. 3.8. Суммарные сравнительные данные о заживлении дуоденальных язв под влиянием разных доз омепразола, циметидина и ранитидина. (По: J.Gustavsson et al. (eds). The Stomach. Churchill, Livingstone, Edinburgh, London, N.Y., 1992. P. 252). Условные обозначения: ○ — омепразол (20 мг); ▲ — омепразол (30 мг); ● — омепразол (40 мг); □ — циметидин (800–1000 мг/24 ч); × — ранитидин (300 мг/24 ч)

снижения секреции ( $\text{pH} > 3,0$ ) и длительное сохранение достигнутого эффекта (более 18 ч). Эрадикация НР — центральный момент предотвращения рецидивов заболевания.

Есть мнения, что омепразол нельзя принимать слишком долго. В экспериментах на крысах было установлено, что сверхвысокие дозы омепразола (никогда не применявшиеся у больных) индуцируют у животных возникновение карциноидных опухолей. Хотя у людей таковых не описано, осторожность не кажется излишней. Что касается лансопризола, в литературе есть данные о длительном его назначении с профилактической целью (до 3 лет).

Курс лечения антисекреторными средствами занимает от 4–6 до 8 недель. С учетом возможности развития “синдрома рикошета” при лечении  $\text{H}_2$ -гистаминрецепторными блокаторами целесообразно отменять их постепенно, снижая дозу на протяжении 1,5–2 недель. J. Gustavsson и соавт. в обстоятельной коллективной монографии, посвященной болезням желудка (1992), выделили

группу “трудных” больных, не поддающихся 4–6-недельному лечению  $H_2$ -гистаминрецепторными блокаторами. Среди причин рефрактерности ими отмечены:

- 1) высокая максимальная желудочная секреция;
- 2) недостаточное лекарственное подавление желудочной секреции (особенно ночной);
- 3) определенные структурные особенности самой язвы (большие размеры, линейные формы, расположение вблизи пилорического канала);
- 4) принадлежность к мужскому полу (что особенно наглядно проявляется у лиц пожилого возраста с весьма длительным язвенным анамнезом);
- 5) курение, особенно злостное;
- 6) злоупотребление анальгетиками (авторы, по-видимому, подразумевали нестероидные противовоспалительные средства);
- 7) геликобактерная инфекция;
- 8) отсутствие желания и готовности лечиться.

Конечно, по прошествии 6 лет отдельные пункты этого перечня можно оценить по-новому, признавая, что самой трудной проблемой при язвенной болезни остается инфекция *Helicobacter pylori*, устранить которую не способен, к сожалению, ни один из антисекреторных препаратов. Другие причины “рефрактерности” нередко удавалось преодолеть либо увеличением дозы и длительности приема того же  $H_2$ -гистаминрецепторного блокатора, либо заменой его омепразолом (или аналогами).

Среди специфических причин “рефрактерности” отмечают синдром Золлингера-Эллисона, “непептические” язвы при болезни Крона, туберкулезные и злокачественные язвы (лимфома или рак желудка).

Сегодня на отечественном фармакологическом рынке из группы блокаторов протонной помпы пока представлен только омепразол, который выпускается швейцарской фирмой “Astra” под названием “Лосек” и индийской фирмой “Sun” — под названием “Зероцид”. При монотерапии больной принимает 20 мг омепразола 1 раз в день в течение 4–6 недель. Попытки изменить схему и перейти на 3-дневный прием препарата вместо 7-дневного (4 дня свободны, схема week-end) или проводить прерывистое лечение оказались неудачными: эффективность в обоих случаях существенно снижалась.

Завершая раздел, хочется еще раз подчеркнуть, что существует ограниченный круг показаний для курсового лечения антисекреторными средствами, которые отнюдь не должны использоваться лишь в качестве монотерапии. Самые активные представители этой группы с первых дней обострения необходимо включать в схемы антигеликобактерной терапии, а остальные использовать для "долечивания" пациентов с язвенной болезнью, чтобы достичь максимальной репарации слизистых гастродуоденальной области, что является залогом предотвращения развития рецидивов и осложнений. В случаях категорического отказа больного от антигеликобактерной терапии, либо при отсутствии у него материальных средств для ее проведения, либо несоблюдении им врачебных предписаний возникает необходимость в вынужденном назначении антисекреторной терапии. С современных позиций, вопрос о рекомендации назначения антисекреторных агентов с профилактической целью кажется сомнительным. Весомый противорецидивный эффект отсутствует, а затраты больного, с которыми нельзя не считаться, подчас весьма значительны. Так, весь лечебный комплекс, включающий H<sub>2</sub>-гистаминорецепторные блокаторы с поддерживающей терапией<sup>1</sup> и повторными эндоскопиями обходится в США в 12 тыс. долларов, в то время как антибактериальное лечение, рассчитанное на эрадикацию НР, — в 1–2 тыс. долларов. Комментарии в данном случае излишни.

### Антацидные препараты

Фармакологическое действие антацидов определяется их химическими и физическими свойствами. Антациды обычно подразделяют на 2 группы (в зависимости от того, какая часть молекулы является наиболее важной): *анионные* (натрия бикарбонат, кальция карбонат) и *катионные* (магния гидроксид и алюминия гидроксид). В клинике уже традиционно делят антациды на *вса-*

<sup>1</sup> Самая распространенная до недавнего времени поддерживающая терапия H<sub>2</sub>-блокаторами предусматривала прием 150 мг ранитидина 1 раз в день (перед сном), что позволяло снижать частоту рецидивов язвенной болезни в течение одного года после основного курса до 6–18 %, а в течение 5 лет — только до 20–28 %. Длительность такого профилактического лечения может достигать 8–10 лет (J. G. Pentson, K. G. Wormsley, 1992). В контрольных наблюдениях (пациенты без лечения) частота рецидивов, по данным большинства исследователей, составляла не менее 70 % уже в течение первого года наблюдения.

сывающиеся и невсасывающиеся. Первые лишь нейтрализуют соляную кислоту, а вторые, кроме того, еще и связывают и адсорбируют ее. К всасывающимся антацидам относятся натрия гидрокарбонат (сода), кальция карбонат (мел), магния карбонат и жженая магнезия. Действие их весьма непродолжительно.

В настоящее время предпочтение отдается невсасывающимся антацидам (альмагель, фосфалюгель, алюминия гидроокись, гелусил-лак, гастрал, маалокс), т. к. они обладают большей буферной (нейтрализующей) емкостью. Если продолжительность действия всасывающихся антацидов не превышает 20–30 мин, то у маалокса она достигает 2,5–3 ч (длительность действия определялась при приеме препарата после еды). Невсасывающиеся антациды выпускаются в жидком виде (все гели, маалокс) или в таблетированной форме (гастрал, гелусил-лак, маалокс). Таблетки предназначены для сосания, и их не следует разжевывать или сразу проглатывать. Принято считать, что сосательные таблетки обладают достаточно продолжительным и стойким ощелачивающим эффектом. Доказано, что именно невсасывающимся антацидам свойственна цитопротективная активность и минимальные проявления системного действия. Однако Е. И. Ткаченко (1997) полагает, что при длительном приеме невсасывающихся антацидов в больших дозах возможно развитие целого ряда побочных эффектов. Так, алюминийсодержащие антациды могут привести к энцефалопатии, дефициту фосфора, запорам; препараты магния — днарсее, остеомаляции, гипермагниемии с брадикардией (у больных с почечной недостаточностью). Автор обоснованно утверждает, что в связи с довольно большим числом побочных эффектов не рекомендуется применять эти препараты длительно в высоких дозировках. Необходимо также помнить и о том, что антациды способны влиять на биодоступность и фармакокинетику многих лекарственных средств.

О. Н. Мишушкин (1996) подразделяет невсасывающиеся антациды на 3 группы:

1-я — алюминиевая соль фосфорной кислоты (наиболее яркий представитель — фосфалюгель);

2-я — алюминиево-магниевые антациды (на отечественном рынке их представляют маалокс, альмагель, тальцид, магалфил, прогаб);

3-я — алюминиево-магниевые препараты с добавлением алгината (наиболее яркий представитель — топалкан).

Добавим, что 3-я группа, помимо язвенной болезни, весьма активно используется при различных клинических формах рефлюксной болезни.

Следует признать, что до недавних пор гастроэнтерологи весьма скептически относились к возможности применения антацидов при лечении язвенной болезни, указывая на их низкую эффективность, необходимость частого приема (нередко в высоких дозах), побочные проявления.

Отметим, что наши зарубежные коллеги при назначении любого вида лечения учитывают готовность и желание больного строго следовать их предписаниям. Врач должен быть абсолютно уверен в том, что пациент строго по схеме принимает *все* рекомендованные ему лекарства. В противном случае больного просто прекращают лечить. Этот фактор становится определяющим при проведении антигеликобактерной терапии, ибо схемы ее иногда настолько сложны, что малейшее отклонение или невыполнение врачебных рекомендаций резко снижает эффективность лечения.

В работах последнего времени антациды "реабилитированы" по многим позициям (А. А. Шептулин, 1996). Оказалось, что даже на фоне монотерапии современными антацидами в течение одного месяца частота заживления дуоденальных язв составила в среднем 73 %, причем оптимальный лечебный эффект проявлялся при использовании средних доз, с частотой приема более 4 раз в сутки. Необходимо обратить внимание и на факт обнаружения у антацидов нового механизма противоязвенного действия. Как выяснилось, они обладают способностью связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, стимулируя тем самым локальные репаративно-регенераторные процессы, клеточную пролиферацию и ангиогенез. Несомненным достоинством антацидов является и то, что гистологическая картина в формирующемся при их применении рубце на месте бывшей язвы более благоприятна, нежели таковая даже при лечении омепразолом.

Таким образом, сегодня антациды переживают свое второе рождение, которое подтверждается и некоторыми новыми фактами. Доказано, в частности, что для рубцевания язв не требуется высоких доз антацидов, ибо заметной связи между интенсивностью рубцевания язвы и кислотонейтрализующим эффектом нет.



Условно можно выделить 3 диапазона суточной кислотонейтрализующей активности антацидов:

- 1) низкая — до 200 мэкв/сут;
- 2) средняя — от 200 до 400 мэкв/сут;
- 3) высокая — выше 400 мэкв/сут.

Многочисленными мультицентровыми исследованиями установлено, во-первых, что даже суточная кислотонейтрализующая способность алюминий- и магнийсодержащего антацида в 100–200 мэкв достоверно обеспечивает более высокую частоту рубцевания язвы, чем плацебо. При увеличении же суточной кислотонейтрализующей активности до 200 мэкв частота рубцевания возрастает до 75 %. Дальнейшее повышение суточной кислотонейтрализующей способности — до 200–600 мэкв — обеспечивает лишь умеренный рост (до 10 %) заживлений, а последующее увеличение доз, напротив, сопровождается уменьшением частоты рубцевания. (Из табл. 3.20 отчетливо видно, что разные лекарственные формы маалокса, вне зависимости от частоты приема, способны обеспечить суточную кислотонейтрализующую активность любого диапазона и тем самым обусловить четкий лечебный эффект.)

Во-вторых, удалось доказать, что антацидные препараты, содержащие гидроокись алюминия и магния, обладают цитопротективными свойствами за счет усиления секреции простагландинов.

Выявлено, маалокс вызывает определенные морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке желудка, а именно: а) миграцию молодых клеток шеечной зоны в поверхностный слой; б) увеличение митотической активности; в) выраженное слизеотделение. К тому же антациды обладают способностью поддерживать эффективную микроциркуляцию в слизистых оболочках гастродуоденальной области, несмотря на продолжающееся действие повреждающих факторов.

Чрезвычайно ценно и то, что антациды значительно улучшают качество рубцевания язвы, проявляющееся прежде всего отсутствием эрозивных изменений в перипилорической зоне и самом рубце. Кроме того, в зоне рубцевания увеличивается толщина стенки желудка, уменьшается дилатация желез, нормализуется дифференциация железистых клеток, стимулируется развитие капиллярной сети в подслизистом слое. Зрелость клеток рубца несомненно служит залогом стойкости ремиссии. Все вышеизложенные факты указывают на реальную возможность ис-

Таблица 3.20

Сравнительная характеристика различных лекарственных форм препарата "Маалокс" (О. Н. Минушкин, 1996)

Кислото-нейтрализующая активность (мэкв) при назначении	суспензия			таб-летки	маалокс 70		
	5 мл 1 ч/л	10 мл 2 ч/л	15 мл 1с/л <sup>1</sup>	1 таб-летка	5 мл 1 ч/л	10 мл 2 ч/л <sup>1</sup>	15 мл 1с/л
4 раза в сутки	54	108	162	72	140	280	420
6 раз в сутки	81	162	243	108	210	420	630
8 раз в сутки	108	216	324	144	280	560	840

<sup>1</sup> Или один пакет.

Сокращения: ч/л — чайная ложка, с/л — столовая ложка.

пользования антацидов для "долечивания" пациентов с обострением язвенной болезни, прошедших курс антигеликобактерной терапии.

Таким образом, на сегодняшний день антациды из препаратов, химически подавляющих кислотно-пептический фактор, превратились в агенты ограничено патогенетического действия, которым присущи: 1) снижение активности "агрессивных" факторов (связывание соляной кислоты, адсорбция пепсина, лизолецитина и желчных кислот); 2) усиление защитных возможностей слизистых оболочек гастродуоденальной зоны (цитопротективное действие, качественное улучшение процесса рубцевания язв).

По мнению О. Н. Минушкина (1996), с помощью маалокса можно проводить монотерапию язвенной болезни и достигать рубцевания в 72–86 % случаев. При этом обязательным условием является неосложненное течение язвы и ее размер, не превышающий 1,2 см в диаметре, что встречается не так уж часто.

Язвенная болезнь тяжелого течения, с частыми рецидивами или размерами язв, превышающими 1,62 см, требует сочетанной терапии с H<sub>2</sub>-рецепторными блокаторами, которые допустимо использовать в меньших дозах. Современные антациды, по мнению многих гастроэнтерологов, можно смело включить в группу базисных противоязвенных средств. Необходимо, однако, отметить,

что антациды, содержащие гидроокись алюминия и магния, нельзя прописывать с профилактической целью и длительными курсами, ибо, как указывалось выше, существует риск развития нарушений эвакуаторной функции ЖКТ (запоры) и (реже) энцефалопатии.

Антациды целесообразно назначать при ранних болях — через 30 мин–1 ч после еды, а при поздних — через 2–2,5 ч после еды и дополнительно — перед сном. Если же ритм болей не отличается определенностью, антациды следует принимать через 1 ч после еды 3 раза в день и перед сном. Рекомендуемые дозы и частота приема для разных лекарственных форм неодинаковы.

Вероятно, время покажет значение и место антацидов в лечении язвенной болезни. Не исключено, что именно антациды станут препаратами выбора для лечения больных в фазе ремиссии, формирования рубца, репарации, а также при высоком уровне эрадикации НР и после успешной антигеликобактерной терапии. Для этого необходимы сравнительные мультицентровые контролируемые исследования.

## Глава 4

# Лечение гастропротективными средствами

В рамках традиционной трактовки язвообразования как следствия дисбаланса агрессивных и защитных факторов в гастродуоденальной зоне есть основание выделить 2 пути лекарственной коррекции: 1) подавление агрессивных факторов ульцерогенеза; 2) активация защитных свойств гастродуоденальной слизистой. Возможности первого направления лекарственной регуляции рассмотрены в главе 3 (раздел “Фармакологические основы применения антисекреторных средств”) и будут обсуждаться в главе 5 (“Фармакотерапия, ориентированная на эрадикацию *Helicobacter pylori*”). В настоящей главе описаны лекарственные средства, основным направлением действия которых считают увеличение толерантности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к агрессивным факторам ульцерогенеза.

## Фармакологические основы гастропротекции

Вопрос о классификации веществ, усиливающих защитные механизмы (факторы резистентности) гастродуоденальной слизистой, остается еще предметом дискуссии. В конце 60-х гг. был предложен термин “цитопротекция” для обозначения способности простагландинов в сравнительно небольших (ниже антисекреторных) дозах предотвращать образование острых геморрагических эрозий и язв желудка у животных, вызванных химическими (концентрированные растворы этанола, кислоты, щелочи) или термическими воздействиями. Однако, как показали специальные

исследования, в этих случаях предупреждалось скорее появление глубоких некрозов (а не гибель поверхностных клеточных слоев), сохранялись камбиальные клеточные элементы шейки желудочных желез, необходимые для восстановления ткани, а также не нарушалась микроциркуляция слизистой. Таким образом, справедливее, видимо, вести речь не столько о цитопротекции, сколько о гисто- или органопротекции, т. к. главным терапевтическим или профилактическим результатом явилось сохранение морфофункциональной целостности органа, его гистологической архитектуры и функции ткани.

Строго говоря, к "гастропротективным" правильнее относить те лекарственные препараты, которые повышают резистентность слизистой гастродуоденальной зоны к действию агрессивных факторов, не влияя на ульцерогенный потенциал последних. В таком толковании вещества, снижающие концентрацию ионов  $H^+$  в желудочном содержимом или его пептическую активность, нельзя относить к гастропротективным средствам в собственном смысле слова, хотя клинически они способны защищать слизистую от повреждающего действия, например, нестероидных противовоспалительных средств. Теоретически лекарственная гастропротекция может быть достигнута: 1) путем активации естественных защитных механизмов резистентности или 2) за счет создания искусственного дополнительного защитного барьера в области эрозии или изъязвления. Разделение на 2 указанные группы по механизму действия, т. е. на препараты, усиливающие защитные свойства слизистой, и препараты, непосредственно защищающие слизистую оболочку, соответствует традиционной классификации гастропротекторов.

Каждому гастропротективному средству присуща своя фармакокинетика и фармакодинамика, тем не менее в обобщенной форме можно представить следующие принципиальные механизмы гастропротекции:

1. Повышение устойчивости клеток гастродуоденальной слизистой к неблагоприятным воздействиям (истинная цито/гистопротекция).
2. Усиление секреции защитной слизи, а также изменение ее качественных свойств, повышающие сопротивляемость кислотно-пептической агрессии.
3. Усиление щелочной секреции (бикарбонат).
4. Защита микроциркуляции слизистой оболочки (вазопротекция).

5. Усиление процессов клеточной миграции и деления.
6. Механическая защита дефектов слизистой оболочки.

Поскольку безусловной фармакодинамической границы между двумя группами (“антиагрессивными” и “протективными”) противоязвенных средств не существует, ряд лекарственных препаратов (ингибиторы протонной помпы, алюминийсодержащие антациды, простагландины, препараты коллоидного висмута) влияет как на агрессивные (кислотно-пептический и микробный) факторы ulcerогенеза, так и на резистентность слизистой оболочки. (На рис. 4.1 дан схематически обобщенный профиль фармакотерапевтического действия препаратов, для большинства из которых те или иные из вышеперечисленных механизмов являются ведущими, что и позволяет отнести их к определенной фармакологической группе.)



Рис. 4.1. Фармакодинамический профиль противоязвенных средств

## Препараты коллоидного висмута

Среди препаратов, содержащих органические и неорганические соединения висмута, имеются средства (основной нитрат висмута, дерматол, ксероформ), которые традиционно используются в практике как вяжущие, адсорбирующие, антисептические и подсушивающие. У более новых органических соединений (особенно субсалицилата, субцитрата висмута) обнаружен ряд важных свойств, которые стали основой их успешного использования в противоязвенной терапии, в частности коллоидные и "пленкообразующие" свойства при взаимодействии их с протеинами пораженной слизистой, а также способность стимулировать естественные защитные функции слизистой и противостоять *Helicobacter pylori*. (Сравнительную характеристику препаратов коллоидного висмута см. в табл. 4.1.)

Основной нитрат висмута много лет применяется при гастродуоденальных язвах, обычно в комбинированных препаратах (викалин, викаир). Однако более специфический противоязвенный эффект в настоящее время приписывают коллоидным препаратам висмута.

Коллоидные соединения висмута (КСВ) и их препараты (торговые названия см. в табл. 4.1) представляют собой комплексные соли висмута с цитратом, салициловой или галловой кислотами. Субцитрат висмута растворим в воде, но образует осадок (висмута оксихлорид и цитрат) при рН менее 5. Оптимальное значение рН для образования преципитата в желудочном соке — 3,5.

В фармакодинамике КСВ играют роль следующие основные механизмы действия:

1. КСВ образуют в кислой среде с протеинами слизистого содержимого желудка гликопротеин-висмутовый комплекс. Главная особенность этого комплекса состоит в том, что он лишь в незначительных количествах оседает на нормальной слизистой, концентрируясь преимущественно в области эрозированных и изъязвленных участков. В результате образуется своеобразный защитный барьер, препятствующий обратной диффузии  $H^+$  и способствующий быстрейшему заживлению. Этим свойством в наибольшей степени обладают именно КСВ (субцитрат, а также субсалицилат, субгаллат).

КСВ сравнительно слабо влияют на агрессивные факторы ulcerogenesis. Так, базальная и стимулированная кислотная продук-

Таблица 4.1

Фармакодинамические свойства препаратов висмута

Эффект	Висмута субнитрат (основной нитрат висмута)	Трибром-фенолят висмута основной (ксеро-форм)	Висмута субгаллат (дерматол)	Висмута субсалицилат (десмол)	Висмута субцитрат (висмута трикалия дицитрат, коллоидный висмут, де-нол, вентрисол, трибимол, бизмат, биснол)
Адсорбирующий	+	+	+	+	+
Вяжущий	+	+	+	±	±
Антисептический	+	+	+	±	±
Антигеликобактерный	±		+	+	++
Пленкообразующий			±	+	++
Антидиарейный				+	
Усиление слизисто-бикарбонатной секреции				+	+
Усиление синтеза простагландинов				+	+

Примечание. Висмута субнитрат входит в состав комплексных препаратов викалин, викаир, а также в сочетании с субгаллатом висмута — в бисмофальк.



ция существенно не изменяются, практически не отмечается взаимодействие с желчными солями, а вот пептическая активность сока снижается в среднем на 20–30 %.

2. КСВ обладают собственным гастропротективным действием, выявляемым в эксперименте, например способностью предупреждать повреждения слизистой, вызываемые химическими раздражителями (этанол, уксусная кислота и т. д.). По-видимому, данный эффект зависит от простагландинового механизма, поскольку блокада синтеза этих аутокоидов устраняет защитный эффект КСВ. Выявлено, что под влиянием КСВ усиливается локальный синтез простагландина  $E_2$  (в среднем на 50 %) в слизистой антрального отдела и двенадцатиперстной кишке, повышается сопряженная с действием простагландинов щелочная секреция. Отмечается, что морфологически слизистая после заживления язвенного дефекта при терапии КСВ ближе к нормальной микроструктуре, чем при лечении другими средствами.

3. КСВ способны оказывать бактерицидное действие на *Helicobacter pylori*, которая рассматривается как важный патогенетический фактор язвообразования.

*H. pylori* — грамотрицательная спиралевидная бактерия, обитающая в эпителии и слизистом слое желудка. Микроорганизм обладает высокой уреазной активностью, которая позволяет ему функционировать в кислой среде, а также обеспечивает способность повреждать межклеточные эпителиальные контакты. Считают, что антральный гастрит (тип В) ассоциирован с *H. pylori*. При дуоденальных язвах в связи с ацидификацией среды происходит метаплазия желудочного эпителия с инфицированием *H. pylori* и последующим дуоденитом. Таким образом, возбудитель играет роль пермиссивного (пускового) фактора ульцерогенеза.

Есть данные, что под влиянием КСВ уже в течение 30–90 мин наблюдается исчезновение *H. pylori* на препаратах слизистой оболочки желудка. На фоне действия КСВ происходит вакуолизация, фрагментирование клеточной стенки возбудителя, конденсация клеточного содержимого, нарушается способность бактерии связываться с эпителием. После 3-недельного курса КСВ-терапии слизистая освобождается от *H. pylori*, однако монотерапия не приводит к длительному следовому эффекту: после отмены препарата происходит быстрая реколонизация. По этой причине более рациональным считается сочетание препаратов висмута с химиотерапевтическими средствами, в частности антибиотиками (ампи-

циллин, эритромицин), производными нитрофурана и метронидазолом. Эффективная и стойкая деколонизация *H. pylori* приводит к 3–5-кратному уменьшению частоты рецидивов при годовом сроке наблюдения. (Более подробно этот аспект фармакодинамики будет обсуждаться в гл. 5.)

Особенность фармакокинетики препаратов КСВ — их низкая биодоступность. При курсовом лечении стационарная концентрация в плазме достигается примерно через 1 месяц и не превышает 50 мкг/л (при стандартных дозировках она обычно составляет 5–8 мкг/л). При этом в желудочном соке концентрация достигает 100 мкг/л. Всосавшаяся часть вещества концентрируется в основном в почках. С мочой выводится всосавшаяся фракция КСВ. Стационарная концентрация в моче устанавливается в среднем через 2 недели курсового лечения и колеблется в широком диапазоне (17–170 мкг/л). Невсосавшаяся часть КСВ выводится с калом в форме сульфида. Препарат выделяется из организма довольно медленно (период полувыведения висмута при интоксикациях составляет 4–5 суток). Считают, что требуется приблизительно 8 недель после завершения курса терапии КСВ для полного его удаления из организма. Следовательно, повторный курс нельзя начинать ранее указанного срока.

Основные показания к применению КСВ — гастродуоденальные язвы, а также хронический антральный гастрит и неязвенные диспепсии, в патогенезе которых, как полагают, играет важную роль колонизация *H. pylori*. Субсалицилат висмута рекомендуют и как эффективное антидиарейное средство.

КСВ выпускаются в виде таблеток (для разжевывания или покрытых оболочкой), растворов, гелей и суспензий. Поскольку для проявления специфического фармакологического действия препаратов КСВ требуется кислая среда в желудке, необходим определенный временной режим их приема. Кроме того, следует учесть, что в течение 30 мин до и после приема КСВ нельзя принимать антацидные средства или молоко. Рекомендуют следующие варианты приема суточной (480 мг) дозы препаратов (на примере субцитрата висмута): 1) 3 раза по 120 мг за 30 мин до еды и 1 раз (таблетка 120 мг) через 2 ч после ужина или на ночь; 2) 2 раза в день по 240 мг за 30 мин до завтрака и до ужина или через 2 ч после еды.

Препараты КСВ хорошо переносятся, т. к. обладают преимущественно местным действием. Из-за образования в кишечнике

сульфида висмута стул может темнеть; может потемнеть и язык. Изредка отмечаются головная боль, головокружение, диарея. Резорбтивные эффекты висмута возможны при длительном лечении в высоких дозах. Описаны характерные висмутовые энцефалопатии (пороговая токсическая концентрация в плазме — 100 мкг/л). При почечной недостаточности риск нежелательных побочных эффектов возрастает. Не исключены и лекарственные взаимодействия. Так, при одновременном приеме с тетрациклином, препаратами железа и кальция КСВ способны ухудшить их всасывание. Существует вероятность хелатообразования и с антацидами. Субсалицилат висмута с осторожностью назначают больным, получающим антикоагулянты, противоподагрические средства и пероральные антидиабетические препараты.

### Сукральфат и другие гастропротекторы

Основанием для создания данной группы противоязвенных средств послужили наблюдения, в результате которых установлено, что сульфатированные полисахариды подавляют зависимость от пепсина протеолиз. Поиск в этом направлении, как предполагали, должен был помочь найти новый класс гастропротективных веществ. В процессе поиска решающее значение отводили не столько массе полисахарида, сколько степени его сульфатирования. Было выявлено, что октасульфат сахарозы подавляет пептический гидролиз, а при взаимодействии с гидроокисью алюминия образует вязкое нерастворимое в воде вещество (названное впоследствии сукральфатом).

Сукральфат (андапсин, карафат, венгер, антепсин, улькогант, алсукрал, анкрустал, сукрабест, сукрас, сукрат, сукрафил) — комплексный алюминийсодержащий сульфатированный дисахарид, имеющий определенное химическое сходство с гепарином, но

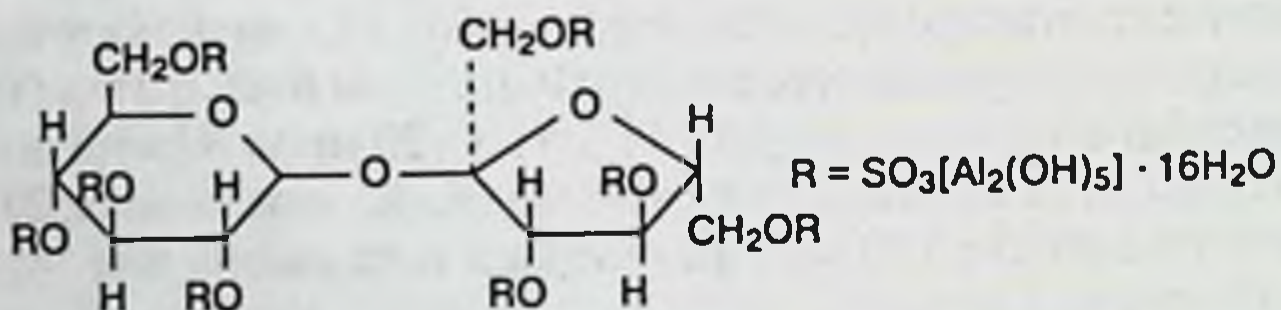


Рис. 4.2. Химическая структура сукральфата

лишенный антикоагулянтных свойств. Он состоит из октасульфата сахарозы, и его первичная структура может быть представлена как  $C_{12}H_{20}O_{11} [SO_3^- Al_2(OH)_5^+] \cdot nH_2O$ .

Биодоступность сукральфата чрезвычайно низка (до 2%), при приеме внутрь препарат практически не всасывается. В кислой среде желудка (при pH ниже 4) сукральфат полимеризуется. Пастообразный полимер обладает очень высокой вязкостью. При его реакции с кислотой постепенно расходуется гидроксид алюминия, до тех пор пока остатки октасульфата сахарозы полностью не освобождаются от  $Al^{3+}$ . Несмотря на то что в двенадцатиперстной кишке pH выше 4, вязкостные и смягчительные свойства геля сохраняются.

Образующийся полианион с множеством свободных отрицательных зарядов способен формировать прочные связи с положительно заряженными радикалами белков слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. опыты с ауторадиографией меченого сукральфата показали, что он активно связывается с белками эрозированных и изъязвленных поверхностей, причем область язвенного кратера содержит в 5–7 раз более высокие концентрации, чем участки здоровой слизистой. Следовательно, сукральфат имеет более высокое сродство к протенинам некротизированных участков и белкового экссудата на дне эрозий и язв, что способствует образованию защитного (барьерного) слоя, препятствующего повреждающему действию кислоты, пепсина и солей желчных кислот. Защитный слой относительно стабилен и сохраняется в желудке до 8 ч, а в двенадцатиперстной кишке — около 4 ч. В эксперименте пленка "альбумин-сукральфат" эффективно уменьшает диффузию ионов  $H^+$ .

Сукральфат не обладает отчетливым антацидным действием, но в терапевтических дозах в среднем на 30% тормозит пептическую активность желудочного сока. В эксперименте *in vitro* сукральфат способен адсорбировать желчные соли, пепсин. При приеме сукральфата возможно повышение синтеза простагландинов, а также эпителиального фактора роста в слизистой желудка.

Таким образом, главным элементом фармакодинамики сукральфата является способность формировать защитный барьер, препятствующий действию агрессивных факторов среды. К вспомогательным эффектам относятся адсорбция солей желчных кислот, снижение пептической активности желудочного содержимого, активация простагландиновой системы.

Сукральфат (таблетки по 0,5–1 г) широко применяют при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. Нельзя исключить наличие терапевтического эффекта препарата при рефлюксном эзофагите. Сукральфат назначают курсами по 4–8 недель. Препарат рекомендуется принимать 4 раза в день по 1 г “на пустой желудок” (примерно за 30 мин до еды) и на ночь. При необходимости препарат может сочетаться с антацидными средствами, однако, учитывая, что HCl активирует сукральфат, антациды нельзя назначать в течение 30–60 минут до и после его приема. Препарат выпускается в виде таблеток и гранул для приема внутрь, гранул для приготовления раствора, принимаемого внутрь, а также в виде геля и суспензии.

Сукральфат способен снижать биодоступность тетрациклина, дифенина, дигитоксина, циметидина, поэтому при совместном назначении с вышеуказанными препаратами необходимо соблюдать не менее чем 2-часовой интервал.

Сукральфат хорошо переносится больными. Побочные эффекты редки (2–5 %) и проявляются нарушениями стула (чаще обстипация), сухостью во рту. Иногда отмечают дискомфорт в эпигастриальной области, тошнота, зуд, покраснение кожи. Препарат не рекомендуется назначать при беременности, нарушении функции почек, а также детям до 4 лет. Замечено, что у больных с хронической почечной недостаточностью концентрация алюминия в крови при курсовом приеме сукральфата возрастает. При длительном приеме препарата в высоких дозах может происходить уменьшение концентрации фосфатов в плазме (этот нежелательный эффект характерен для препаратов, содержащих гидроксид алюминия).

В 60–70-х гг. весьма активно пропагандировались препараты, способствовавшие слизиобразованию в желудке. Компонентом большинства из них являлся солодковый (лакричный) корень.

Солодка, или лакрица, — многолетнее травянистое растение. В ее корнях и корневище содержится ряд органических веществ, среди которых особо выделяют ликурацид, глицирризиновую кислоту (тритерпеновый гликозид, обладающий противовоспалительным действием), флавоновые гликозиды, ликвиритон, ликвиритозид (имеющие спазмолитический эффект), эфирное масло, слизистые и другие вещества. Препараты из солодкового корня (сироп, экстракты) применяют как отхаркивающие, смягчающие, противовоспалительные, противоаллергические средства.

В начале 60-х гг. на основе глицирризиновой кислоты синтезирован пентациклический тритерпен, получивший коммерческое название *карбеноксолон* (биогастрон, таблетки по 50 мг). Он активно (до 80 %) всасывается в желудке. В плазме до 99 % препарата связывается с белками. В печени образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения карбеноксолона из плазмы — около 16 ч, причем по мере старения человека он увеличивается. Для более выраженного действия в области двенадцатиперстной кишки была создана капсульная лекарственная форма (дуогастрон), которая задерживается в пилорической зоне и высвобождает карбеноксолон, попадающий преимущественно в двенадцатиперстную кишку.

В основе механизма действия карбеноксолона, как полагают, лежит изменение количества и качества слизистого слоя, что приводит к повышению устойчивости к кислотно-пептической агрессии и снижает обратную диффузию  $H^+$ . Эффект препарата опосредован ядерными гистонами мукоцитов; выявлено увеличение захвата глюкозамина (сниженное при гастрите и язвообразовании), повышение синтеза гликопротеинов. Увеличивается вязкость слизи, возрастает (примерно в 2 раза) срок жизни мукоцитов, существенно увеличивается содержание мукоида в слизи, утолщается защитный слой.

Имеются также данные о карбеноксолоне как ингибиторе ферментов, ответственных за инактивацию простагландинов, т. е. отчасти действие препарата может быть опосредовано эндогенными эйкозаноидами. Кроме того, есть сведения, что карбеноксолон способен подавлять активацию пепсиногена и улучшать микроциркуляцию слизистой.

Карбеноксолон назначают обычно курсами, причем в 1-ю неделю рекомендуют суточную дозу 300 мг (в 3 приема), а в последующие 4–5 недель ее уменьшают до 150 мг. Препарат в большей степени эффективен при язвах желудка, в т. ч. при резистентных формах.

Карбеноксолон имеет не только структурное, но и фармакодинамическое сходство с альдостероном. У значительной части больных (от 10 до 40–50 %), получающих данный препарат, наблюдаются побочные эффекты минералокортикоидного типа (отеки, задержка натрия, повышение АД, мышечная слабость, гипокалиемия). Спиринолактон уменьшает этот эффект, впрочем как и терапевтический. Тиазидные диуретики способны предупредить задержку натрия при сохранении противоязвенного действия кар-

беноксолона. В силу рассмотренных нежелательных эффектов карбеноксолона предпочтительно назначать больным молодого и среднего возраста при отсутствии у них сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. В настоящее время в связи с появлением более эффективных и безопасных гастропротективных средств карбеноксолона применяют редко. Однако в форме геля (биорал) препарат достаточно широко используется в стоматологии для лечения стоматита. Сироп солодкового корня (1–2 чайные ложки на стакан воды) назначают как вспомогательное средство при неосложненной язвенной болезни, а также при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и аллергических кожных заболеваниях.

Определенный терапевтический эффект без сопутствующего минералокортикоидного действия при гастродуоденальных язвах свойствен деглицирризинированным препаратам из солодки, у которых сохранен противовоспалительный и спазмолитический эффект. Комплексный препарат Caved-S содержит, помимо компонентов лакричного корня, антациды (сода, карбонат магния, гидроокись алюминия), основной нитрат висмута и действующие начала коры крушины (послабляющий эффект). Caved-S принимают по 2 таблетки 3 раза в день, при необходимости — 6 раз в день. (Таблетки необходимо разжевать и запить водой.)

Препарат *ликвиритон* (таблетки по 0,1 г) содержит флавоноиды и гликозиды, но в его состав не входит глицирризиновая кислота. При гастродуоденальных язвах отмечают его противовоспалительный, спазмолитический и противокислотный эффект, способность снижать проницаемость капилляров. Ликвиритон назначают курсами по 0,3–0,8 г/сут в 3–4 приема в течение 1–2 месяцев в качестве лечебного и профилактического средства. На основе корня солодки изготавливают также флакарбин (гранулы во флаконах по 35 и 100 г). Действующие ингредиенты препарата — ликуразид (противовоспалительный и спазмолитический эффект), пектин с карбоксиметилцеллюлозой (послабляющее действие) и кверцетин. Последний, будучи флавоноидом с Р-витаминной активностью, повышает стабильность капиллярной стенки. Флакарбин назначают по 0,5 чайной ложки перед едой 3 раза в день в течение одного месяца и более.

Монозамещенная соль глицирризиновой кислоты — основа препарата *глицирэм* (таблетки по 0,05 г). Препарат обладает противовоспалительным действием и способностью стимулировать

кору надпочечников. Противоязвенная активность глицирама остается предметом дискуссий.

Способность стимулировать слизеобразование в желудке приписывают также препарату *гефарнил* (гефарнат), который получают из сока белокочанной капусты (таблетки и ампулы по 0,05 г). Гефарнил увеличивает содержание маркерных гликопротеинов в желудочной слизи. При курсовом назначении (внутримышечно 1 раз в сутки или 3–4 таблетки в день) в течение одного месяца с последующим поддерживающим приемом по 2 таблетки в течение нескольких недель препарат оказывает положительное терапевтическое действие при язвенных заболеваниях гастродуоденальной области.

## Простагландины

Простагландины были открыты в 30-х гг. как вещества, содержащиеся в семенной жидкости и обладающие выраженной способностью вызывать сокращение гладкой мускулатуры матки. Название "простагландины" было предложено Эйлером для обозначения активного действующего начала, происходящего предположительно из предстательной железы.

Простагландины представляют собой ряд эндогенных ненасыщенных карбоксикислот, содержащих по 20 атомов углерода и имеющих циклопентановое кольцо (рис. 4.3). Вещества такого типа, образующиеся из содержащих 20 атомов углерода полиненасыщенных жирных кислот (например арахидоновой кислоты), обозначаются термином "эйкозаноиды" (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены). По структуре простагландины схожи с простаноевой кислотой (рис. 4.3), и их относят к аутокоидам (аутокоиды — вещества, содержащиеся в тканях, обладающие высокой фармакологической активностью, но не выполняющие функцию нейромедиаторов или "классических" гормонов в данной ткани "местные гормоны"). К аутокоидам относят также кинины, гистамин, пуриновые нуклеотиды, имеющие широкий спектр фармакологической активности. Синтез этих соединений происходит во многих тканях в ответ на разнообразные стимулы.

Простагландины — производные эссенциальных жирных кислот, входящих в состав клеточных мембран. У млекопитающих основной их предшественник — арахидоновая кислота, которая высвобождается из мембран под влиянием фосфолипазы  $A_2$  в ответ на различные механические и химические стимулы. При учас-



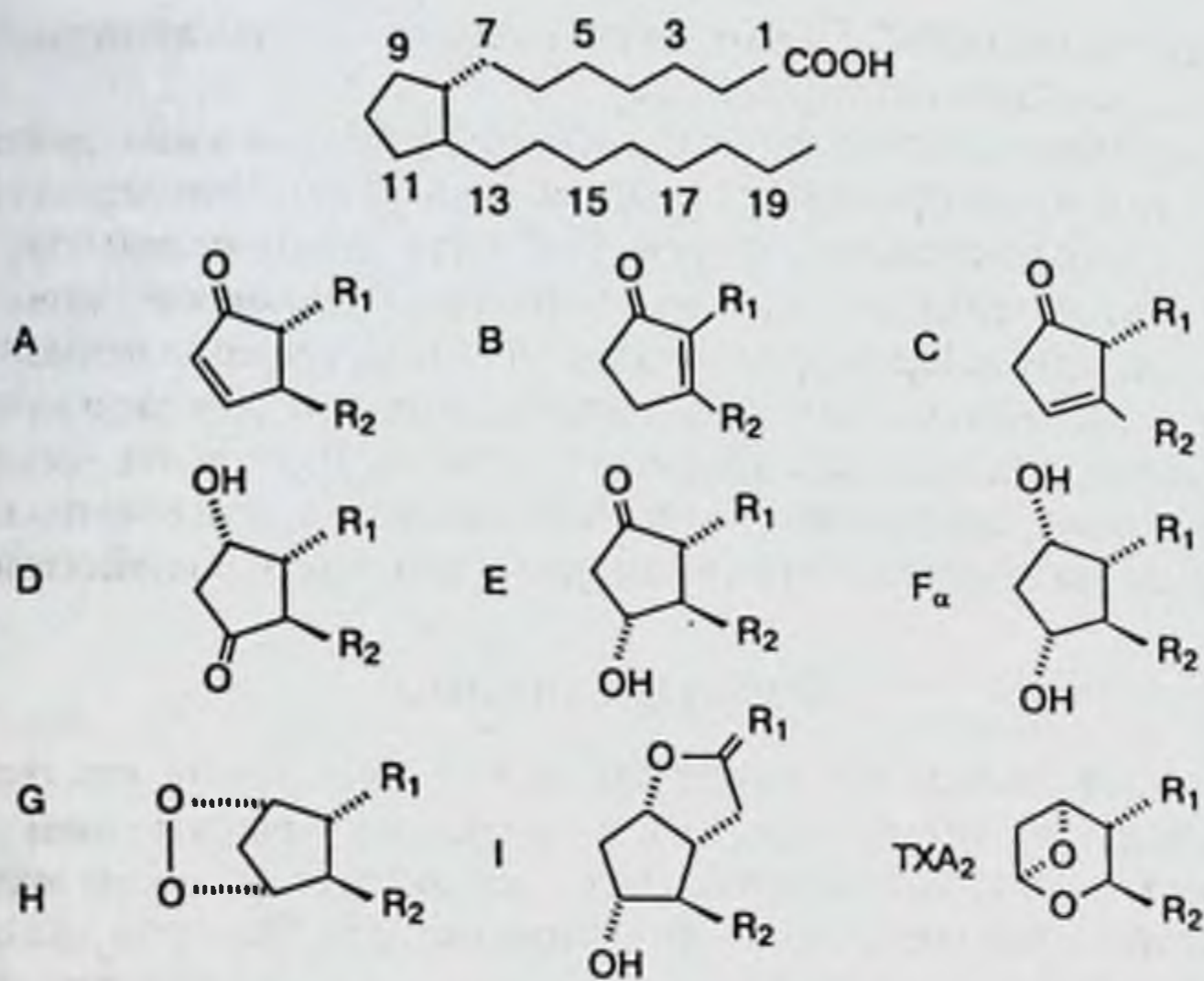


Рис. 4.3. Принципиальная химическая структура простагландинов

тии комплекса микросомальных ферментов (первый из них — циклооксигеназа) жирные кислоты трансформируются в первичные простагландины через эндоперекисные формы G<sub>2</sub> и H<sub>2</sub> (рис. 4.4).

В номенклатуре простагландинов принято тип кольца обозначать буквами (A–F), цифрой указывают количество двойных связей в боковых цепочках, а “альфа” или “бета” определены конфигурацией гидроксильных групп в положении 9 у простагландинов серии F (естественные). Из эндоперекисей образуются также простагландин I<sub>1</sub> (простациклин) и тромбоксан A (ТХА).

Простагландины имеют широкий спектр физиологической активности. Простагландин G<sub>2</sub> обладает мощным бронходилатирующим действием, вызывает вазодилатацию и хемотаксис. Он является основным простагландином, высвобождаемым тучными клетками легочной ткани. Тромбоксан и простациклин оказывают противоположное действие на тонус сосудов и агрегацию тромбоцитов. Липооксигеназный путь биопреобразования арахидоновой кислоты ведет к образованию лейкотриенов, играющих ключевую роль в генезе анафилактических и других реакций.

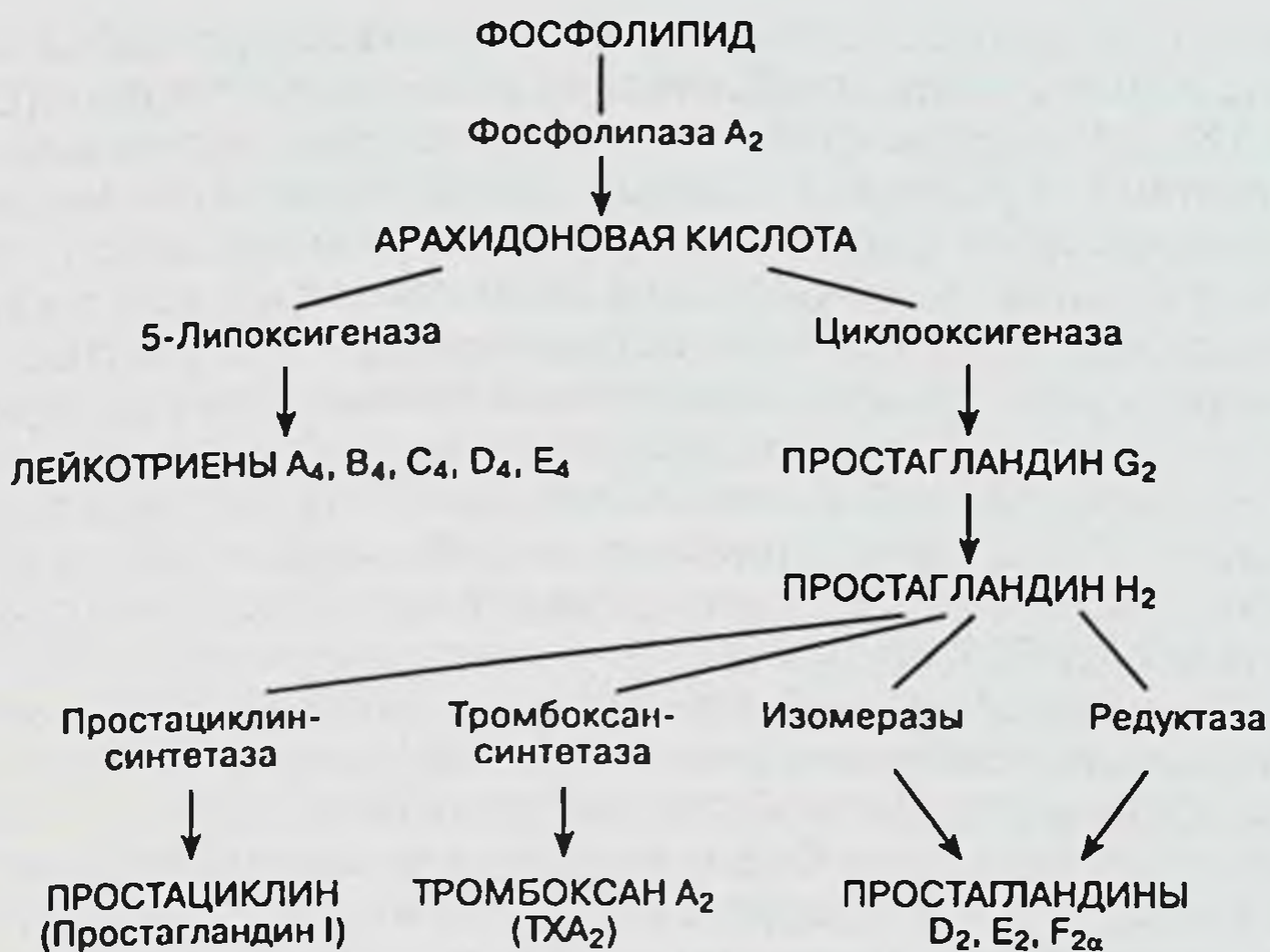


Рис. 4.4. Каскад арахидоновой кислоты

На функцию желудка простагландины влияют двояко: уменьшают секрецию и оказывают собственно протективное (цито/гистопротективное) действие. Простагландины G, A и I<sub>2</sub> ингибируют секрецию, стимулированную пищей, гистамином, гастрином. Уменьшаются объем секреции, кислотность и пептическая активность секрета. Активируется секреция желудка и тонкого кишечника. Усиливается поток воды и электролитов в просвет кишечника, что может вести к сопутствующей “водной” диарее. Последний эффект не свойствен простагландину I<sub>2</sub>.

Антисекреторный эффект простагландинов связывают с их прямым влиянием на секреторные клеточные элементы желудка (рис. 3.2), проявляющимся в уменьшении ночной секреции, кислотной продукции, стимулированной пищей, кофеином, пентагастрином и гистамином. В настоящее время идентифицированы специфические простагландиновые рецепторы на мембранах париетальных клеток.

Гастропротективный эффект в эксперименте (“острая” цитопротекция) проявляется способностью простагландинов предуп-

реждать некроз слизистой при воздействии на нее противовоспалительными средствами, абсолютным этанолом, растворами HCl или NaOH, гипертоническим солевым раствором, таурохолатом. Защитный эффект простагландинов зависит от дозы и более выражен при приеме препаратов внутрь, чем при инъекции. Он развивается очень быстро (в течение 1 мин при введении внутрь) и продолжается до 2 ч. У человека простагландин E<sub>2</sub> в субантисекреторных дозах предотвращает скрытые кровотечения после приема аспирина, индометацина, предупреждает эксфолиацию слизистой, вызванную 40 % этанолом. Отмечают, что синтез простагландина E<sub>2</sub> в культуре клеток антральной и фундальной частей слизистой оболочки больных с дуоденальными язвами составляет примерно 50 % от нормального уровня.

В опытах на животных удается выявить дозовую зависимость антисекреторного и цитопротективного эффектов простагландинов. Защитный эффект наблюдался при дозах меньших, чем блокировавших секрецию. Однако у человека различия величины этих доз меньше. Простагландины оказывают отчетливое защитное действие, в частности при приеме аспирина (оценка по геморрагическим реакциям в форме выхода эритроцитов в желудочное содержимое или по проницаемости сосудов для красителей).

Наиболее важный феномен, отражающий защитные свойства простагландинов, — способность сохранять микрососуды слизистой (вазопротекция) при агрессивном воздействии на них. Защитное действие простагландинов обуславливают следующие факторы:

1. Изменение функции и состава клеточных мембран эндотелия желудка, уменьшение сосудистой проницаемости, что позволяет сохранить в достаточной степени кровоток в органе и обеспечить его функцию и репаративные процессы.
2. Стабилизация слизистого барьера, особенно при хроническом воздействии повреждающих факторов. Выявлено, что простагландины усиливают секрецию слизи, что сопровождается увеличением содержания в желудочном соке таких маркеров, как гексозамины, ацетилнейраминовая кислота. Через 5 мин после введения простагландина E<sub>2</sub> в дозе, не влияющей на секрецию HCl, слой слизи становится в 2–3 раза толще. Этот гель защищает слизистую оболочку от агрессивных химических воздействий и увеличивает градиент ионов H<sup>+</sup>.

3. Стимуляция секреции бикарбоната за счет активации желудочного натриевого насоса, что способствует нейтрализации ионов  $H^+$  и предупреждает их обратную диффузию (последние 2 эффекта указаны на рис. 3.2).
4. Улучшение кровотока в системе сосудов слизистой оболочки желудка и повышение эффективности микроциркуляции.

Как известно, слизистая желудка продуцирует собственные простагландины, особенно типы  $E_2$  и  $I_2$ . Эти аутокоиды ингибируют секрецию  $HCl$  и повышают секрецию слизи. Ирританты, в больших дозах вызывающие некроз слизистой, в малых дозах усиливают адаптивную цитопротекцию за счет простагландинов. Установлено, что ирританты сами способны предупредить собственное некротизирующее действие при введении за 15 мин, причем этот эффект устраняется индометацином — ингибитором циклооксигеназы. Вероятно, простагландиновая цитопротекция является физиологическим ответом на воздействия потенциально повреждающих веществ и физических факторов. Такие раздражающие агенты, как алкоголь, пищевые пряности,  $HCl$ , пепсин, при аппликации на кожу вызывают воспаление, тогда как желудок относительно устойчив к их воздействию. Уникальная резистентность слизистой желудка может быть обусловлена постоянной продукцией гастропротективных простагландинов. Важно отметить, что язвостимулирующий эффект нестероидных противовоспалительных средств во многом, видимо, обусловлен их способностью тормозить синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и увеличивать обратную диффузию ионов  $H^+$ .

Основной недостаток естественных простагландинов — кратковременность эффекта. Более стабильны в организме их синтетические аналоги, на основе которых получен ряд препаратов, апробированных в клинике. *Мизопростол* (15-дезоксипро-16-гидрокси-16-метилпростагландин  $E_1$ , сайтотек) является синтетическим аналогом простагландина  $E_1$  и содержит в своем составе 2 стереоизомера. Препарат (более 80 %) всасывается в желудочно-кишечном тракте. В организме образуется кислый метаболит, являющийся действующим началом. Клиренс практически исключительно печеночный. Мизопростол оказывает терапевтическое действие при гастродуоденальных язвах в антисекреторной дозе 800 мкг в 2–4 приема (во время или после еды и на ночь) курсом порядка 4 недель с возможной пролонгацией (при необходимости) до 8 недель.

Препарат хорошо зарекомендовал себя как защитное средство против ulcerогенного действия аспирина и нестероидных противовоспалительных средств (200 мкг 4 раза в сутки с едой и на ночь).

Препарат *арбапростил* (15-(R)15-метилпростагландин E<sub>2</sub>-арбацет) в цитопротективной дозе 40 мкг/сут не проявил надежного противоязвенного эффекта при дуоденальной язве, однако положительные результаты отмечались в антисекреторных дозах 100–600 мкг/сут. Много внимания уделяют другому синтетическому аналогу простагландина E<sub>1</sub> — *риопростилу*. В дозе 600 мкг (в 2 приема или на ночь) препарат снижает кислотную продукцию, увеличивает секрецию бикарбоната. Терапевтическая эффективность риопростила сравнима с таковой у H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов. Сообщают также о применении в клинике энпростила (70 мкг в 2 приема или на ночь), тимопростила (до 3 мкг), орнопростила, розапростила.

Характерные побочные эффекты простагландинов — секреторная диарея, боли в животе, у женщин возможны нарушения менструального цикла, а при беременности — возрастает угроза аборта. Однозначное мнение об их противоязвенном потенциале пока не сформировалось.

Действие антиагрессивных и гастропротективных средств ориентировано на ликвидацию или профилактику дисбаланса, конфликта агрессии и защиты. Другая важная задача терапии гастродуоденальных язв — скорейшее их заживление за счет стимуляции процессов восстановления. Для осуществления этой цели рекомендуется множество средств, определяемых как стимуляторы заживления и объединяемых под общим названием “репаранты”. К репарантам относят препараты, которые по экспериментальным и клиническим данным способны ускорить процесс заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Большинство из этих лекарственных средств имеет комплексную природу, и механизм их действия изучен недостаточно.

Для активации белкового синтеза при гастродуоденальных язвах были предложены аналоги пиримидиновых оснований — *метилурацил* (метацил, таблетки по 0,5 г) и *пентоксил* (таблетки по 0,2 г). В эксперименте пиримидиновые основания обладают анаболическим антикатаболическим действием, ускоряют регенерацию клеток, заживление ран и ожогов как при местном, так и при системном воздействии.

Способность стимулировать восстановительные процессы в эпителиальных тканях выявлена также у производного аминокислоты — *этадена* (ампулы по 5 мл 1 % раствора для внутривенного введения). Терапевтический эффект препарата объясняют его влиянием на метаболизм нуклеиновых кислот.

В качестве репаративных довольно широко применяют анаболические стероиды *метандростенолон* (неробол, таблетки по 1 и 5 мг) и *ретаболил* (нандролон, ампулы по 1 мл 5 % масляного раствора для внутримышечного введения). Анаболические стероиды получены на основе мужских половых гормонов. Их андрогенное действие минимально при сохранении анаболического влияния на метаболизм белка. При их применении становится положительным азотистый баланс, уменьшается выделение мочевины, калия, серы, фосфора. У больных повышается аппетит, увеличивается мышечная масса. Для обеспечения эффекта необходима адекватная по белковому, минеральному и витаминному составу диета. Анаболики облегчают период реconvalesценции после тяжелых травм, инфекций, операций, ожогов. При гастродуоденальных язвах неробол назначают курсом 2–3 недели по 10–15 мг в 2–3 приема. Ретаболил вводят внутримышечно 1 раз в неделю 2–4 раза в день.

Следует помнить, что лечение анаболическими стероидами чревато нежелательными эффектами. У женщин возможно проявление андрогенного действия (нарушение менструального цикла, огрубление голоса, оволосение по мужскому типу). Препараты способны вызывать диспептические расстройства, холестатическую желтуху. Их назначают при воспалениях и опухолях предстательной железы.

В качестве нестероидных стимуляторов метаболических процессов назначают также оротат калия, препараты АТФ. Получены положительные результаты при исследовании различных биогенных стимуляторов, в частности *солкосерила* (ампулы по 2 мл), который является небелковым экстрактом крови телят. При местном и системном применении солкосерил ускоряет регенерацию тканей при язвенных поражениях, ожогах, отморожениях, пролежнях, трансплантации.

К биогенным стимуляторам принадлежат жидкий экстракт алоэ, сок каланхоэ, апилак, прополис, ФИБС, бефунгин (экстракт чаши березового гриба) и др.

Как репаративные широко назначают масло облепихи и шиповника. Они богаты каротином, каротиноидами, витаминами Е, F, со-

держат вещества, которые, как полагают, усиливают репаративные процессы. Под действием масла облепихи в гомогенате слизистой желудка повышается содержание ацетилнейраминной кислоты, снижается уровень перекисей. На двигательную и секреторную функции данные препараты влияния не оказывают. Оба масла положительно зарекомендовали себя при лечении ожогов, ран, наружных язв, эрозий шейки матки. При гастродуоденальных язвах назначают внутрь курсовое лечение маслом (перорально).

Из корней девясила высокого изготавливают препарат *алантон*. Корни девясила содержат 1–3 % эфирного масла, кристаллическая часть которого (геленин) состоит из смеси лактонов алантолактона, его изо- и дигидроаналогов и алантоновой кислоты. Отвар девясила уменьшает тонус и перистальтику препарата изолированной кишки, обладает антисекреторным эффектом, снижает образование желчи и ее выделение; ему также присущи антисептические и противоглистные свойства. Для ускорения рубцевания язв желудка и двенадцатиперстной кишки алантон рекомендуют принимать курсами по 1 таблетке 3–4 раза в день до еды.

При комплексной терапии язвенной болезни используют *гастрофарм*. Он содержит бактериальные тела *Lactobacillus bulgaricus* и продукты ее жизнедеятельности, сахарозу. Примерно 20–30 % общего состава препарата приходится на протеин. Назначается гастрофарм по 1–2 таблетки за 30 мин до еды 3 раза в день месячными курсами. Суточную дозу можно увеличить до 8–12 таблеток. Существенного собственного антацидного эффекта препарат не имеет.

Вопрос о положительном терапевтическом воздействии репаративных при гастродуоденальных язвах нельзя считать решенным. Их эффективность не имеет строгих научных подтверждений в условиях современных многоцентровых рандомизированных клинических испытаний с двойным слепым контролем при назначении плацебо или стандартной терапии.

## Фармакотерапия язвенной болезни гастропротективными средствами

Гастропротективные препараты, наряду с антисекреторными, включаются в группу базисных средств. В соответствии с преимущественным механизмом лечебного эффекта они могут быть подразделены на пленкообразующие и цитопротективные (т. е. гастропротекторы).

## Пленкообразующие препараты

Среди пленкообразующих средств наиболее распространенными являются препараты коллоидного висмута (субцитрат и субсалицилат). На отечественном фармакологическом рынке коллоидный висмут представляют *де-пол*, *трибимол* и недавно появившийся в продаже *вентрисол* (фирма "Polfa"). Вентрисол дешевле и оказывает достаточно активное лечебное действие при курсовом назначении. Растворяясь в кислом желудочном соке, препараты висмута образуют коллоидный раствор, который реагирует с продуктами распада тканей в области язвенного кратера, в результате чего возникает достаточно прочная защитная пленка, не поддающаяся воздействию соляной кислоты, пепсина, любому влиянию пищи. Тем самым создаются оптимальные условия для более быстрого заживления язв. Одновременно препараты коллоидного висмута увеличивают продукцию простагландинов и щелочную секрецию слизистой оболочки желудка, стимулируют слизеобразование и незначительно угнетают выработку пепсина. Наконец (и это, пожалуй, самое важное свойство препаратов коллоидного висмута), они обладают четким бактерицидным действием по отношению к *Helicobacter pylori*, причем лизируют микробов в узком щелевидном пространстве между слоем слизи и слизистой оболочкой и непосредственно в области самой язвы, в которую одновременно привлекается большое число макрофагов, захватывающих частички висмута и создающих своего рода "депо", обеспечивающие довольно длительное поступление препарата в зону повреждения (заметим, что антибиотики действуют, как правило, из просвета желудка). Это позволяет включать препараты висмута во многие антигеликобактерные схемы лечения; "солевое" его влияние на микроба оказывается явно недостаточным и не приводит к эрадикации НР.

Препараты коллоидного висмута выпускают в виде таблеток по 120 мг. Их назначают или по 2 таблетки за 30–40 мин до завтрака и через 1,5–2 ч после ужина, или по 1 таблетке 3 раза в день за 30–40 мин до еды и дополнительно — перед сном. Как правило, коллоидный висмут хорошо переносится больными; крайне редко возникают запоры. Стул обычно темнеет, что обусловлено образованием в кишечнике сульфида висмута. Иногда наблюдаются некоторое потемнение языка, а также тошнота и рвота. При отмене препарата все указанные симптомы быстро исчезают. Вентрисол лучше действует в кислой среде; его не рекомендуется за-



пивать молоком (образуются комплексы с казеином) и шипучими напитками.

Назначение препарата противопоказано при беременности, грудном вскармливании, а также при тяжелой почечной недостаточности.

Большинство исследователей считает, что длительность приема препаратов висмута не должна превышать 2 месяцев, т. к. существует опасность развития энцефалопатии. Однако при курсовом лечении (4–6 недель) общепринятыми дозами этого серьезного проявления побочного действия не наблюдается. В настоящее время препараты висмута не применяются, ибо у них нет никаких преимуществ по сравнению с другими базисными средствами ни для профилактического лечения язвенной болезни, ни для монотерапии.

Пленкообразующим действием наделен сукральфат, который начали использовать в клинической практике с конца 60-х гг. Он представляет собой соединение алюминия с сульфатированным полисахаридом (сахарозооктасульфатом). В кислой среде сукральфат переходит в пастообразное состояние, приобретает клейкие свойства и, благодаря отрицательному заряду, соединяется с положительно заряженными белками дна язвы (фибрином, альбумином). Образуется защитная “подушка”, предохраняющая язву от соляной кислоты, пепсина и желчных кислот. Необходимо подчеркнуть, что препарату свойствен исключительно местный эффект, он не всасывается, что обуславливает отсутствие каких бы то ни было побочных проявлений (лишь в 1,5 % случаев наблюдались преходящие запоры). Сукральфат частично адсорбирует пепсин. Под его воздействием отмечается усиление синтеза тканевых простагландинов. Установлено также, что он увеличивает вязкость слизи, уменьшает обратную диффузию  $H^+$ -ионов. Многие указывают на его цитопротективные свойства. В последние годы появились несколько неожиданные данные об антигеликобактерной активности сукральфата, что позволило японским гастроэнтерологам включить его в одну из схем антигеликобактерной терапии.

Препарат назначается по 1,0 г 3 раза в день за 30 мин до еды и на ночь. Таблетки запивают небольшим объемом воды, не разжевывая. Курс лечения сукральфатом, как и для других пленкообразующих средств, составляет 4–6 недель; при этом достигается заживление примерно 75–80 % язв. Сукральфат применяют при любой локализации язв, но чаще все же при медиогастральной.

## Цитопротекторы

Основное свойство цитопротективных препаратов — способность повышать устойчивость гастродуоденальных тканей к различным повреждающим факторам. В перечень основных показаний к их назначению входит прием (и в анамнезе тоже) нестероидных противовоспалительных средств, которые, как известно, нарушают синтез эндогенных простагландинов, снижают резистентность гастродуоденальных тканей и облегчают реализацию потенциала любых "агрессивных" ulcerогенных факторов, что приобретает особенное "звучание" при медиогастральных язвах.

Главные представители цитопротективных лекарственных средств — простагландины — стимулируют выработку желудком бикарбонатов и слизи, увеличивают толщину защитного слизистого геля, улучшают микроциркуляцию в гастродуоденальных тканях, уменьшают клеточную потерю, а в больших дозах — понижают желудочную секрецию. В конце 80-х гг. было показано, что лечебный эффект простагландинов проявляется только тогда, когда под их влиянием происходит снижение секреторной активности желудка. Наиболее действенными лечебными агентами оказались простагландины E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> и I, вырабатываемые в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, и их синтетические аналоги. Из числа последних определенное признание в качестве базисного агента получил синтетический аналог простагландина E<sub>1</sub>, *мизопростол* (арбанпростил, энпростил, риопростил, сайтотек, цитотек). Его назначают внутрь по 200 мкг 3 раза в день до еды и на ночь. Курс лечения — 4–6 недель, частота заживления язв — около 80 %. К сожалению, примерно у 20–25 % больных, получающих мизопростол, наблюдаются схваткообразные боли в животе и диарея, что в немалой степени снижает лечебную активность препарата. Другой (весьма редкий) нежелательный эффект — провокация маточных кровотечений и спонтанных аборт.

Умеренный антиульцерозный эффект, уступающий таковому у блокаторов протонной помпы и H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, побочные проявления и высокая цена заставляют с осторожностью относиться к назначению цитопротективных средств; их скорее рассматривают как резервные лечебные агенты.

Иной точки зрения придерживаются гастроэнтерологи, считающие цитопротекторы самыми перспективными средствами лечения язвенной болезни. Правда, это мнение преобладало в "догели-

кобактерную" эпоху. Возможно, будут синтезированы новые цитопротекторы, которые займут более выгодное место в ряду лечебных средств, применяемых в репаративный период заболевания, после успешной эрадикации НР. Однако на сегодняшний день предпочтения заслуживают другие базисные средства.

Весьма существенно, что при прежней стратегии лечения (без использования антигеликобактерных препаратов), когда терапия ограничивалась тем или иным базисным средством, результаты его, несмотря на различные механизмы их активности, оказывались практически одинаковыми: в среднем частота заживления язв составляла 80–90 %, а оставшиеся 10–12 % больных были резистентны к средствам базисной группы, будь то антисекреторный препарат или гастропротективный. Поэтому в литературе появилось указание на т. н. "резистентные" язвы, которые не поддаются воздействию ни одного из базисных средств в течение 12 недель. Для лечения таких форм язвенной болезни, как уже отмечалось, либо прибегают к назначению нового базисного препарата (предпочтительнее с иным механизмом действия), либо продолжают применять тот же, но повышают дозу. И в том и в другом случаях довольно часто удается преодолеть резистентность и добиться заживления язвы.

Что касается зависимости результатов лечения от локализации язвы, можно предположить (основываясь на данных многолетних сравнительных исследований разных групп населения), что показатель эффективности терапии при дуоденальных язвах уступает таковому при дуоденальных. Отчасти это объясняется скрытой злокачественной природой язвы. По-видимому, при упорном течении и длительном отсутствии заживляющего эффекта (даже при смене препарата) онкологическая настороженность вполне оправдана. Следует добавить, что даже заживление язвенного кратера может оказаться мнимым и не гарантирует (как считали ранее) его доброкачественного характера.

В заключение еще раз отметим, что в целом антисекреторные препараты применяются в период обострения язвенной болезни (при любой локализации язвы) чаще и шире, чем гастропротективные. С внедрением антигеликобактерной терапии, которая нередко включает, помимо антибиотиков, антисекреторные препараты, их преимущество стало еще более явным. Таким образом, гастропротекторы невольно отходят на второй план. Правда, недавно сукральфат был включен в одну из схем антигеликобактерной терапии, назначаемой с первых дней обострения дуоденальной язвы.

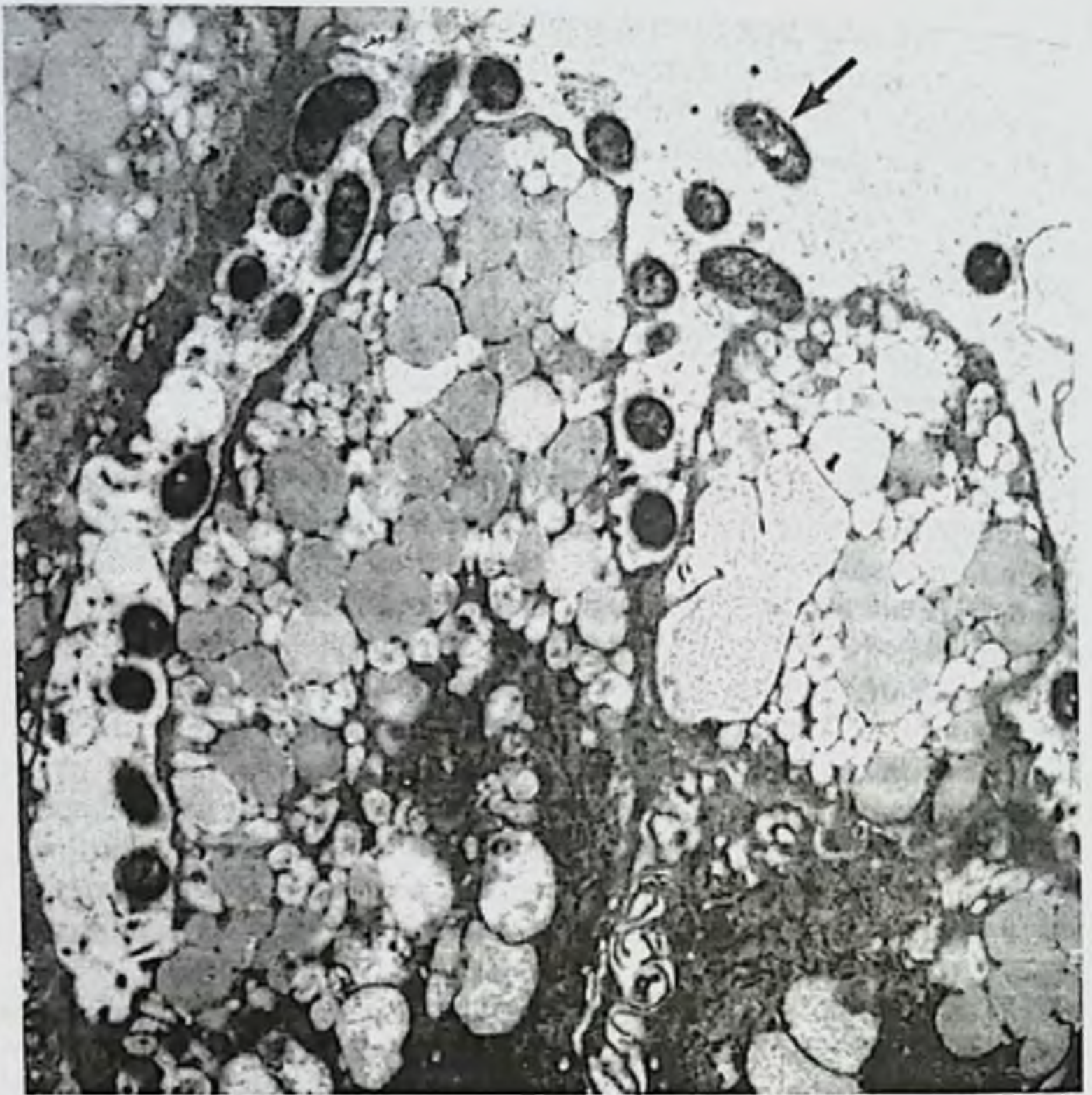
## Глава 5

# Антигеликобактерная терапия

Современная стратегия противоязвенной фармакотерапии характеризуется изменением приоритетных “мишеней” лекарственного воздействия. Как уже отмечалось во 2-й главе, в последние годы сформировались 2 варианта стратегии: 1) подавление агрессивных факторов ульцерогенеза; 2) повышение резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. До недавних пор основу 1-го варианта составляла борьба с кислотно-пептической агрессией, и антисекреторные и антацидные средства считались базисными в протоколе фармакотерапии. В настоящее время произошла переориентация на устранение инфекционного фактора — *Helicobacter pylori*, с которым ассоциировано подавляющее число хронических воспалительных и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

*Helicobacter pylori* морфологически представляет собой грамотрицательную S-образную анаэробную бактерию, колонии которой обнаруживают в эпителии желудка и двенадцатиперстной кишки (в области желудочных метаплазий в краях язв с обкладочными клетками). Возбудитель закрепляется отростками на люменальной поверхности слизистой привратника, под слизью в межклеточных соединениях шейных отделов желез желудка (см. рис. 5.1).

Микроорганизм *Helicobacter pylori* — это продуцент муциназы, разжижающей слизь, и уреазы, которая участвует в образовании  $\text{NH}_3$ . Патофизиологическая роль возбудителя состоит в том, что он вызывает хронический воспалительный гастрит, усиливает секреторный ответ желудка, что приводит к образованию пептических язв, аденокарциномы и лимфомы желудка. (На рис. 5.2 схематически представлены факторы, определяющие развитие хронического воспалительного процесса, ассоциированного с *Helicobacter pylori*.)



**Рис. 5.1.** *Helicobacter pylori* (показан стрелкой), располагающийся в межклеточном пространстве слизистой оболочки желудка (Из: "Helicobacter pylori in peptic ulcer disease". An International Symposium, Brussels. 1992. P. 2)

По данным исследований, около 20 % лиц 30-летнего возраста инфицированы *H. pylori*; и по мере старения человека этот показатель повышается. У 70–90 % больных язвенной болезнью выявляется *H. pylori* в антральном отделе желудка. Эрадикация *H. pylori* приводит к уменьшению числа рецидивов.

Аргументы, подтверждающие участие *Helicobacter pylori* в патогенезе дуоденальных язв, сводятся, в основном, к следующему:

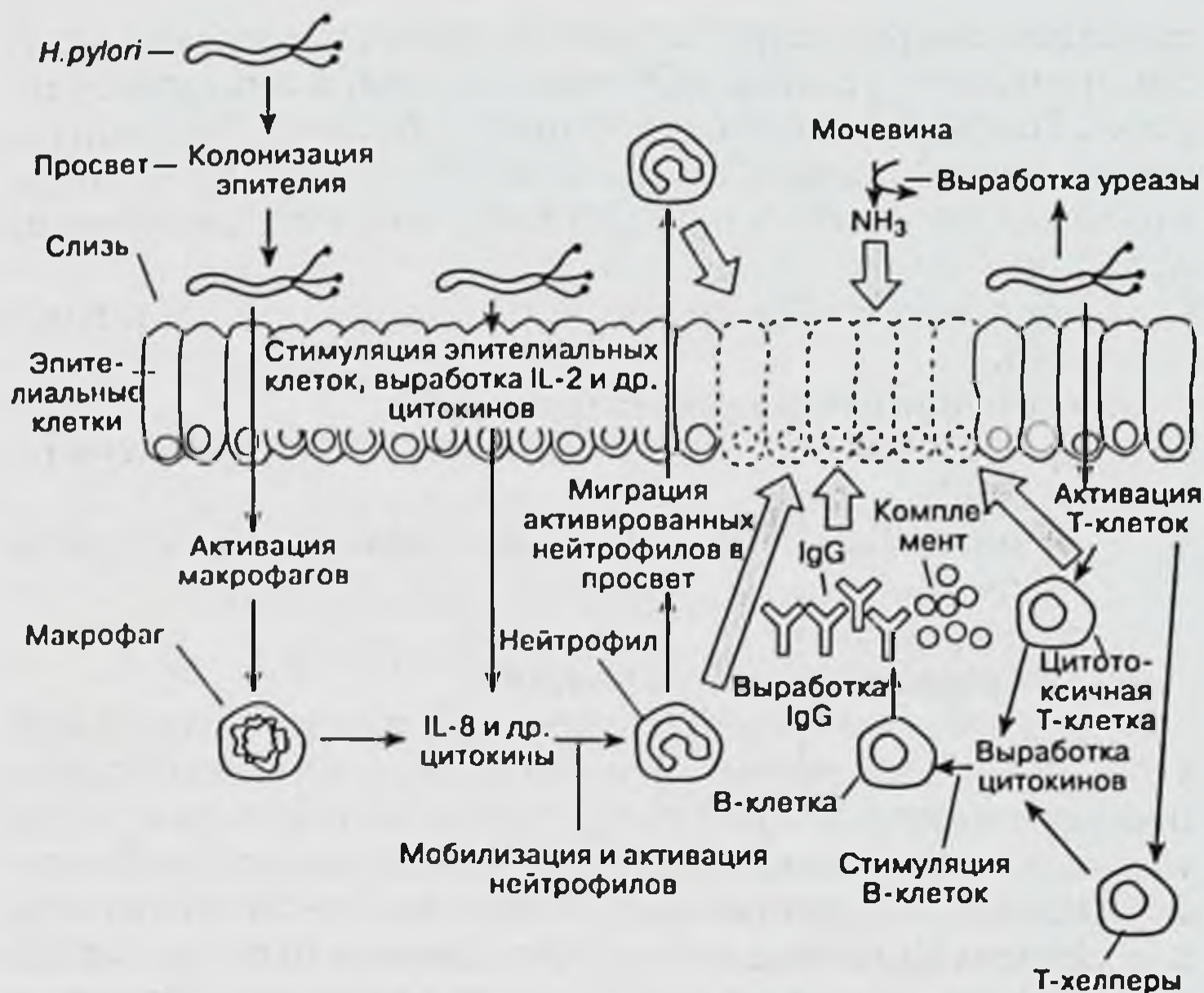


Рис. 5.2. Факторы, играющие роль в развитии гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. (Из: "Helicobacter pylori in peptic ulcer disease". Oxford Clinical Communications. 1994, с изменениями.)

1) эрадикация *H. pylori* без другого фармакотерапевтического воздействия способствует более быстрому заживлению язв, чем при лечении плацебо; 2) эрадикация *H. pylori* в сочетании с приемом антисекреторных средств ускоряет процесс заживления язв гораздо активнее, нежели одна только антисекреторная терапия; 3) эрадикация *H. pylori* снижает частоту рецидивов (у лиц с позитивными тестами на инфицирование регистрируют до 85 % рецидивов в течение одного года, с негативными тестами — до 10 %).

Как отмечалось ранее, уменьшение кислотности содержимого желудка сопровождается появлением некоторого "антигеликобактерного" эффекта за счет создания "дискомфортной" среды для микроорганизма. Но одно лишь подавление секреции не способно привести к полной эрадикации возбудителя и в современных

схемах лечения рассматривается лишь как вспомогательный фактор, призванный усилить эффективность противомикробной терапии. Таким образом, основу антигеликобактерной терапии составляют противомикробные средства. В настоящее время выделяют 3 главные группы препаратов с клинически доказанным эффектом:

1. Производные 5-нитроимидазола (метронидазол, тинидазол).
2. Антибиотики следующих групп:
  - а) полусинтетические аминопенициллины (амоксциллин);
  - б) макролиды (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин);
  - в) тетрациклин.
3. Препараты коллоидного висмута

Лекарственным средствам последней группы (см. гл. 4) присущ комплексный эффект, т. к. они обладают "пленкообразующим" свойством, стимулируют защитный потенциал слизистой и оказывают незначительное специфическое антигеликобактерное действие. Следует также обратить внимание на клинические перспективы  $H_2$ -гистаминоблокаторов последнего поколения (эбротидин), для которых характерны антисекреторное, гастропротективное и антигеликобактерное действие (см. об этом подробнее в гл. 3).

Отметим, однако, что имеются некоторые общие правила, которых необходимо придерживаться для осуществления максимально полной эрадикации НР:

1. Противомикробные препараты требуют сочетанного применения, которое обеспечивает:
  - а) повышение эффективности антигеликобактерного действия за счет влияния на разные молекулярные мишени в организме возбудителя;
  - б) уменьшение риска возникновения резистентности возбудителя к одному из препаратов.

Как правило, если основой схемы являются висмутсодержащие препараты, к ним добавляют метронидазол (лучше — тинидазол) и какой-либо из антибиотиков (амоксциллин, тетрациклин).

2. Подавление кислотной продукции усиливает противомикробный эффект антибиотиков. Поэтому антисекреторные

препараты (особенно ингибиторы протонной помпы) рационально сочетать с антибиотиками (амоксциллином и/или кларитромицином), а также с “тандемом” метронидазол (тинидазол)-антибиотик (амоксциллин или кларитромицин). Таким образом, современные схемы эрадикации *H. pylori* базируются на лекарственных “дуплетах”, “триплетах” (двойная, тройная, квадротерапия) или еще более сложных сочетаниях препаратов.

## Фармакологические основы антигеликобактерной терапии

### Производные 5-нитроимидазола (метронидазол, тинидазол)

*Метронидазол* (рис. 5.3) — “прародитель” данной группы химиотерапевтических средств. Он был создан как антипротозойный препарат для лечения трихомониаза и амебиаза. К настоящему времени появились производные 5-нитроимидазола следующих поколений: тинидазол, ниморазол, орнидазол, бензнидазол. Для антигеликобактерной терапии используют главным образом метронидазол, а также тинидазол.

**Фармакодинамика.** Метронидазол — эффективное противомикробное и противопротозойное средство. Его антибактериальный эффект проявляется в отношении:

- 1) всех анаэробных кокков, анаэробной грамотрицательной и грамположительной флоры (в т. ч. бактероиды, клостридии, геликобактер, фузобактерии и другие облигатные анаэробы);
- 2) возбудителей протозойных инфекций (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambia intestinalis*, *Giardia intestinalis*).

Механизм действия 5-нитроимидазолов (табл. 5.1) обусловлен высокой окислительной реакционной способностью их нитрогруппы. Сам метронидазол является своего рода “пролекарством”. Противомикробное действие оказывает его метаболит, образующийся в микроорганизме за счет восстановления нитрогруппы препарата под влиянием железисто-серного комплекса ферредоксина (аналог флавопротеинов в бактериальных и протозойных клетках). Источником электронов для этого служит эндогенный восстановленный субстрат типа NADPH или SH-группы. Восста-



Препарат	Механизмы действия	
	Основная фармакологическая принадлежность	
Метронидазол Тинидазол	Противомикробные и противопаразитарные средства группы производных 5-нитроимидазола	
Амоксициллин	Антибиотик группы полусинтетических пенициллинов (аминопенициллины)	
Кларитромицин Азитромицин Рокситромицин	Антибиотики группы макролидов (полусинтетические аналоги эритромицина)	
Тетрациклин	Антибиотик группы хлорамфеникола/тетрациклинов	

новленный метаболит взаимодействует с различными макромолекулами клетки микроба, включая ДНК, белки, фосфолипиды мембран, что вызывает бактерицидный эффект.

Метронидазол способен радиосенсибилизировать опухолевые клетки, находящиеся в состоянии относительной гипоксии (за счет дефицита кислородзависимого метаболизма) и имеющие свободные радикалы для взаимодействия). Способность нарушать структуру ДНК лежит также в основе мутагенного действия метронидазола.

У резистентных к противомикробному эффекту метронидазола микроорганизмов наблюдается снижение содержания ферре-

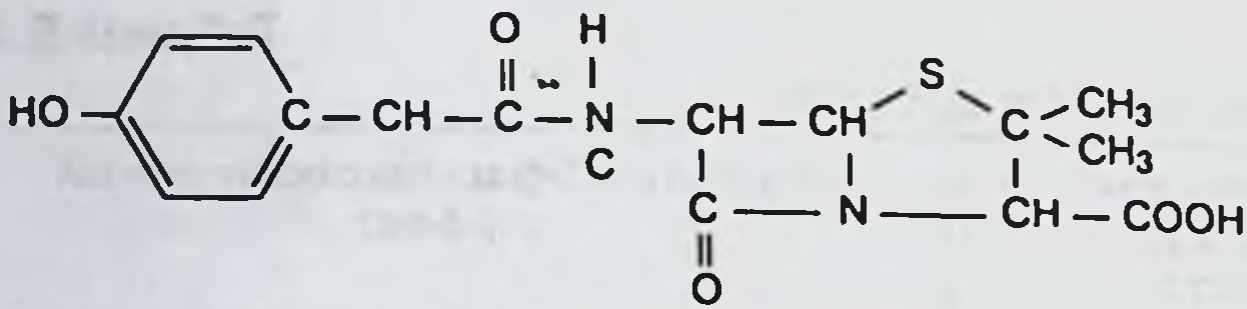
Таблица 5.1

## антигеликобактерных средств

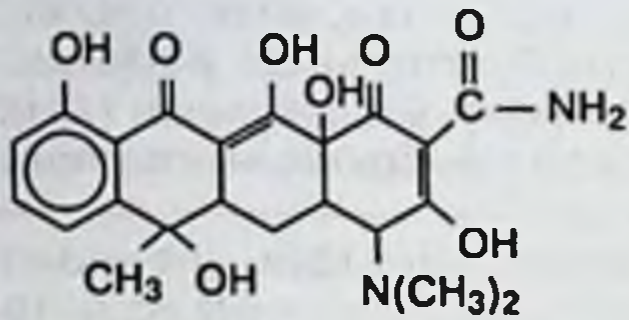
Тип фармако-динамического эффекта	Первичный фармакологический эффект
Бактерицидный. Нарушение широкого спектра биохимических процессов в чувствительных организмах	Активный метаболит, образующийся в чувствительной клетке, имеет высокий окислительный потенциал и взаимодействует с макромолекулами (ДНК, цитозольные и мембранные протеины)
Бактерицидный. Нарушение синтеза клеточной стенки бактерий	Специфические рецепторы (пенициллинсвязывающие протеины) на цитоплазматической мембране. Ингибирование транспептидазы, нарушение синтеза пептидогликанов
Бактериостатический и бактерицидный. Нарушение синтеза белков бактерий	Рецептор (23S-рибосомальная РНК) расположен на 50S-субъединице рибосом. Подавляется реакция транслокации аминокислотных остатков и блокируются иницирующие комплексы, следствием чего является нарушение синтеза белков
Бактериостатический. Нарушение синтеза белков	Рецептор на 30S-субъединице рибосом. Блок взаимодействия комплекса мРНК-рибосома с транспортной РНК для аминокислотных остатков. Невозможность встраивания аминокислот в пептидную цепь

доксина, скорости транскрипции с соответствующих генов. Резистентность не является полной и может быть преодолена увеличением дозы. Выявлено, что сочетание с амоксициллином уменьшает риск развития резистентности к метронидазолу. Австрийская фирма "Biochemie" выпускает препарат *хеликоцин*, содержащий оба эти лекарства (см. табл. 5.2).

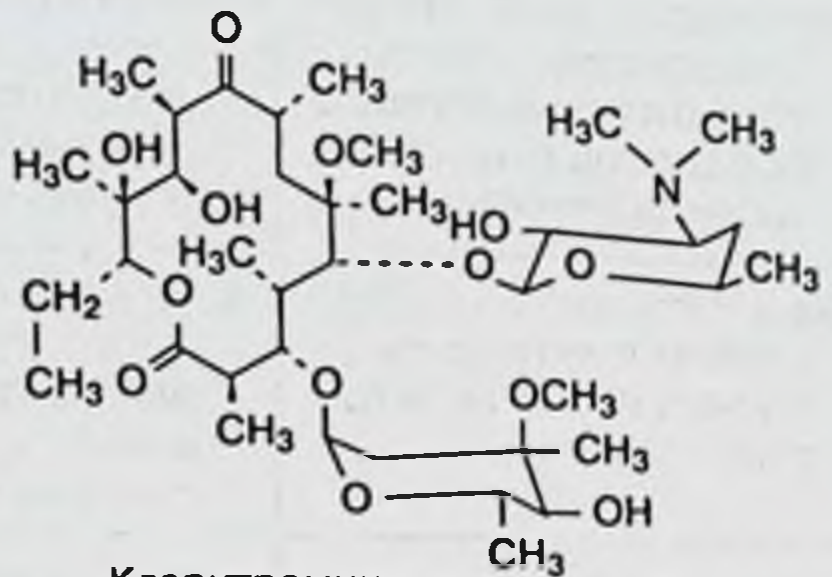
Известно, что метронидазол обладает сенсibiliзирующим эффектом в отношении этанола, вызывая нечто вроде алкоголь-антабусной реакции (тошнота, рвота, головная боль и др.), поэтому при лечении 5-нитроимидазолами следует воздерживаться от приема алкогольных напитков.



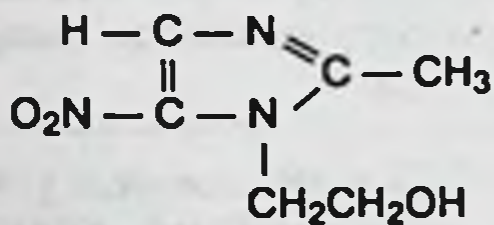
Амоксициллин



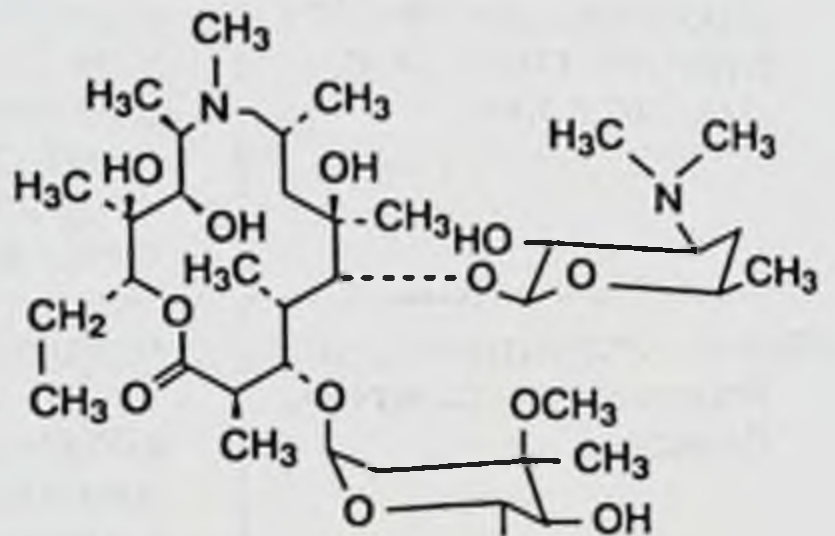
Тетрациклин



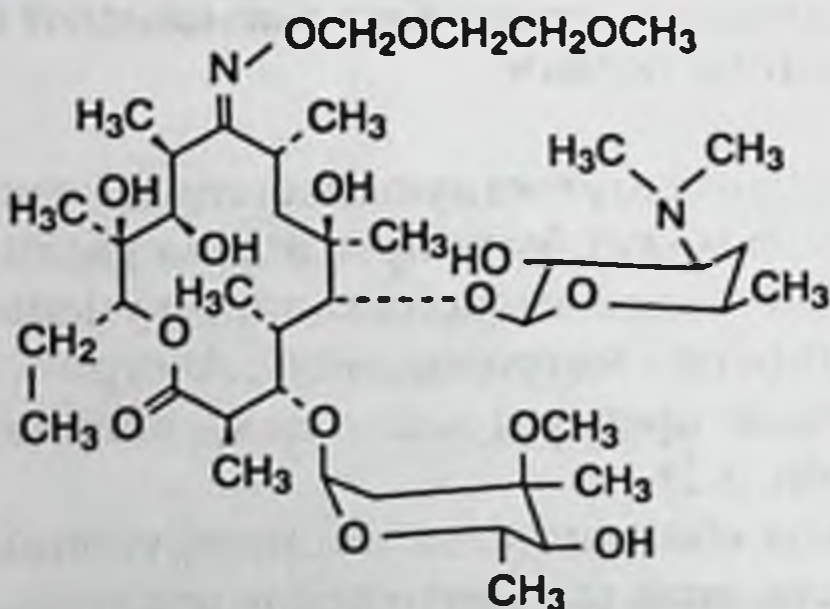
Кларитромицин



Метронидазол



Азитромицин



Рокситромицин

Рис. 5.3. Химическая структура основных противомикробных препаратов, применяемых для эрадикации *H. pylori*

**Фармакокинетика.** Основные фармакокинетические параметры антигеликобактерных препаратов см. в табл. 5.3. Метронидазол практически полностью всасывается при приеме внутрь. Его объем распределения примерно соответствует общему количеству жидкости, что указывает на легкость проникновения вещества в ткани и жидкие среды. Метронидазол легко проникает в легкие, печень, почки, хорошо проходит через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, определяется в ликворе, желчи, грудном молоке, слюне, семенной жидкости, влагалищном секрете. При введении *per os* максимальная концентрация наблюдается через 1–3 ч и достигает величины 10 мкг/мл через 1 ч после приема 500 мг, при интравагинальном введении — через 6–12 ч, причем уровень ее приблизительно в 2 раза ниже.

Печеночный клиренс метронидазола составляет около  $\frac{1}{2}$  от общего; в процессе биотрансформации образуются как минимум 2 активных окисленных метаболита. 10–20 % препарата выводится в неизменном виде с мочой, 6–15 % — с калом.

**Показания к применению.** В контексте обсуждаемого вопроса эрадикация *H. pylori* при ассоциированном с этим возбудителем хроническом гастрите и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки является основным показанием к применению метронидазола.

Метронидазол, кроме того, широко используется для лечения трихомониаза, лямблиоза, амебной дизентерии, анаэробных инфекций, в т. ч. в абдоминальной хирургии и урологии, при смешанных аэробных/анаэробных инфекциях, для наружного и местного лечения угрей, трофических язв, вяло заживающих ран, а также алкоголизма.

**Препараты, лекарственные формы, стандарты дозировок.** Сегодня в России имеется достаточно широкий выбор препаратов, содержащих метронидазол и тинидазол, и их лекарственных форм (см. табл. 5.2). Отметим изобилие используемых для антигеликобактерной терапии препаратов, которые выпускаются не только в виде таблеток и суспензий для приема внутрь, но и в инъекционных формах.

Стандартная доза метронидазола при приеме внутрь — 250–500 мг 2–3 раза в день (при антигеликобактерной терапии — 1,5 г в сутки в 3 приема). При нарушении функции печени или почек (креатининовый клиренс менее 30 мл/мин) вносятся коррективы в суточную дозу за счет сокращения числа приемов до двух.

## Препараты, содержащие метронидазол и тинидазол

Название препарата	Производитель	Лекарственная форма и доза (мг)
Препараты, содержащие метронидазол		
Апо-Метронидазол	Apotex, Канада	T: 200–250–400
Ген-Золерол	Genpharma, Канада	T: 200–400
Дефламон	SPA, Италия	РДИ: 100 мл (5 мг/мл)
Клион	Gedeon Richter, Венгрия	РДИ: 100 мл (5 мг/мл)
Клион-D	Gedeon Richter, Венгрия	ТВ: 100 (+ миконазола нитрата 100)
Медазол	Belupo, Хорватия	T: 250; ТВ: 500
Метрогил	Unique Pharmaceutical Lab, Индия	ТПО: 200–400; СДПВ: 60 мл (200 мг/5 мл) РДИ: Амп. 20 мл (5 мг/мл), Фл. 100 мл (5 мг/мл)
Метронидазол	Акрихин, Лексредства, Россия	T: 250
Метронидазол	Mesco Pharmaceuticals, Индия	T: 400
Метронидазол	Promed Exports, Индия	ТПО: 200–400; РДИ: 100 мл (5 мг/мл)
Метронидазол	Rivopharm, Швейцария	T: 250

Метронидазол	Sanavita, Германия	T: 250; РДИ: 5 мл (5 мг/мл)
Метронидазол	Wave International, Индия	T: 200–400–600; СДПВ: 5 мл (200 мг)
Метронидазол	Фармзавод Польфарма, Познаньский фармзавод Польфа, Польша	РДИ: Фл. 100 мл (5 мг/мл), Амп. 20 мл (5 мг/мл)
Метронидазол	B. Braun Melsungen, Германия	РДИ: Фл. 100 мл (5 мг/мл)
Метронидазол-Никомед	Nycomed DAK, Дания	T: 250–500; РДИ: Фл. 20 и 100 мл (5 мг/мл) СВ: 1000; ТПО: 250
Метронидазол-Аджио	Agio, Индия	РДИ: Фл. 100 мл (5 мг/мл)
Метронидазол-Тева	Teva, Израиль	T: 250; ТВ: 500
Нидазол	Hikma, Иордания	T: 250–500; СДПВ: Фл. 100 мл (125 мг/ 5 мл и 200 мг/5 мл)
Орвагил	ICN Galenica, Югославия	T: 250; ТВ: 500
Протамет	Menon Pharma, Индия	T: 250–500
Трихазол	Rusan Pharma, Индия	T: 250–500; РДИ: 100 мл (5 мг/мл)
Трихопол	Фармзавод Польфарма, Познаньский фармзавод, Польша	T: 250
Флагил	Rhone-Poulenc Rorer, США-Франция	T: 250; РДИ: 100 мл (5 мг/мл); СВ : 500

Название препарата	Производитель	Лекарственная форма и доза (мг)
Хеликоцин	Biochemie, Австрия	T (круглые): 500 метронидазол T (овальные): 750 амоксициллин
Эфлоран	Krka, Словения	T: 400; РДИ: 100 мл (5 мг/мл)
<b>Препараты, содержащие тинидазол</b>		
Тинапрот	Menon Pharma, Индия	T: 300–500
Тиниба	Cadila Healthcare, Индия	T: 300–500
Тинидазол	Pharmachim Holding, Болгария	T: 500
Тинидазол	Фармзавод Польфарма, Польша	T: 500
Тинимед	Promed Exports, Индия	T: 300–500
Тинисан	Rusan Pharma, Индия	T: 300–500
Фазижин	Pfizer, США	T: 500

**Сокращения:** Амп. — ампулы; Фл. — флаконы; ЖДНМП — желе для наружного и местного применения; СДПВ — суспензия для приема внутрь; СВ — суппозитории вагинальные; Т — таблетка; ТПО — таблетка, покрытая оболочкой; ТВ — таблетка вагинальная; РДИ — раствор для инъекций (инфузий).

Из: Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. Москва, 1997.

Таблица 5.3

## Фармакокинетические показатели средств антигеликобактерной терапии

Препарат	Биодоступность при приеме внутрь (%)	Экскреция с мочой (%)	Связывание в плазме (%)	Клиренс (мл/мин/кг)	Объем распределения (л/кг)	Период полуэлиминации (ч)	Эффективная концентрация (мкг/мл)
Метронидазол	99 ± 8	10 ± 2	11 ± 3	1,3 ± 0,3	0,74 ± 0,1	8,5 ± 2,9	3–6
Амоксициллин	93 ± 10	86 ± 8	18	2,6 ± 0,4	0,21 ± 0,03	1,7 ± 0,3	5–10
Кларитромицин	55 ± 8	36 ± 7	42–50	7,3 ± 1,9	2,6 ± 0,5	3,3 ± 0,5	1–3
Азитромицин	37	6–12	7–50	9	31	40,7 ± 8	0,01–0,78
Тетрациклин	77	58 ± 8	65 ± 3	1,67 ± 0,24	1,5 ± 0,08	10,6 ± 1,5	2–2,5

По: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 1996 (с изменениями).

Свечи и вагинальные таблетки применяют 1 раз в день на ночь; курс лечения 10 дней. Внутривенные инфузии показаны при тяжелых инфекциях по 500 мг с интервалом в 8 ч до 4 г в сутки с последующим переходом на энтеральный прием препарата. В хирургии инфузии метронидазола назначаются непосредственно в пред-, интра- и послеоперационный периоды.

Желе используется для местной терапии ран, язв и угревых заболеваний.

**Побочные эффекты.** (См. табл. 5.5.) На основании сведений о токсичности метронидазола его нельзя применять при органических поражениях ЦНС, беременности (особенно в первом триместре) и грудном вскармливании, заболеваниях крови. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным с хроническими заболеваниями печени, а также патологией желудочно-кишечного тракта с длительной диареей.

При назначении курсовой терапии метронидазолом врач должен предупредить больного о необходимости отказа от приема алкогольных напитков, а также об окрашивании мочи в коричнево-красноватый цвет. В процессе лечения рекомендуется контролировать клиническую картину крови.

**Взаимодействие с лекарствами.** Метронидазол потенцирует действие антикоагулянтов кумариновой группы. Вещества-индукторы цитохром Р-450-ассоциированных ферментов (фенобарбитал, фенитоин, рифампин, этанол) способны ускорять элиминацию метронидазола, а ингибиторы микросомального окисления в печени (например, циметидин) — замедлять. Не рекомендуют сочетать метронидазол с препаратами лития (увеличение концентрации последнего в плазме чревато интоксикацией) и миорелаксантами недеполяризующего действия.

*Тинидазол* имеет сходные с метронидазолом спектр действия, показания к применению, профиль эффективности и безопасности. Тинидазол обычно назначают в твердых лекарственных формах 1 раз в сутки курсом, длительность которого определяется конкретными показаниями.

## Амоксициллин

*Амоксициллин* относится к полусинтетическим пенициллинам семейства аминопенициллинов, обладающим кислотоустойчивостью, бактерицидным эффектом, чувствительностью к пенициллина-

зс. (Химическая структура амоксициллина представлена на рис. 5.3.) Отличаясь по химическому строению от ампициллина лишь одной гидроксильной группой, амоксициллин, однако, лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте, в связи с чем его концентрация в плазме достигает более высоких значений и сохраняется гораздо продолжительнее. Благодаря лучшей биодоступности амоксициллин меньше раздражает слизистую кишечника и реже вызывает диарею. По спектру действия амоксициллин и ампициллин близки, хотя амоксициллин, как полагают, менее эффективен при шигеллезе.

**Фармакодинамика.** Подобно другим препаратам этой группы (ампициллин и его производные) амоксициллин считается антибиотиком сравнительно широкого спектра действия. К нему чувствительны грамположительные кокки (стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу, стрептококки), грамотрицательные аэробные кокки (нейссерии) и бактерии (*Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*) и др. Указывают, что при сочетании с метронидазолом амоксициллин предупреждает развитие резистентности к 5-нитроимидазолу.

Механизм противомикробного действия амоксициллина (табл. 5.1) рассматривают в рамках общего влияния  $\beta$ -лактамов антибиотиков на синтез клеточной стенки бактерий. Антибиотик связывается со специфическим рецептором (пенициллинсвязывающим протеином), вследствие чего происходит нарушение процесса транспептидирования (фермент транспептидаза) и синтеза протеогликана. В результате активируются аутолитические ферменты (гидролазы) клеточной стенки, что ведет к ее повреждению и гибели бактерий.

**Фармакокинетика.** (Параметры фармакокинетики антигеликобактерных средств см. в табл. 5.3.) Амоксициллин, вне зависимости от приема пищи, практически полностью всасывается в кишечнике, что является его главным отличием от ампициллина. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1–2 ч после перорального приема препарата и зависит от его дозы, составляя 4–5 мкг/мл после приема 250 мг или, соответственно, 10 мкг/мл — после приема 500 мг амоксициллина.

Амоксициллин хорошо проникает через тканевые барьеры, определяется в терапевтических концентрациях в тканях (костной и слизистых оболочках), жидкостях (мокроте, желчи, глазной влаге), причем в желчи препарат способен кумулировать и его концентрация может в 2–4 раза превышать таковую в плазме. В ликворе концентрация примерно в 5 раз ниже, чем в плазме.



Почечный клиренс препарата составляет более 80 %, в основном за счет канальцевой секреции. Период полуэлиминации — 1–2 ч, но при почечной недостаточности возрастает до 8–9 ч.

С позиций фармакокинетики интересна лекарственная форма тригидрата амоксициллина Флемоксин солютаб (табл. 5.4). Препарат обладает контролируемой растворимостью, позволяющей расширить диапазон фармакокинетики за счет эффективных путей и способов введения (внутри целиком, с разжевыванием, после приготовления раствора и сиропа-суспензии). Усовершенствование биофармацевтической формы позволило повысить биодоступность амоксициллина (до 90 %), увеличить максимальную концентрацию в плазме ( $C_{max}$ ) и ускорить время ее достижения (примерно 1 ч после приема таблетки).

**Показания к применению.** Амоксициллин, согласно спектру его действия, назначают при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительной к антибиотику микрофлорой.

В этот перечень входят заболевания верхних и нижних дыхательных путей (ангина, бронхиты, пневмония и т. п.), мочеполовой системы (пиелиты, пиелонефрит, цистит, уретрит, бессимптомная бактериурия при беременности, гонорея, гинекологические инфекции — аднексит, эндометрит и др.), желчных путей, не сопровождающиеся холестаазом (холецистит, холангит), брюшной тиф и паратиф, сальмонеллоносительство, лептоспироз, листериоз. Препарат используют для профилактики инфекционных осложнений при хирургических вмешательствах.

Амоксициллин является базовым антигеликобактерным антибиотиком, который применяют при обострении хронического гастрита и гастродуоденальных язв, ассоциированных с *H. pylori*. Как правило, препарат сочетают с метронидазолом.

**Препараты, лекарственные формы, стандарты дозировок.** Сегодня на российском фармакологическом рынке представлено немало препаратов, содержащих в качестве действующего начала амоксициллин (см. табл. 5.4). Весьма широк и выбор лекарственных форм (таблетки, суспензии для приема внутрь и т. п.). Имеются, кроме того (как указывалось выше), готовые лекарственные формы, содержащие комбинацию метронидазола и амоксициллина (хеликоцин).

Стандартная доза амоксициллина — 250–500 мг (до 1 г) на один прием с повторным приемом не менее чем через 8 ч. Суточная доза — 1,5–2 г, в тяжелых случаях — до 6 г.

При лечении гонорей амоксициллин назначают однократно в дозе 3 г. Внутримышечно препарат вводят по 1 г 2 раза в сутки, а внутривенно — от 2 до 12 г 1 раз в сутки.

У больных с нарушением функции почек интервал между приемами увеличивают до 12 ч. Суточную дозу при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин снижают до 1 г (начальная доза) с последующим приемом по 500 мг через 12 ч, а при клиренсе менее 10 мл/мин интервал между приемами доводят до 24 ч или в 2 раза снижают дозу.

При антигеликобактерной терапии в сочетании с метронидазолом (1,5 г в сутки) стандартная доза амоксициллина составляет 2,25 г в 3 приема. У больных с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или печени дозу снижают до 1,5 г в сутки в 2 приема.

**Побочные эффекты.** (См. табл. 5.5.) Амоксициллин не рекомендуют назначать при повышенной чувствительности к пенициллиновым антибиотикам. Амоксициллин в сочетании с метронидазолом не следует использовать при нарушениях кроветворения, заболеваниях нервной системы, беременности и грудном вскармливании. Амоксициллин нельзя принимать больным с инфекционным мононуклеозом, поскольку у большинства из них развивается неаллергическая экзантема. Препарат осторожно назначают пациентам с заболеваниями печени и хронической диареей.

**Взаимодействие с другими лекарствами.** Амоксициллин целесообразно сочетать с антибиотиками бактериостатического действия. Антацидные средства способны нарушать всасывание амоксициллина. Имеются сведения о том, что амоксициллин снижает эффект оральных контрацептивных средств. Почечная экскреция амоксициллина снижается при одновременном приеме бутадиола, аспирина, что ведет к удлинению периода элиминации.

## Кларитромицин

*Кларитромицин* — полусинтетический представитель группы макролидов (группа эритромицина), который отличается от “прародителя” большей кислотоустойчивостью, лучшим проникновением в ткани и расширенным спектром активности. (Химическая структура кларитромицина представлена на рис. 5.3.) В качестве лекарственного средства, содержащего кларитромицин, используется препарат *кларид* (табл. 5.4).

**Фармакодинамика.** К действию кларитромицина чувствительны стафилококки, стрептококки, нейссерии, листерии, легионеллы, микоплазмы, хламидии, токсоплазмы, геликобактер.

Кларитромицин обладает бактериостатическим и (для чувствительных микроорганизмов) бактерицидным (табл. 5.1) эффектом. Кларитромицин влияет на синтез белка, взаимодействуя с 50S-субъединицей рибосом. Рибосомальную 23S-РНК на указанной субъединице рассматривают как рецептор для данного антибиотика (он соседствует с рецептором для хлорамфеникола). Синтез белка нарушается за счет подавления реакции транслокации аминокислотных остатков и блокирования иницирующих комплексов.

**Фармакокинетика.** (Параметры фармакокинетики антигеликобактерных средств см. в табл. 5.3.) Кларитромицин практически полностью всасывается в кишечнике. Максимальная концентрация в плазме крови после энтерального приема достигается примерно через 2 ч. Прием пищи замедляет, но не уменьшает всасывание.

Биотрансформация кларитромицина происходит главным образом в печени. Основной метаболит 14-оксикларитромицин обладает противомикробной активностью, сравнимой с таковой у исходного вещества, но период элиминации у него несколько выше (3–7 ч — у исходного вещества и 5–9 ч — у метаболита). Системы метаболизма в печени насыщаемы, поэтому фармакокинетика препарата описывается как зависящая от дозы (нулевого порядка), в связи с чем период полуэлиминации возрастает с увеличением дозы.

При курсовом приеме кларитромицина в дозе 250 мг стационарная концентрация в плазме составляет примерно 1 мкг/мл (14-оксиметаболит — 0,6 мкг/мл), а в дозе 500 мг — 2–3 мкг/мл (14-оксиметаболит — 0,8–0,85 мкг/мл).

**Показания к применению.** Кларитромицин используют при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительной к антибиотику микрофлорой.

Кларитромицин применяют при инфекциях верхних (ларингит, фарингит, тонзиллит, синусит) и нижних (бронхит, бронхопневмонии) дыхательных путей, инфекциях мягких тканей и кожи, инфекциях, вызванных хламидиями, раневой инфекции и др.

Кларитромицин назначают по 250–500 мг 2 раза в сутки. Курс лечения — 1–2 недели. При необходимости препарат вводят внутривенно. У больных с недостаточностью почек (клиренс креати-

Таблица 5.4  
 Препараты, содержащие амоксициллин, кларитромицин, азитромицин, рокситромицин, рокситромицин и тетрациклин

Название препарата	Производитель	Лекарственная форма и доза (мг)
Препараты, содержащие амоксициллин		
Амоксициллин	Немофарм, Югославия	К: 250-500
Амоксициллин	Mir Pharmaceutical, США	К: 250-500
Амоксициллин	Sanavita, Германия	Т: 500 (тригидрат); ГПС: Фл. 100 мл (250 мг/5 мл)
Амоксициллин-Тева	Тева, Израиль	К: 250-500 СПВ: 60-100 мл (125-250 мг/мл)
Апо-Амоксициллин	Аротех, Канада	К: 250-500 СВПС: Фл. 45-100-150 мл (125-250 мг/мл)
Гоноформ	Ludwig Merckle, Австрия	ТПО: 1000 (тригидрат)
Грюнамокс	Grunenthal, Германия	ТР: 750-1000 СВПС: Фл. 100 мл (250 мг/5 мл)
Данемокс	Sol Pharmaceuticals, Индия	К: 250-500
Э-мокс	Eipico, Египет	СВПС(тригидрат): Фл. 60(125-250 мг/5 мл)
Оспамокс	Biochemie, Австрия	ТПО: 500-1000; К: 250 ГПС: Фл. 60-100 (125-250 мг/5 мл)

Название препарата	Производитель	Лекарственная форма и доза (мг)
<b>Препараты, содержащие амоксициллин</b>		
Раноксил	Ranbaxy, Индия	СВПС: Фл. 60–100 (125–250 мг/5 мл)
Флемоксин солютаб	Yamanouchi Europe, Нидерланды	ТР: 125–250–375–500–750–1000
Хеликоцин	Biochemie, Австрия	Т (круглые): 500 метронидазол Т (круглые): 750 амоксициллин
Хиконцил	Krka, Словения	К: 250–500; КПВ: Фл. 10 мл (100 мг/1 мл) СПВ: Фл. 60 мл (125 мг/5 мл)
Хиконцил	Bristol-Myers Squibb, США	К: 250-500 (тригидрат) СВПС(тригидрат): Фл. 80–100 мл(125–250 мг/5 мл); СВПДК: Фл. 10 мл(100 мг/1 мл)
<b>Препараты, содержащие кларитромицин</b>		
Клацид	Abbot Lab, США	ТПО: 250; ПДИ: 500 СВПС: Фл. 60–100 (125 мг/5 мл)
<b>Препараты, содержащие азитромицин</b>		
Сумамед	Pliva, Хорватия	Т: 125–500; К: 250; С: Фл. 100 (100 мг/5 мл) С: Фл. 100 (200 мг/5 мл)

## Препараты, содержащие рокситромицин

Рулид	Hoehts Marion Roussel, Германия	ТПО: 150; ФТ: 50-100-150
Реницин	Lex, Словения	ТПО: 50-100-150

## Препараты, содержащие тетрациклин

Имекс	Merz, Германия	МТ: 20 (30 мг/1 г)
Тетрациклин-Тева	Teva, Израиль	К: 250
Тетрациклин, мазь	Акрихин, Нижфарм, Россия	МТ: 15 (30 мг/1 г); МБ: 30 (30 мг/1 г)
Тетрациклин, глазная мазь	Татхимфармпрепараты, Россия	МТ: 3–10 (10 мг/1 г)

**Сокращения:** Амп. — ампулы; Фл. — флаконы; ГПС — гранулят для приготовления суспензии, принимаемой внутрь; МБ — мазь в банках; МТ — мазь в тубах; К — капсулы; КПВ — капли для приема внутрь; ПДИ — порошок для инъекций; С — сироп; СВПС — сухое вещество для приготовления суспензии, принимаемой внутрь; СВПДК — сухое вещество для приготовления детских капель, принимаемых внутрь; СПВ — суспензия для приема внутрь; Т — таблетка; ТПО — таблетка, покрытая оболочкой; ТР — таблетка растворимая; ФТ — фильм-таблетки.

Из: Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. Москва, 1997.

нина ниже 30 мл/мин) дозу уменьшают примерно в 2 раза и ограничивают продолжительность курсового лечения.

**Побочные эффекты.** (См. табл. 5.5.) Кларитромицин не рекомендуют применять при беременности (1-й триместр). Препарат способен взаимодействовать с другими лекарствами; в частности, при совместном его назначении с теофиллином отмечается увеличение концентрации последнего в плазме. Поскольку кларитромицин влияет на печеночную инактивацию лекарств с цитохром Р-450-ассоциированными ферментами, он может усиливать эффекты карбамазепина, теофиллина, триазолама, вальпроата, кумариновых антикоагулянтов.

## Азитромицин

*Азитромицина дигидрат* — представитель нового поколения макролидных антибиотиков, т. н. азалидов. Он получен на основе эритромицина и имеет структуру 15-членного кольца с атомом азота, введенным в лактоновый цикл (рис. 5.3). Эти химические особенности обеспечивают повышенную кислотоустойчивость препарата и специфические фармакокинетические характеристики. В качестве лекарственного средства, содержащего азитромицин, используется препарат *сумамед* (табл. 5.4).

**Фармакодинамика.** К азитромицину, как антибиотику широкого спектра действия, чувствительны грамположительные кокки, анаэробы, грамотрицательные возбудители (особенно *Haemophilus influenzae*), атипичные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*) и *Helicobacter pylori*.

Антибактериальное действие бактериостатическое и (в высоких концентрациях) бактерицидное. Азитромицин, как и кларитромицин, влияет на синтез белка (табл. 5.1).

**Фармакокинетика.** (Параметры фармакокинетики антигеликобактерных средств см. в табл. 5.3.) Азитромицин кислотоустойчив и липофилен, поэтому хорошо всасывается, легко распределяется и проникает в ткани. Максимальная концентрация в плазме после энтерального приема достигается в среднем через 2–3 ч, что примерно в 2 раза снижает биодоступность препарата, в связи с чем его рекомендуют принимать за 1 ч до еды или через 2 ч после еды.

Связывание азитромицина в плазме зависит от его концентрации (табл. 5.3), в частности при концентрациях 50 нг/мл и 500 нг/мл данный показатель составляет 50 % и 12 %. Препарат имеет уникальные особенности распределения, которые отражаются в высоких значениях показателей объема распределения (более 30 л/кг) и клиренса (9 мл/мин/кг). Указывают на определенный "внутриклеточный тропизм" азитромицина с накоплением его в клетках и тканях, концентрация антибиотика в которых в 10–50 раз выше соответствующих концентраций в плазме. Антибиотик легко проникает в воспаленные ткани. В этом случае своего рода "транспортёром" служат фагоциты, накапливающие азитромицин и доставляющие его в воспаленный участок, где концентрация препарата на 24–34 % выше, чем в интактном.

Повышенная кумуляция определяет и особенности выведения препарата. Период полуэлиминации длительный (от 40 до 68 ч и более), что связано с медленным выходом антибиотика из тканевых депо. Эффективная концентрация в организме сохраняется в течение 5–7 дней после отмены препарата.

Фармакокинетические особенности азитромицина позволяют, во-первых, назначать препарат 1 раз в день, а во-вторых, проводить терапию кратким (обычно 3-дневным) курсом с учетом тканевого депонирования антибиотика.

Биотрансформация азитромицина происходит в печени. Основные его метаболиты — N- и O-деметилированные, а также другие неактивные метаболиты (-10).

**Показания к применению.** Азитромицин широко используют при инфекционных заболеваниях, вызванных чувствительной к антибиотикам микрофлорой, и особенно при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей, а также мочеполового тракта. Имеется положительный опыт применения азитромицина в сочетании с омепразолом и амоксициллином при лечении гастродуоденальных поражений, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (см. ниже).

Стандартная схема применения азитромицина предполагает однократный прием в сутки в течение 3 дней (по 500 мг) или 5 дней (1-й день — 500 мг, 2, 3 и 4-й — по 250 мг). Курсовая доза — 1,5 г. Препарат, как указывалось выше, принимают за 1 ч до или через 2 ч после еды.

**Побочные эффекты.** (См. табл. 5.5.) Препарат не рекомендуют принимать при беременности и грудном вскармливании. По-

## Нежелательные эффекты

Препарат	Нарушения функции желудочно-кишечного тракта	Нейротоксические эффекты
Метронидазол	Тошнота, рвота, понижение аппетита, обложенность языка, металлический привкус во рту При сочетании с амоксициллином: диспептические нарушения (диарея, запор), боли в эпигастральной области, стоматит, глоссит, редко: псевдомембранозный колит, гепатит	Головная боль, головокружение, повышенная возбудимость или сонливость, нарушение сна, депрессия, дискоординация движений, периферические нейропатии, судороги (при длительном лечении)
Амоксициллин	При сочетании с метронидазолом: диспептические нарушения (диарея, запор), боли в эпигастральной области, стоматит, глоссит, тошнота, рвота; редко: псевдомембранозный колит, гепатит	Головная боль, утомляемость, судороги (у больных, склонных к судорожным реакциям, при эпилепсии, почечной недостаточности)
Кларитромицин	Тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, диарея. Возможно увеличение показателей активности печеночных трансаминаз	Головная боль
Азитромицин	Тошнота, рвота, диарея (редко), боль в эпигастральной области Транзиторное увеличение активности ферментов печени	
Тетрациклин	Тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, диарея, запор, глоссит. Транзиторное повышение биохимических показателей печени (трансаминазы, щелочная фосфатаза, билирубин)	



Таблица 5.5

антигеликобактерных средств

Влияние на систему крови	Аллергические реакции	Прочие побочные реакции
Нарушения гемопоэза	Кожные: зуд, сыпь, крапивница	Артралгия, потемнение мочи (окрашенные метаболиты), ощущение жжения в уретре При сочетании с амоксициллином интерстициальный нефрит (редко)
Нарушения гемопоэза (лейкопения, агранулоцитоз)	Крапивница, эритема, отек Квинке, конъюнктивит, ринит; редко: анафилактический шок. Может наблюдаться перекрестная чувствительность к пенициллинам, цефалоспорином	
	Кожная сыпь	
Нейтропения Нейтрофилия, эозинофилия (редко)	Сыпь (редко)	
Нейтропения, гемолитическая анемия	Кожные аллергические реакции	Дисбактериоз, кандидоз

сколькx азитромицин не связывается с печеночными ферментами комплекса цитохрома Р-450, для него не характерно взаимодействие с другими лекарственными средствами, включая карбамазепин, теофиллин, фенитоин, дигоксин, кумариновые антикоагулянты и др. Рекомендуется разделять во времени (не менее 2 ч) прием азитромицина и антацидных средств.

### Рокситромицин

Рокситромицин является представителем полусинтетических антибиотиков группы макролидов. Препарат отличается по строению от эритромицина наличием алифатического заместителя в положении 9 (рис. 5.3), что повысило кислоторезистентность соединения и, следовательно, увеличило биодоступность. В качестве лекарственного средства используются препараты *рулид* и *реницин* (табл. 5.4).

**Фармакодинамика.** Спектр действия рокситромицина типичен для макролидов, в частности близок к спектру эритромицина. Рокситромицин проявляет антибиотическое действие в отношении многих видов стрептококков, некоторых видов стафилококков, атипичных микроорганизмов (микоплазмы, хламидии, легионеллы), *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae* и др. возбудителей. Устойчивость к рокситромицину проявляют *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.

В рамках рассматриваемой проблемы представляет интерес чувствительность к рокситромицину *H. pylori*. Выявлено, что активность (по показателю МПК<sub>90</sub>) рокситромицина выше, чем у эритромицина.

Антибактериальное действие препарата бактериостатическое и (в высоких концентрациях) бактерицидное. Рокситромицин, как и другие макролиды, влияет на синтез белка (табл. 5.1).

**Фармакокинетика.** (Параметры фармакокинетики указаны в табл. 5.3.) Рокситромицин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, причем его отличает хорошая стабильность в кислой среде желудочного содержимого. После приема внутрь в дозе 150 мг примерно через 2 ч достигается наивысшая концентрация в плазме (7,9 мг/л). Максимальные концентрации после приема доз 300 и 450 мг составляют, соответственно, 10,8 и 12,2 мг/л, при этом время достижения максимальной концентрации снижается

до 1,5 и 1,36 ч. Прием пищи задерживает всасывание антибиотика и замедляет достижение максимальной концентрации. При приеме во время или после еды биодоступность может снизиться на 25–50 %.

Антибиотик активно связывается с альбуминами плазмы. Клиренс рокситромицина смешанный: примерно половина введенного вещества метаболизируется, остальная часть выводится с мочой и через кишечник. Идентифицировано несколько метаболитов антибиотика.

Усредненный период полуэлиминации составляет 10–11 ч. Поэтому для поддержания терапевтической концентрации антибиотика достаточен двукратный прием в сутки.

Рокситромицин хорошо проникает в ткани, в частности в легкие, предстательную железу. Показано, что рокситромицин хорошо проникает в клетки, в частности в моноциты и нейтрофилы, и стимулирует их фагоцитарную активность.

**Показания к применению.** Рокситромицин применяют для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительной к антибиотику микрофлорой, которые затрагивают дыхательные пути, мягкие ткани, кожу, полость рта и мочевыводящие пути. Рокситромицин назначают профилактически у лиц, контактировавших с больными менингококковым менингитом.

Стандартная схема применения рокситромицина у взрослых предполагает двукратный прием в сутки, утром и вечером, до еды (суточная доза — 300 мг). При нарушении печеночного клиренса (у больных с нарушением функции печени) препарат назначают однократно. Считают, что у больных с нарушением функции почек и у пожилых пациентов нет необходимости в корректировке дозы.

**Побочные эффекты.** (См. табл. 5.5.) Не рекомендуют назначать рокситромицин при повышенной чувствительности к макролидам, в период беременности и лактации, детям до двухмесячного возраста. Не следует сочетать прием рокситромицина с препаратами, содержащими алкалоиды спорыньи. Это связано с тем, что рокситромицин усиливает сосудосуживающее действие алкалоидов спорыньи и может спровоцировать “эрготизм”, вплоть до некротических поражений сосудистой природы. Имеются указания на возможность риска токсичности дигоксина при совместном приеме с антибиотиком вследствие повышения биодоступности гликозида.

## Тетрациклин

*Тетрациклин* — хорошо известный антибиотик широкого спектра действия, имеющий четырехциклическую структуру (рис. 5.1).

**Фармакодинамика.** К тетрациклину чувствительна грамположительная флора (стрепто- и стафилококки, пневмококки, клостридии, листерии, палочки сибирской язвы), грамотрицательная флора (гонококки, коклюшная палочка, кишечная палочка, энтеробактер, клебсиелла, сальмонелла, шигелла), а также хламидии, микоплазмы, спирохеты.

Механизм действия тетрациклина (табл. 5.1) обусловлен его способностью связываться с рецептором на 30S-субъединице рибосом. Тетрациклин блокирует взаимодействие комплекса мРНК-рибосома с транспортной РНК для аминокислотных остатков, что предупреждает встраивание новых аминокислот в пептидную цепь. Избирательность действия тетрациклина объясняют лучшим (по сравнению с другими антибиотиками) транспортом в бактериальные клетки, нежели в клетки макроорганизма.

**Показания к применению.** Тетрациклин используют при заболеваниях, вызванных чувствительной к антибиотику флорой.

Стандартная доза препарата для приема внутрь — 250 мг 4 раза в день. Максимальная суточная доза — 2 г.

**Побочные эффекты.** (См. табл. 5.5.) Тетрациклин не рекомендуют применять с молоком, алюминийсодержащими антацидами и железосодержащими лекарственными средствами, т. к. препарат обладает способностью к хелатообразованию, в результате чего нарушается процесс всасывания.

## Препараты коллоидного висмута

Лекарственным средствам, представляющим группу препаратов коллоидного висмута (табл. 5.6), присущ комплексный эффект. Наряду с собственно антибактериальным (антигеликобактерным) действием, препараты висмута имеют тропность к пораженной эрозивно-язвенным процессом ткани, т. к. им свойствен «пленкообразующий» защитный эффект. Кроме того, они повышают секрецию защитной слизи и бикарбоната и снижают активность пепсина. (Более подробно свойства препаратов данной группы рассмотрены в гл. 4.)

## Фармакотерапия, ориентированная на эрадикацию *Helicobacter pylori*

Лечение любого заболевания в идеале должно быть этиотропным и патогенетическим. Однако материалы, изложенные в 1-й главе, убедительно свидетельствуют о том, что на сегодняшний день *Helicobacter pylori* нужно рассматривать не как этиологический фактор язвенной болезни, а как один из важных "участников" патогенеза данного заболевания. Этим обстоятельством объясняется появление термина "НР-ассоциированная язвенная болезнь (язва)" и кардинальное изменение стратегии лечения подобных больных, основу которой составляет та или иная форма антигеликобактерной терапии. Ее проведение является абсолютно оправданным и необходимым, а с 1994 г. — и узаконенным, ибо существует реальная возможность значительного уменьшения числа рецидивов и даже полного излечения больного на фоне начального достижения и последующего стойкого поддержания эффективной эрадикации микроба.

Если в 1990 г. в рекомендациях Международной рабочей группы, созданной на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее, проведение антигеликобактерной терапии было показано лишь пациентам с трудно поддающейся или резистентной к обычному лечению язвенной болезнью, а также больным с неблагоприятным анамнезом (осложнение), то уже в 1995 г., согласно Положению, принятому Национальным институтом здоровья США, такому лекарственному воздействию подлежат все больные с "НР-ассоциированной язвенной болезнью" при любой ее локализации, будь то впервые выявленное заболевание или его рецидив. Весной 1997 г. это Положение поддержали и российские гастроэнтерологи, что нашло отражение в соответствующих рекомендациях по лечению НР-инфекции у больных язвенной болезнью (см. Приложение I).

Чрезвычайно важно отметить, что факт эндоскопической верификации дуоденальной язвы служит прямым показанием для назначения антигеликобактерной терапии (P. D. Greenberg, 1996), в то время как медиогастральные формы требуют исключения злокачественной природы изъязвления и достоверных доказательств его сочетания с инфекцией *Helicobacter pylori* (НР-ассоциированная форма). К сожалению, сегодня далеко не все медицинские учреждения, особенно неспециализированные, располагают такими возможностями. В мировой практике для диагностики НР

Висмутсодержащие препараты, применяемые для антигеликобактерной терапии<sup>1</sup>

Препарат	Производитель	Лекарственная форма	Действующее начало	Количество (мг)
Де-Нол	Yamanouchi Europe, Нидерланды	Таблетки	Комплексная соль висмута с лимонной кислотой (трехокись висмута в форме коллоидного субцитрата висмута)	120
Вентрисол	Познаньский фармзавод Польфа, Польша	Таблетки, покрытые оболочкой	То же	120
Бизмат	K. S. Pharmaceuticals, США	Суспензия для приема внутрь во флаконах	То же	355 мл (130 мг в 15 мл)
Биснол	Wave International, Индия	Таблетки, покрытые оболочкой	То же	120
Трибимол	Torrent, Индия	Таблетки	То же	120
Пилорид <sup>2</sup>	GlaxoWellcome, Великобритания	Таблетки, покрытые оболочкой	Ранитидин висмут цитрат	400

Десмол	Maevska Pharmaceuticals, США	Таблетки Гель	Висмута субсалицилат	262 237 мл (17,5 мг в 1 мл)
Розовые таблетки и розовая жидкость	Herrigo Co, USA Upteka, США	Таблетки для разжевывания Суспензия для приема внутрь	То же	262 237 мл (262 мг в 15 мл)
Бисмофальк	Dr. Falk Pharma, Германия	Таблетки	Висмута субгаллат Висмута субнитрат	50 100

<sup>1</sup> Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. Москва, 1997.

<sup>2</sup> При лечении по схеме эрадикации *H. pylori* препарат назначают 2 раза в сутки, сочетая в первые 2 недели с антибиотиком (амоксциллином или кларитромицином).

применяются различные методы: бактериологический, цитологический (мазки-отпечатки), дыхательный — с использованием меченой  $^{13}\text{C}$ - и  $^{14}\text{C}$ -мочевины, а также уреазный тест, однако “золотым стандартом” признан морфологический метод со специальными окрасками гистологических препаратов. С целью проведения первичного скрининга для установления необходимости антигеликобактерной терапии определяют в крови антитела классов А и G и динамику их титров иммуноферментным анализом.

Напомним, что основная цель антигеликобактерного лечения — эрадикация НР. Ее должны подтвердить как минимум 2 диагностических исследования, проведенных разными методами не ранее чем через 4–6 недель после окончания любой из лечебных схем. При морфологическом методе диагностики обычно используются 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из его антрального отдела. Под эффективной эрадикацией подразумевается “исчезновение” вегетативных и кокковидных форм НР, ибо последние особенно устойчивы к антибактериальному лечению.

По мнению E. A. J. Rauws и R. W. M. van der Hulst (1995), снижение титра антител IgG в 2 раза через 3–6 месяцев после окончания лечения служит весомым признаком эрадикации НР и не требует подтверждения инвазивными методами диагностики. (Однако, как мы полагаем, это утверждение спорно.) Важной особенностью НР является ее способность относительно легко поддаваться воздействию различных антибиотиков в условиях *in vitro* и быть крайне “разборчивым” к влиянию тех же агентов *in vivo*, в связи с чем необходимо уже в начале обострения применять многокомпонентные схемы лечения (2–4 препарата), предполагающие разноплановое вмешательство в обменные процессы микробной клетки с целью ее разрушения. Нередко результаты лечения отличаются в разных центрах, и они трудно сопоставимы. Иногда это зависит от неодинакового, подчас просто малого числа наблюдений. Но чаще расхождение в результатах определяют 2 обстоятельства:

- 1) резистентность к антибиотикам, которая весьма существенно сказывается на конечном результате — процентном показателе эрадикации НР. Заметим, что толерантность к некоторым антимикробным средствам, особенно к метронидазолу (нитроимидазолу) и кларитромицину (макролидам), в разных регионах неодинакова. В ряде стран, в т. ч. и в России, этот фактор учитывается теоретически, но не доказывается убедительными практическими данными;

2) наличие или отсутствие готовности и желания (или, напротив, нежелания) больного активно лечиться предложенными лекарствами. Данное обстоятельство, как считают многие исследователи, имеет первостепенное значение для достижения успешной эрадикации НР.

Идеальный антимикробный агент должен обладать ограниченным спектром действия, стабильностью и активностью в любой рН-среде (кислой, нейтральной и даже слабо щелочной), способностью проникновения сквозь слой слизи без уменьшения антимикробных свойств либо из просвета желудка, либо со стороны собственной пластинки (*lamina propria*), а комбинация микробных агентов должна быть простой, высокоэффективной, дешевой, лишенной серьезных проявлений побочного действия и обеспечивающей высокий процент эрадикации НР. К сожалению, на сегодняшний день нет такого сочетания антимикробных препаратов, которое бы удовлетворяло всем вышензложенным требованиям, однако поиск продолжается.

## Монотерапия

При назначении монотерапии препаратами коллоидного висмута или амоксициллином показатель эрадикации НР не превышает 15–20 %. Более эффективен кларитромицин, которому свойствен довольно широкий диапазон показателя эрадикации НР — от 15 до 54 %. Общепринято, однако, что антигеликобактерная терапия считается эффективной, если показатель НР-эрадикации превышает 80–90 %.

“Сольное” назначение нитроимидазола и любого из макролидов часто сопровождается последующим развитием полной резистентности к какой бы то ни было антибактериальной терапии.

L. A. Noach и соавт. (1995) провели курс антигеликобактерного лечения 850 больным и выявили, что монотерапия препаратами висмута или антибиотиками сопровождалась крайне низким показателем эрадикации НР (8–24 %). Сочетание приема висмута с двумя антибиотиками повышало этот показатель до 30–85 %, однако этого все же недостаточно, чтобы рекомендовать монотерапию для эрадикации НР.

## Двойная терапия

Двойная терапия — сочетание в разных вариантах и комбинациях двух лекарственных препаратов, принадлежащих к антибактериальным (антигеликобактерным) средствам.



Первые варианты двойной терапии включали препараты коллоидного висмута (де-нол, трибимол, вентрисол) в стандартных дозах по 120 мг 3 раза в день за 40 мин до еды и на ночь или по 240 мг за 40 мин до завтрака и ужина, а иногда через 1,5–2 ч после ужина; либо а) амоксициллин по 0,5–1,0 г 2–3 раза в сутки после еды; б) кларитромицин по 0,25–0,5 г 2–3 раза в день; в) метронидазол по 500 мг 4 раза в день после еды. С. S. Goodwin и соавт. сообщали (1988), что при совместном применении препаратов висмута с метронидазолом показатель эрадикации НР достигал 91 % у больных с повышенной чувствительностью к данному антибиотику и только 20 % — у пациентов, толерантных к нему. В связи с этим авторы рекомендуют обязательное предварительное определение чувствительности к имидазольным производным. При тестировании многих штаммов микроба резистентность к нитроимидазолам оказалась весьма высокой — 60 % (F. Megrand и соавт., 1994). По материалам тех же исследователей, резистентность к кларитромицину существенно ниже (около 5 %), хотя в отдельных случаях она достигала 9,8 %. В США резистентность НР к макролидам значительно выше, чем в Европе, что иногда заметно сказывается на показателе эрадикации НР.

Попыткой избавиться от возможного влияния метронидазола на исход лечения стала широкая апробация сочетания блокаторов протонной помпы (омепразол) в дозе 20–40 мг в сутки с амоксициллином или кларитромицином. Омепразол обеспечивал длительное подавление кислотообразования (не менее 18 ч) с поддержанием показателя рН содержимого желудка выше 3, что предопределяло оптимальные условия для эрадикации НР. Правда, R. Logan и соавт. (1995) установили, что под влиянием омепразола колонии НР активно “перемещались” в слизистую оболочку тела желудка, а также погружались из устья ямок в более глубокие их участки, чем и объясняется большой разброс в результатах лечения, особенно в тех случаях, когда для контроля использовались параллельные биопсии из тела и антрального отдела желудка. Оптимальные результаты, однако, были получены при назначении омепразола 2 раза в день по 20 мг и сочетании его с антибактериальной терапией (амоксициллин) по крайней мере в течение 2 недель. Показатель эрадикации НР колебался от 24 до 93 % (E. A. J. Rauws, R. W. M. van der Hulst, 1995). От назначения метронидазола в составе двойной терапии предостерегают Noach и соавт. (1994). По их наблюдениям, показатель эрадикации НР при 2-недельном использовании омепразола и амоксициллина относительно невысок — 55 %.

Изучая механизм двойной терапии, А. F. Goddard и соавт. (1996) обнаружили, что омепразол не только закономерно снижает кислотную секрецию, но и повышает выделение ампициллина вместе с желудочным соком, что, по-видимому, оказывает более активное губительное действие на НР.

Многие авторы признают удачной комбинацию омепразола с кларитромицином, т. к. этот антибиотик при сравнении его с другими представителями макролидов имеет некоторые преимущества: он кислотоустойчив и хорошо растворяется при низких значениях рН. Кроме того, в отличие от остальных макролидов, кларитромицин обладает способностью накапливаться в слизистой оболочке желудка, чем объясняется относительно высокий показатель эрадикации НР (около 50 %) даже при монотерапии.

В целом сочетание кларитромицина с омепразолом обеспечивало весьма неплохой показатель эрадикации НР, который колебался от 61 до 72 % (R. W. M. van der Hulst, G. N. J. Tytgat, 1995). Полагают, что в дальнейшем при более широком использовании кларитромицина, стоимость которого довольно высока, его эффективность может снизиться за счет роста кларитромицинустойчивых форм НР.

Результаты многоцентровых исследований показали, что в группе больных с дуоденальной язвой, получавших омепразол в течение 4–5 недель, число рецидивов через 3–5 месяцев (в отдельных наблюдениях) в 4 раза превышало таковое во второй группе пациентов, принимавших омепразол в сочетании с амоксициллином в течение 2 недель.

И все же анализ большинства работ, содержащих данные как открытых наблюдений, так и контролируемых исследований, заставляет признать, что показатель эрадикации НР при двойной терапии редко достигает даже 80 %, что конечно же не устраивает гастроэнтерологов, которые не прекращают поиск новых антигеликобактерных схем. За видимой простотой и доступностью (нередко подкупающей больных) кроется недостаточно высокий лечебный эффект, хотя именно он и должен составлять основную ценность любой антигеликобактерной терапии.

Столь сдержанная оценка двойной терапии отнюдь не означает, что к ней вообще не стоит прибегать в клинической практике лечения пациентов с язвенной болезнью. Вместе с тем нельзя не признать, что при назначении двойной терапии существует предел величины показателя эрадикации НР, который, если судить

объективно, вовсе не оптимален, и его, по-видимому, можно повысить за счет поиска и применения новых комбинаций и увеличения числа компонентов в схеме.

Одна из возможных модификаций двойной терапии представлена в серии работ немецких исследователей Е. Bayerdorffer и соавт. (1995) и J. Labenz и соавт. (1995). Основываясь на материале, содержащем сведения почти о 300 больных (с использованием плацебо в качестве контроля), они выявили, что увеличение суточной дозы амоксициллина до 2,25 г, а омепразола — до 120 мг с последующим ее 2-недельным снижением до 20 мг к исходу 6-й недели резко повысило показатель эрадикации НР (до 91 %). По их данным, показатели заживления язв и эрадикации НР оказались одинаковыми. Авторы проследили и отдаленные результаты: через 1 год у больных, лечившихся по новой схеме, частота рецидивов при сохраняющейся эрадикации НР составила всего 1,6 %, а в группе больных, принимавших плацебо, — 49 %. Комментарии здесь излишни. Низкий показатель частоты рецидивов не позволяет, тем не менее, говорить об излечении больных, потому как сроки отдаленных наблюдений все же весьма невелики. Этими же исследователями получены аналогичные результаты и при назначении 80 мг омепразола. Однако обе представленные схемы очень трудно применить в повседневной практике, ибо большие дозы дорогостоящего омепразола делают такое лечение просто недоступным. Видимо поэтому работы немецких авторов не получили должной поддержки со стороны гастроэнтерологов.

Наверное, правы А. J. de Cross и В. J. Marshall (1993), рассматривающие двойную терапию как один из вариантов резервного лечения, к которому следует прибегать только при подтверждении толерантности больных к другим антигеликобактерным средствам. Не стоит, вероятно, забывать и о том, что двойная терапия крайне редко сопровождается побочными эффектами, а в наше время, изобилующее подобными реакциями разной этиологии, это обстоятельство весьма существенно. Правда, у больных с повышенной чувствительностью к пенициллину назначение амоксициллина нецелесообразно, т. к. оно чревато неожиданными серьезными осложнениями (G. N. J. Tytgat, 1995). R. H. Hunt (1997) рассматривает современный вариант двойной терапии (представитель семейства омепразола в сочетании с кларитромицином или амоксициллином) как первую линию терапии, сопровождающую

юся небольшим числом побочных проявлений и высоким процентом ирадикации *H. pylori*.

Недавно (1997 г.) в США предложен метод двойной терапии, проводимой в течение двух недель. В нем используется новый аналог омепразола (Prilosec) в дозе 40 мг однократно в сочетании с кларитромицином (Bioxin) в дозе 1,5 г, принимаемым в течение одних суток. В последующем проводится "долечивание" прилосеком по 20 мг в сутки. Лечебный эффект применения такого метода высокий, эрадикация *H. pylori* достигает 90 %.

### Тройная терапия

Теоретической предпосылкой возникновения т. н. тройной терапии стали доказательства отсутствия эндогенной системы, обеспечивающей подавление роста НР.

Создатель и популяризатор тройной терапии — видный нидерландский гастроэнтеролог G. N. J. Tytgat, энтузиаст, активно работающий над многими проблемами гастроэнтерологии. Он с 1994 г. широко пропагандирует внедрение "традиционной" тройной терапии, включающей соль висмута (субцитрат) в дозе 120 мг 4 раза в день за 40 мин до еды, метронидазол или тинидазол в дозе 0,6–1,5 г в день после еды и тетрациклина гидрохлорид в дозе 500 мг 4 раза в день после еды. (Тетрациклин можно заменить амоксициллином в дозе 1,5–2,0 г в день. См табл. 5.9.) По данным автора, проведение тройной терапии в течение 1–2 недель обеспечивает высокий показатель эрадикации НР (85–90 %). К сожалению, прием этих препаратов нередко сопровождается побочными эффектами (табл. 5.7, 5.8), в т. ч. тошнотой и рвотой, жжением слизистых оболочек ротовой полости и языка, диареей, метеоризмом, зудом, диспептическими жалобами. Самое опасное (но редкое) осложнение — псевдомембранозный колит, который способен развиться даже после прекращения лечения. Симптомы в большинстве случаев возникают на второй неделе лечения, поэтому многие гастроэнтерологи предпочитают 7-дневную терапию. В среднем, почти у 1/3 пациентов, получавших тройную терапию, имеют место те или иные проявления побочного действия (чаще — их сочетания), что вынуждает больных прекращать лечение. Кроме того, больные психологически не подготовлены к регулярному приему большого числа таблеток и иногда отказываются от лечения в самом его разгаре. Последней проблеме многие исследователи придают серьезное значение.

Таблица 5.7

Побочные проявления тройной терапии (G. N. Tytgat, 1995)

Побочный эффект	Частота (%)
Тошнота, рвота	20
Жжение в ротовой полости, глотке; жжение во влагалище; кандидоз	15
Диарея	10
Сыпи	5
Головокружение, изменение зрения	2
Псевдомембранозный колит	1

G. N. Tytgat (1995), отмечая, что тройная терапия не обеспечивает 100 % эрадикации НР, и пытаясь понять, почему это происходит, указывает на ряд причин, которые, как он полагает, вполне очевидны:

- 1) недостаточная концентрация лекарственного средства в слое желудочной слизи и слизистой или в ее криптах (ямках);
- 2) резистентность НР к антибиотикам и местная их инактивация за счет недостаточного "ощелачивания" среды в желудке (такого рода "резистентность" по отношению к НР свойственна метронидазолу и кларитромицину, но не амоксициллину и тетрациклину);
- 3) снижение антибактериальной активности при периодическом колебании величин рН среды, которые не всегда регистрируются;
- 4) несоблюдение необходимых сроков лечения из-за прекращения приема лекарств больным. W. A. de Boer (1996) считает, что врач должен заранее рассказать больному о всех возможных побочных эффектах тройной или квадротерапии, в частности о том, что только 5 % пациентов страдают серьезными осложнениями — тошнотой и рвотой. Тогда как у большинства пациентов (> 50 %) могут отмечаться лишь незначительные проявления побочного действия: легкая тошнота, потемнение стула, изменение вкуса и др. Необходимо предупредить пациента, чтобы во время лечения

Таблица 5.8

Главные побочные проявления лекарств, используемых для антигеликобактерной терапии (G. N. Tytgat, 1995)

Висмут Омепразол Тетрациклин	Темный стул Головокружение Диарея, метеоризм Фоточувствительность Нарастание почечной недостаточности
Метронидазол	Псевдомембранозный колит Металлический привкус Рвота Анорексия Головная боль Повышение температуры Сыпи Нейропатия Тетурамподобная реакция при приеме алкоголя
Амоксициллин	Диарея, кандидоз Сыпи
Кларитромицин	Псевдомембранозный колит Диарея Тошнота Диспептические жалобы Головная боль Псевдомембранозный колит

он воздержался от употребления алкогольных напитков. Следует также объяснить больному (табл. 5.10), что не нужно бояться появления неприятных симптомов, ибо почти все они после окончания курса лечения полностью исчезают. W. A. de Voer (1996) утверждает, что подобному объяснению врач должен уделить не менее получаса (!) при первом посещении его больным (табл. 5.10);

- 5) резистентность к любой терапии у некоторых штаммов НР, природа которой остается пока не раскрытой и требует специальных методических разработок. Здесь же, по-видимому, уместно упоминание о кокковидных формах НР, которые легко образуются при приеме больными омепразола до начала тройной терапии. Эти формы либо вообще не поддаются воздействию антимикробных препаратов, либо реагируют на них очень слабо.

Таблица 5.9

Схемы лечения, обычно используемые при инфицировании *H. pylori* (по A. F. Dabezies, 1995)

Режим	Доза	Продолжительность терапии	Степень эрадикации НР (%)
<u>Тройная терапия, содержащая висмут</u> Тетрациклина гидрохлорид Метронидазол Висмут субсалицилат или Амоксициллин Метронидазол Висмут субсалицилат	500 мг x 4 раза в день 250 мг x 4 раза в день 2 табл. x 4 раза в день  500 мг x 4 раза в день 250 мг x 4 раза в день 2 табл. x 4 раза в день	2 недели  2 недели	90  90
<u>Двойная терапия</u> Амоксициллин Омепразол или Кларитромицин Омепразол	500 мг x 4 раза в день 20 мг x 2 раза в день  500 мг x 3 раза в день 20 мг x 2 раза в день	2 недели  2 недели	60–80  80–85
<u>Тройная терапия без висмута</u> Амоксициллин Кларитромицин Омепразол или Метронидазол Кларитромицин Омепразол	1 г x 2 раза в день 500 мг x 2 раза в день 20 мг x 2 раза в день  500 мг x 2 раза в день 500 мг x 2 раза в день 20 мг x 2 раза в день	1 неделя  1 неделя	90  90

Таблица 5.10

## Рекомендации по проведению тройной и квадротерапии

Врач должен:

1. Найти время для беседы с больным о современной стратегии лечения язвенной болезни.
2. Убедить больного в необходимости проведения антибиотикотерапии.
3. Позволить больному выбрать ту или иную антигеликобактерную схему лечения.
4. Предупредить больного о возможных проявлениях побочного действия препаратов.
5. Разъяснить больному целесообразность заблаговременного приготовления таблеток на каждый день курсового лечения.
6. Попросить больного вернуть упаковки из-под лекарств при посещении врача по окончании курса лечения<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> При строгом выполнении больным назначений врача контрольная эндоскопия не проводится.

Из: W. A. de Boer, 1996.

При невысоком показателе эрадикации НР, по мнению G. N. Tytgat (1995), рецидивы язвенной болезни отмечаются у 50–60 % больных, при излечении же от этой инфекции — только у 2–2,6 %. Аналогичная картина наблюдается и при осложнениях язвенной болезни.

G. N. Tytgat, несмотря на присущий ему оптимизм, все же сомневается, что до конца текущего века будет создана “магическая пуля” в виде одного препарата, обеспечивающего стойкую эрадикацию НР. Автор настаивает на том, что если резистентность к метронидазолу составляет менее 5 %, то стандартной оптимальной схемой лечения является тройная терапия. В регионах, где имеет место высокая резистентность к метронидазолу, альтернативой тройной терапии служит омепразол в сочетании с кларитромицином и амоксициллином.

Американский исследователь D. Y. Graham (1995) считает, что при проведении эрадикации НР важно добиться синергизма антибактериальных средств. Если используются препараты, действие каждого из которых служит лишь “добавлением” (аддитивный эффект), эрадикация НР не превышает 30–40 %, в то время как при наличии синергизма препаратов этот показатель возрастает до 90 % (рис. 5.4). G. N. Tytgat называет предложенную им схему “традиционной”; D. Y. Graham рассматривает некоторые



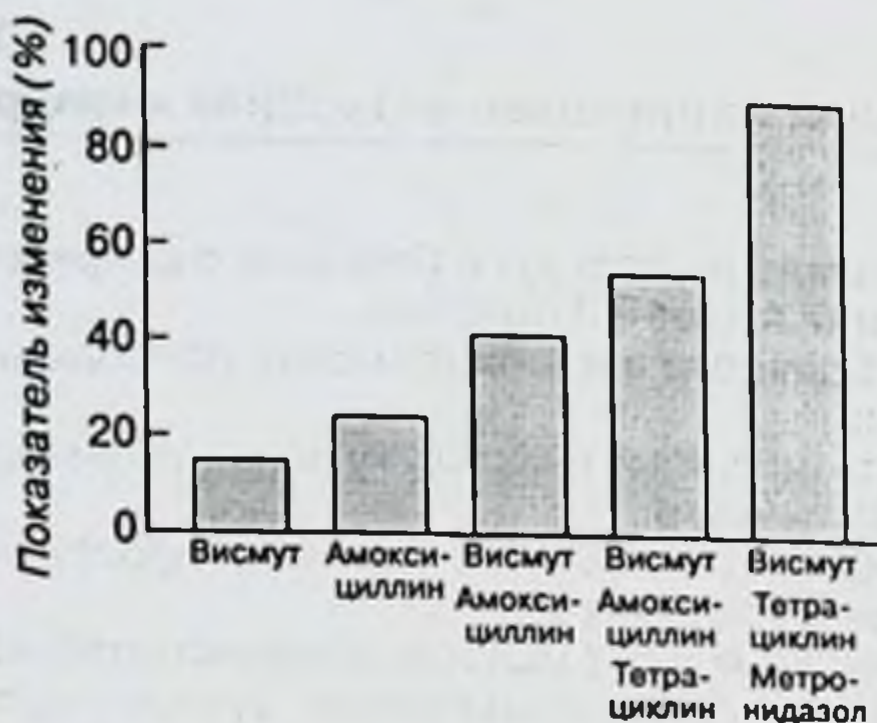


Рис. 5.4. Комбинированная терапия НР-инфицированных больных. (По: D. Y. Graham, 1995, с изменениями.)

тройные сочетания лекарств, направленные на эрадикацию НР-инфекции, как "экспериментальные" (табл. 5.11).

D. Y. Graham предлагает проводить любые трехкомпонентные антигеликобактерные схемы в течение 14 дней, после чего больной, если он конечно хорошо переносит явное обострение язвенной болезни, 4 недели получает либо  $H_2$ -рецепторные блокаторы 2 и 3-го поколения, либо блокаторы протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол).

D. Y. Graham сообщает, что к концу 1995 г. тройная терапия прошла успешную клиническую апробацию более чем на 3 тыс. больных. Он считает включение препаратов висмута в лечебные схемы обязательным, т. к. благодаря своей выраженной бактерицидной активности они существенно уменьшают микробную массу (пул); почти не разрушаясь, достигают зон, расположенных под слизью, куда антибиотикам "проникнуть" сложно, а иногда и невозможно; к тому же их действие не зависит от pH среды.

Американский гастроэнтеролог, в целом одобряя принципы лечения G. N. J. Tytgat, уточняет, что тройную терапию резонно начинать с сочетания тетрациклина, кларитромицина и висмута, поскольку у 20 % больных имеется резистентность НР к метронидазолу. Конечно, в регионах, где толерантность микроба к этому препарату действительно низка, вполне оправдана замена кларитромицина метронидазолом, тем более что последний значительно дешевле.

D. Y. Graham справедливо замечает, что любая антигеликобактерная схема, если в нее включен омепразол в повышенной до 120 мг дозе (как предлагают немецкие исследователи), особенно в сочетании с недавно синтезированным макролидом — аритромицином, приравнивается по материальным затратам к весьма дорогостоящей операции по поводу язвенной болезни (которая, как известно, сейчас почти не применяется). Что касается двойной терапии, D. Y. Graham отдает предпочтение сочетанию 2-х антибиотиков, сопровождающееся наиболее высоким показателем эрадикации НР (табл. 5.11).

На наш взгляд, важно подчеркнуть, что эрадикация НР достигается и без участия антисекреторных препаратов, причем ее уровень может превышать 80 % и сопровождаться рубцеванием большинства активных язв, резким уменьшением числа рецидивов и осложнений в отдаленные сроки. Это отнюдь не умаляет значения кислотно-пептического фактора, но доказывает принципиальную роль микробной инвазии в поддержании хронического, рецидивирующего течения язвенной болезни.

В то же время D. Y. Graham считает, что обострение язвенной болезни требует непременно 4-недельного "долечивания", для которого лучше применять  $H_2$ -гистаминрецепторные блокаторы, ибо они гораздо дешевле блокаторов протонной помпы. Он полагает, что в перспективе показатель эрадикации НР превысит 90 %, однако для этого нужно искать новые сочетания лекарственных агентов, которые к тому же должны пройти широкую апробацию на больших группах больных в контролируемых многоцентровых исследованиях. К сказанному, по-видимому, необходимо добавить, что в дальнейшем углубленном изучении нуждаются различные стороны обмена самого НР, и прежде всего тотальная резистентность некоторых штаммов микроба к антибактериальным средствам, последствия которой отчетливо сказываются на успехе эрадикации НР. Не следует забывать и о реинфекции; правда, в развитых странах ее показатель не превышает 1–1,5 %.

В одной из программных работ D. Y. Graham оптимистично заявляет, что известные на сегодняшний день схемы антигеликобактерной терапии позволяют достичь излечения от НР-инфекции и тем самым приблизить возможность избавления от язвенной болезни.

Традиционная тройная терапия, предложенная в 1994–1995 гг., постепенно дополняется новыми комбинациями лекарственных

Таблица 5.11

Отдельные экспериментальные сочетания лекарств для эрадикации НР-инфекции<sup>1</sup>

Сочетание лекарств	Показатель излечения (%)	Сочетание лекарств	Показатель излечения (%)
<b>Двойная терапия</b>			
Производные нитрофуранов Висмут	5	Тетрациклин Омепразол	26
Метронидазол Висмут	70–80	Кларитромицин Амоксициллин	90
Гентамицин Омепразол	0	Кларитромицин Омепразол	75–85
Амоксициллин Омепразол	50		
<b>Тройная терапия</b>			
Тетрациклин Метронидазол Висмут	> 90	Азитромицин (2 дня) Метронидазол Висмут	28
Тетрациклин Амоксициллин Висмут	43	Кларитромицин Омепразол Висмут	73–81
Метронидазол Амоксициллин Висмут	48	Кларитромицин Тетрациклин Висмут	93
Амоксициллин Ранитидин Бикарбонат	39	Кларитромицин Омепразол Метронидазол	88–94
Ранитидин Метронидазол Амоксициллин	75–80	Кларитромицин Омепразол Амоксициллин	> 90
Азитромицин (3 дня) Метронидазол Висмут	83	Амоксициллин Омепразол Метронидазол	85

<sup>1</sup> По: D. Y. Graham, 1995.

агентов, которые сохраняют "каркас" — 3-компонентную схему, — но могут содержать самые разные препараты. При разработке более современных схем гастроэнтерологи преследуют 3 основные задачи:

- 1) повышение показателя эрадикации НР;
- 2) сокращение сроков лечения до 1 недели с целью уменьшения числа побочных проявлений, а значит, и приобретения "содействия" со стороны больного, который становится его союзником и помощником в лечении;
- 3) возможное дополнение 3-компонентной схемы новыми составляющими, способными усилить лечебный эффект (например, квадротерапия с омепразолом).

G. N. Tytgat (1996) попытался дать сравнительную оценку разных вариантов тройной терапии. Даже при использовании "традиционной" схемы у 2500 больных процент эрадикации оказался достаточно высоким — 86,5 %.

В 1995–1996 гг. был внедрен в клинику комплексный препарат *пилорид*, являющийся ранитидин-висмут цитратом. Пилорид назначался 2 раза в день в дозе по 400 мг в течение 4 или 8 недель. В первые 2 недели он сочетался либо с амоксициллином в дозе 2 г, либо с кларитромицином в дозе 1,0–1,5 г. Большинство больных хорошо перенесло эту схему, однако описаны и побочные проявления: потемнение стула, диарея, потемнение языка, боли в животе, преходящие головные боли и транзиторное повышение трансаминаз; наблюдались также единичные случаи кожных высыпаний и зуда. В первых публикациях, содержащих результаты применения пилорида в многоцентровых контролируемых двойных слепых исследованиях, показатель эрадикации НР составлял от 82 до 94 % (K. D. Bardhan и соавт., 1995; W. L. Peterson и соавт., 1996). Пилорид, на наш взгляд, удачно сочетает в себе способность одновременного воздействия как на кислотообразование, так и на НР. Эрадикация НР достигается добавлением мощных антибиотиков.

G. A. Pirlan и соавт. (1997), проанализировав результаты 75 исследований (проведенных в разных регионах), пришли к выводу, что у больных, лечившихся пилоридом в сочетании с кларитромицином, процент эрадикации НР существенно выше такового при назначении этого же антибиотика вместе с омепразолом.

Многие авторы предлагают "однонедельную" терапию пилоридом в сочетании с кларитромицином и тинидазолом с последующим "долечиванием" больных  $H_2$ -рецепторными блокаторами до 4-х недель.

М. Lazzaroni и соавт. (1995), проводившие месячный курс лечения омепразолом по 20 мг в день в сочетании с 3 г амоксициллина и 1 г метронидазола во 2-ю и 3-ю недели терапии, установили, что показатель эрадикации НР достигал 79 %. В последующие 6 месяцев при отсутствии НР рецидивы дуоденальной язвы имели место только у 19 %, в то время как при его обнаружении — у 84 % (!). Противорецидивный эффект вполне убедителен.

За рубежом оказалась весьма популярной антигеликобактерная схема итальянца F. Vazzoli (1994), включавшая прием 1 г метронидазола, 40 мг омепразола и 500 мг кларитромицина в день в течение 2 недель с последующим назначением 300 мг ранитидина в день в течение 4 недель. Показатель эрадикации НР при этой схеме составил 88 %, а частота легких проявлений побочного действия — только 18 %. М. М. Yosfi (1996), заменивший в схеме F. Vazzoli омепразол на ранитидин, выявил, что показатель эрадикации НР остался достаточно высоким — 78 %, а частота проявлений побочного действия увеличилась до 27 %. Правда, все побочные эффекты были легкими и включали лишь единичные случаи диареи и изменение вкуса. Необходимо отметить, что строгому соблюдению врачебных предписаний следовали 98 % больных, т. е. практически все пациенты. F. Vazzoli и М. М. Yosfi, а также G. D. Bell и соавт. (1993) оценивают результаты своих исследований весьма оптимистично, считая, что их антигеликобактерные схемы обладают неоспоримыми преимуществами по сравнению со стандартной тройной терапией; к тому же больные легче переносят предложенные им сочетания лекарственных средств.

Лечебный эффект замены метронидазола на амоксициллин или кларитромицин в схеме F. Vazzoli еще не подвергался тщательному анализу. Однако известно, что в Италии резистентность НР к метронидазолу встречается достаточно часто. И если F. Vazzoli и соавт. в одной из работ (1994), содержащей результаты исследований с применением омепразола, кларитромицина и метронидазола, приводят данные, что показатель эрадикации НР составлял 95 %, то G. D. Bell и соавт. (1993) обнаружили, что при одинаковой длительности курса лечения (2 недели), но с заменой в этой схеме кларитромицина на амоксициллин, показатель эрадикации НР у больных, чувствительных к метронидазолу, оказался весьма высок — 96,4 %, а у резистентных к нему — значительно ниже (75 %). По-видимому, включение кларитромицина в какой-

то мере нивелирует резистентность к метронидазолу, но это лишь предположение, которое требует доказательств.

А. М. Seguga и соавт. (1997) определили эффективность применения схемы тройной терапии на основе коллоидного субцитрата висмута, в которой метронидазол был заменен на фуразолидон (100 мг, 4 раза в день, 2 недели), а в качестве третьего компонента использовался амоксициллин. Эрадикация *H. pylori* наблюдалась у 86 % пациентов; побочные эффекты легкой степени тяжести — у 20 %. Авторами сделан вывод о том, что применение стандартной схемы терапии, в которой метронидазол заменяется на фуразолидон, может оказаться весьма успешным именно ввиду возрастающей резистентности *H. pylori* к метронидазолу и макролидам.

М. В. Fenesty (1996) провел сравнительный анализ лечебной эффективности и стоимости трех самых распространенных схем антигеликобактерной терапии (курс — 2 недели). Контрольная группа больных получала  $H_2$ -гистаминрецепторные блокаторы в течение 2 лет. Стоимость лечения включала оплату посещений врача, эндоскопий, лекарств. Как выяснилось, наиболее дешевая схема — это стандартная тройная терапия (720 долларов)<sup>1</sup>; курс лечения омепразолом и кларитромицином обошелся в 768 долларов, а омепразолом и амоксициллином — в 1028 долларов. Показатель эрадикации НР во всех 3 группах оказался очень близким. Плата за двухлетнее лечение  $H_2$ -гистаминрецепторными блокаторами, почти не влияющее на НР, составила 1761 доллар, т. е. оно существенно дороже. М. В. Fenesty относит 2-недельную стандартную тройную терапию к методам выбора с учетом толерантности к метронидазолу и невыполнения больными предписаний врача, ибо оба эти момента резко снижают эффективность лечения, а встречаются довольно часто.

По данным J. Greenberg (1996), на фоне длительного применения ранитидина (до 2 лет) число рецидивов достигало 86 %, а показатель эрадикации НР, напротив, был крайне низок — 8 %.

Тройная терапия претерпела целый ряд изменений (табл. 5.12); так, по одной из схем, включавшей омепразол (40 мг), амоксициллин (1,5 г) и метронидазол (1,2 г), больных лечили либо 7, либо 14 дней, а небольшая группа пациентов принимала метронидазол всего 4 дня. Разница в показателе эрадикации НР оказалась нич-

<sup>1</sup> Во всех схемах больные "долечивались"  $H_2$ -гистаминрецепторными блокаторами до 6 недель.

тожной, зато число побочных проявлений во 2-й группе превышало таковое в 1-й в несколько раз, к тому же некоторые нежелательные эффекты — зуд, металлический привкус во рту, рвота — в 7-дневной группе просто не отмечались.

Р. Mayedi и соавт. (1995) отметили, что при проведении стандартной 2-недельной тройной терапии, включавшей ежедневный прием 15 таблеток, 21 % больных отказывались от лечения (чаще всего из-за неприятных проявлений побочного действия лекарств). В качестве альтернативы им предложили следующую схему: 20 мг омепразола в сочетании с 250 мг кларитромицина и 500 мг метронидазола 2 раза в день. Курс лечения — 1 неделя. Преимущества такой схемы: 1) больные получали всего 2–3 таблетки 2 раза в день; 2) применялись малые дозы кларитромицина; 3) показатель эрадикации НР составил тем не менее 88 %; 4) хотя частота проявлений побочного действия оказалась относительно высокой — 38 %, все они легко переносились больными и потребовали прекращения лечения только у 1,3 % пациентов.

Р. Mayedi и соавт. (1995) полагают, что добавление омепразола даже в небольшой дозе (20 мг в день) значительно повышает антигеликобактерную активность кларитромицина и тинидазола, причем в тех случаях, когда прослеживается чувствительность к 5-нитроимидазолам, показатель эрадикации НР превышает 90 %, а при отсутствии таковой опускается ниже 30 %. Этот факт многократно подтверждался и ранее (G. D. Bell и соавт., 1992; R. Logan и соавт., 1994). Все же авторы считают, что предложенная ими схема оптимальна и при резистентности к 5-нитроимидазолам.

Новый вариант тройной терапии представили G. Bertoni и соавт. (1996), введя в схему азитромицин, который обладает кислотоустойчивостью и способен депонироваться в желудочной слизи. Кроме азитромицина (по 500 мг 1 раз в сутки в первые 3 дня лечения), в схему включались омепразол по 20 мг 2 раза в день и амоксициллин по 1 г 2 раза в день. Длительность лечения составила 2 недели. В итоге показатель эрадикации НР превысил 90 %. Все язвы, как показали проведенные через 8 недель контрольные эндоскопии, зарубцевались. Любопытно, что курение не повлияло на эффективность лечения. Авторы полагают, что их вариант тройной терапии весьма перспективен.

Анализируя исследования, посвященные применению тройной терапии, хочется особо выделить две работы, содержащие све-

## Схемы лечения, используемые для эрадикации НР

Схемы	Автор(ы)	Дозы
<b>Три антимикробных</b>		
Висмут Метронидазол Тетрациклин	G. N. J. Tytgat (1994)	480 мг/день 0,6–1,5 г/день 500 мг × 4 раза в день
Висмут Метронидазол Амоксициллин	J. H. Penston (1994) <sup>1</sup>	480 мг/день 1,0–1,5 г/день 1,5–2,0 г/день
<b>Два антимикробных препарата</b>		
Метронидазол Амоксициллин Ранитидин	E. Hentschel et al. (1993)	500 мг × 3 раза в день 750 мг × 3 раза в день 300 мг перед сном
Кларитромицин Амоксициллин Ранитидин	M. T. al-Assi et al. (1994)	500 мг × 3 раза в день 750 мг × 3 раза в день 300 мг перед сном
Метронидазол Амоксициллин Омепразол	G. D. Bell et al. (1995)	400 мг × 3 раза в день 500 мг × 3 раза в день 40 мг в день
Метронидазол Кларитромицин Омепразол	M. M. Yosfi et al. (1995)	500 мг × 2 раза в день 250 мг × 2 раза в день 20 мг × 2 раза в день

<sup>1</sup> Суммарный результат 6 исследований.

дения об определенных отклонениях в методике проведения наблюдений за пациентами.

Tseng-Shing Chen и соавт. (1995) сообщают о 62 больных, которые были успешно пролечены низатидином (H<sub>2</sub>-гистаминорецепторный блокатор 4-го поколения) в течение 8 недель, после чего одна группа, где почти сразу возникли рецидивы язвы, получала тройную терапию в течение 2 недель, а другая — в тече-



Таблица 5.12

(J. H. Walsh, W. L. Peterson, 1995)

Длительность лечения	Число больных	Эрадикация НР (%)	Побочные эффекты (%)	
			общие	вызванные прекращением лечения
<b>препарата</b>				
14-15 дней 14-15 дней 14-15 дней	432	89	32	3
10-14 дней 10-14 дней 10-14 дней	305	84	31	7
<b>и антисекреторный агент</b>				
12 дней 12 дней 6 недель	52	89	13	2
10 дней 10 дней 6 недель	28	86	34	0
14 дней 14 дней 14 дней	308	90	49	3
14 дней 14 дней 14 дней	33	88	18	0

ние 1 недели (рис. 5.5). Обращало внимание быстрое возникновение рецидивов, подтвержденных эндоскопией. На фоне 1- и 2-недельной терапии наблюдалось почти одинаковое и весьма значительное уменьшение числа рецидивов, а повторно возникающие язвы, как правило, сопровождалось обнаружением НР. Важен тот факт, что язвы, не зажившие при лечении антисекреторными препаратами, после добавления антигеликобактерной

терапии рубцевались и не рецидивировали в течение 1 года, если удавалось добиться эрадикации НР (что еще раз свидетельствует о важной роли микробного фактора в язвообразовании). Несмотря на то что у 20 % больных имели место рецидивы, авторы считают, что 1-недельная тройная терапия является вполне эффективной. Ее побочные проявления, по их данным, были преимущественно легкими, поэтому авторы рекомендуют заранее предупредить больных о возможных осложнениях в ходе лечения.

Почти одновременно А. Archimandritis и соавт. (Греция, 1995) осуществили очень похожие по методике наблюдения. Они проследили эффективность стандартной тройной терапии у больных с дуоденальными язвами, зажившими после курса омепразола или ранитидина. Тройная терапия проводилась 15 дней. Авторы отмечают, что по ее окончании показатель эрадикации НР составил 92 %, однако самое главное заключалось, по их данным, в том, что частота рецидивов в течение года не превысила 4–5 %. Хотя в Греции, как известно, резистентность к метронидазолу достигает 46 %. Необходимо подчеркнуть, что предварительная терапия антисекреторными средствами ни в коей мере не сказалась на достаточно выраженном числе проявлений побочного действия тройной терапии. Правда, они, как правило, были легкими и заставили прекратить лечение только у 2 % наблюдаемых.

Обе работы представляют особый интерес, т. к. в них рассматривается влияние антигеликобактерных средств на течение язвенной болезни после предварительного проведения курса антисекреторных агентов, в одном случае — на незажившие язвы, в другом — на уже зарубцевавшиеся. По-видимому, достижение в обоих случаях успешного лечебного эффекта дает основание для включения антигеликобактерной терапии в общую стратегию лечения язвенной болезни. Отсюда закономерно возникает вопрос: всегда ли нужно начинать с антигеликобактерных схем или же следует их назначать после антисекреторных агентов? Данная проблема чрезвычайно важна и заслуживает дальнейшего изучения.

В этом контексте представляют особый интерес наблюдения Т. J. Vogody и соавт. (1995). Их вариант лечения больных с обострениями язвенной болезни состоял в следующем: в течение 12 дней пациенты принимали омепразол (20 мг в день) или фамотидин (40 мг на ночь), а затем подключалась тройная терапия, состоящая из коллоидного висмута, тетрациклина (по 250 мг) и метро-

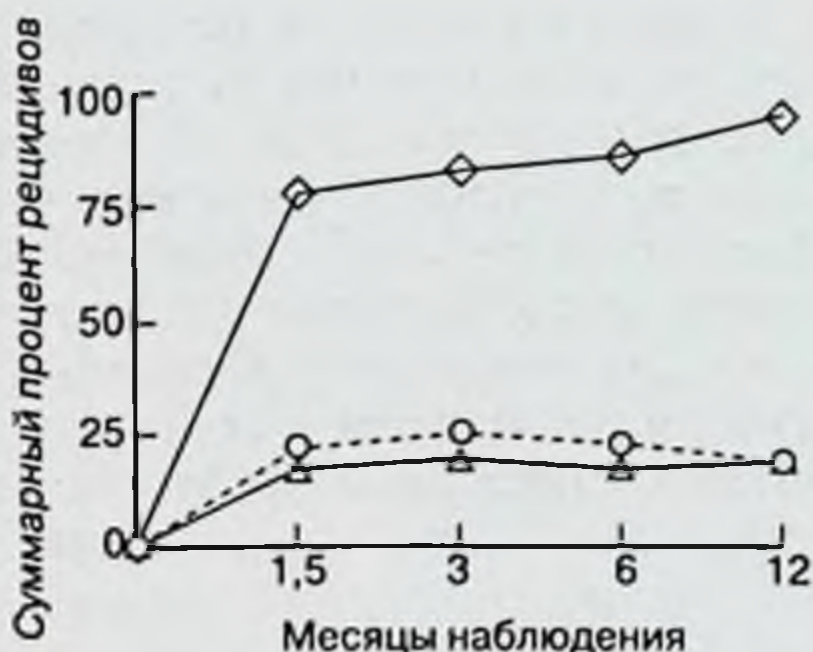


Рис. 5.5. Анализ числа рецидивов язвообразования за 12 месяцев (объяснения см. в тексте). Условные обозначения:  $\circ$  – 2-недельная тройная терапия;  $\Delta$  – 1-недельная тройная терапия;  $\diamond$  – терапия без назначения антигеликобактерных средств. (По: Tseng-Shing Chen et al. 1995, с изменениями.)

нидазола (по 250 мг 5 раз в день в 7, 11, 15, 19, 23 ч) в течение 2-х недель. Очень важно, что эрадикация НР при лечении омепразолом наблюдалась у 97,6 % (!) больных, а фамотидином — только у 89 %. Не менее существен тот факт, что предварительная терапия антисекреторными агентами уменьшала число проявлений побочного действия и резистентность к метронидазолу.

Второй вариант “усиленной” тройной терапии — это 1-недельная квадротерапия, т. е. сочетание стандартной тройной терапии либо с  $H_2$ -рецепторными блокаторами (ранитидин, фамотидин), либо с омепразолом (чаще 40 мг в день). Квадротерапия, по данным R. W. M. van der Hulst и G. N. J. Tytgat (1995), оказалась эффективной у 95 % больных с язвой двенадцатиперстной кишки. Добавление омепразола к висмутсодержащей тройной терапии сопровождалось повышением показателя эрадикации НР до 97 % (W. A. de Воег и соавт., 1995). Многие исследователи предполагают, что квадротерапия каким-то образом способствует преодолению резистентности НР к метронидазолу. Как известно, сам омепразол обладает умеренным прямым подавляющим действием на микроб.

Е. И. Ткаченко (1997) предлагает двухэтапное лечение обострения язвенной болезни (НР-ассоциированной язвы), разгра-

ничивая процесс лечения на индукцию ремиссии, включающую тройную или квадротерапию, и ее консолидацию (долечивание). Принципиально сходная тактика ведения подобных больных нами в полной мере разделяется. Широко используемый за рубежом термин "терапия step-down" подразумевает переход от более мощного омепразола к  $H_2$ -гистаминрецепторным блокаторам 2 и 3-го поколений или пилориду. Отметим, что установление окончательного места пилорида в этой схеме требует дальнейших исследований. Смена антисекреторного агента кажется необходимой и оправданной как с лечебных, так и экономических позиций.

### Схемы терапии, разработанные проф. Ткаченко Е. И. (1997–1998 гг.)

#### 1. Индукция ремиссии

Тройная терапия:

- 14 суток омепразол 0,02 г (1 табл.) утром;
- 7 суток (с 3–4-го дня терапии) кларитромицин по 0,5 г 2 раза в сутки;  
амоксициллин по 1,0 г 2 раза в сутки.

Квадротерапия:

- 14 суток омепразол 0,02 г (1 табл.) утром;
- 7 суток кларитромицин по 0,5 г 2 раза в сутки;  
Вентрисол<sup>1</sup> (де-нол) по 2 табл. 2 раза в сутки за 30 мин до еды;  
Тинидазол по 0,5 г 2 раза в сутки.

#### 2. Консолидация ремиссии (долечивание) — 3–4 недели

Фамотидин<sup>2</sup> 40 мг (1 табл.) на ночь или вентер (сукральфат) по 2 табл. 2 раза в сутки за 30 мин до еды.

В схеме тройной и квадротерапии один из антибиотиков может быть успешно заменен новым полусинтетическим препаратом из группы макролидов — рулидом (рокситромицином). Он стабилен в кислой среде, быстро всасывается, его концентрация в крови сохраняется постоянной в течение 12 ч. Назначается по 0,15 г 2 раза в день за 15–20 мин до еды утром и вечером.

<sup>1</sup> Назначение вентрисола в составе квадротерапии представляется спорным, т. к. известно, что он "работает" только в условиях кислой среды желудка, которая устраняется омепразолом.

<sup>2</sup> Аналоги: гастросидин, квамател в тех же дозах.

W. A. de Boer и соавт. (1995), основываясь на результатах рандомизированных контролируемых исследований, рассматривают квадротерапию как высокоэффективную антигеликобактерную схему (показатель эрадикации НР — 92,5 %), выгодно отличающуюся от других тем, что она действительна вне зависимости от реакции микроба на метронидазол; более того, ее эффект даже выше, если у НР имеется к нему резистентность. Авторы также показали, что двойная терапия (омепразол в сочетании с амоксициллином) малоэффективна (показатель эрадикации НР достигал лишь 55,6 %), поэтому при лечении язвенной болезни ее рекомендуется использовать только в качестве резервного средства.

Важные наблюдения провели В. J. Jamp и А. Norgby (1996), включив в квадротерапию вместо омепразола более современный блокатор протонной помпы — лансопразол в дозе 30 мг 2 раза в день, причем в сочетании с малыми дозами кларитромицина (500 мг в день) и метронидазола (800 мг в день). Результаты не отличались от таковых при стандартной тройной терапии. Авторы ссылаются на аналогичные выводы, полученные после пилотных исследований R. J. Adamек и соавт. (1995), заменивших лансопразол на пантопразол. Обе группы гастроэнтерологов отстаивают свои схемы лечения, полагая при этом, что взамен метронидазола можно без всякого ущерба назначить тетрациклин. Двухразовую схему поддерживает большинство пациентов.

Несколько раньше японские исследователи (Т. Furata и соавт., 1995) детально изучили лечебный эффект 2-недельной двойной терапии, включавшей лансопразол в дозе 30 мг и амоксициллин в дозе 1–2 г в день. Они наблюдали 100 % заживление язв как в желудке, так и двенадцатиперстной кишке. Кроме того, по их мнению, лансопразол почти не уступает препаратам коллоидного висмута в способности уничтожать НР (?). Они зафиксировали резкое снижение уреазной активности НР, при этом к исходу 3-го месяца лечения лансопразолом происходило рубцевание язв с образованием “белого” рубца на фоне снижения в сыворотке крови содержания гастрина и пепсиногена I. Эти находки сохранялись в течение 3 месяцев после прекращения лечения. По-видимому, мощное актисекреторное действие современных блокаторов протонной помпы и непосредственное подавление НР антибиотиком обеспечивает высокую и длительно сохраняющуюся антигеликобактерную активность антимикробных средств (в частности амоксициллина), что и приводит к столь значительным результа-

ничивая процесс лечения на индукцию ремиссии, включающую тройную или квадротерапию, и ее консолидацию (долечивание). Принципиально сходная тактика ведения подобных больных нами в полной мере разделяется. Широко используемый за рубежом термин "терапия step-down" подразумевает переход от более мощного омепразола к H<sub>2</sub>-гистаминрецепторным блокаторам 2 и 3-го поколений или пилориду. Отметим, что установление окончательного места пилорида в этой схеме требует дальнейших исследований. Смена антисекреторного агента кажется необходимой и оправданной как с лечебных, так и экономических позиций.

### Схемы терапии, разработанные проф. Ткаченко Е. И. (1997–1998 гг.)

#### 1. Индукция ремиссии

Тройная терапия:

- 14 суток омепразол 0,02 г (1 табл.) утром;
  - 7 суток (с 3–4-го дня терапии) кларитромицин по 0,5 г 2 раза в сутки;
- амоксициллин по 1,0 г 2 раза в сутки.

Квадротерапия:

- 14 суток омепразол 0,02 г (1 табл.) утром;
  - 7 суток кларитромицин по 0,5 г 2 раза в сутки;
- Вентрисол<sup>1</sup> (де-нол) по 2 табл. 2 раза в сутки за 30 мин до еды;
- Тинидазол по 0,5 г 2 раза в сутки.

#### 2. Консолидация ремиссии (долечивание) — 3–4 недели

Фамотидин<sup>2</sup> 40 мг (1 табл.) на ночь *или* вентер (сукральфат) по 2 табл. 2 раза в сутки за 30 мин до еды.

В схеме тройной и квадротерапии один из антибиотиков может быть успешно заменен новым полусинтетическим препаратом из группы макролидов — рулидом (рокситромицином). Он стабилен в кислой среде, быстро всасывается, его концентрация в крови сохраняется постоянной в течение 12 ч. Назначается по 0,15 г 2 раза в день за 15–20 мин до еды утром и вечером.

<sup>1</sup> Назначение вентрисола в составе квадротерапии представляется спорным, т. к. известно, что он "работает" только в условиях кислой среды желудка, которая устраняется омепразолом.

<sup>2</sup> Аналоги: гастросидин, квамател в тех же дозах.

W. A. de Voer и соавт. (1995), основываясь на результатах рандомизированных контролируемых исследований, рассматривают квадротерапию как высокоэффективную антигеликобактерную схему (показатель эрадикации НР — 92,5 %), выгодно отличающуюся от других тем, что она действенна вне зависимости от реакции микроба на метронидазол; более того, ее эффект даже выше, если у НР имеется к нему резистентность. Авторы также показали, что двойная терапия (омепразол в сочетании с амоксициллином) малоэффективна (показатель эрадикации НР достигал лишь 55,6 %), поэтому при лечении язвенной болезни ее рекомендуют использовать только в качестве резервного средства.

Важные наблюдения провели В. J. Jamp и A. Norby (1996), включив в квадротерапию вместо омепразола более современный блокатор протонной помпы — лансопразол в дозе 30 мг 2 раза в день, причем в сочетании с малыми дозами кларитромицина (500 мг в день) и метронидазола (800 мг в день). Результаты не отличались от таковых при стандартной тройной терапии. Авторы ссылаются на аналогичные выводы, полученные после пилотных исследований R. J. Adamek и соавт. (1995), заменивших лансопразол на пантопразол. Обе группы гастроэнтерологов отстаивают свои схемы лечения, полагая при этом, что взамен метронидазола можно без всякого ущерба назначить тетрациклин. Двухразовую схему поддерживает большинство пациентов.

Несколько раньше японские исследователи (Т. Furuta и соавт., 1995) детально изучили лечебный эффект 2-недельной двойной терапии, включавшей лансопразол в дозе 30 мг и амоксициллин в дозе 1–2 г в день. Они наблюдали 100 % заживление язв как в желудке, так и двенадцатиперстной кишке. Кроме того, по их мнению, лансопразол почти не уступает препаратам коллоидного висмута в способности уничтожать НР (?). Они зафиксировали резкое снижение уреазной активности НР, при этом к исходу 3-го месяца лечения лансопразолом происходило рубцевание язв с образованием “белого” рубца на фоне снижения в сыворотке крови содержания гастрина и пепсиногена I. Эти находки сохранялись в течение 3 месяцев после прекращения лечения. По-видимому, мощное актисекреторное действие современных блокаторов протонной помпы и непосредственное подавление НР антибиотиком обеспечивает высокую и длительно сохраняющуюся антигеликобактерную активность антимикробных средств (в частности амоксициллина), что и приводит к столь значительным результа-

там. Дополнительное 3-месячное лечение лансопразолом привело к оптимальному результату — образованию “белого” рубца. Причем даже через 3 месяца от начала курса лечения сохранялось высоко достоверное уменьшение числа колоний НР в желудочной слизи, что доказывает прямую антигеликобактерную активность сочетания лансопразола с амоксициллином. Возможно, именно эта двойная терапия, несмотря на ее высокую стоимость, станет схемой выбора в ближайшее время.

За последние 2 года появилось немало работ, содержащих результаты весьма обстоятельных контролируемых исследований, в которых сравнивалась эффективность различных вариантов двойной и тройной терапии. Разумеется, выводы, сделанные по результатам исследований, гораздо весомее, чем таковые в многочисленных открытых наблюдениях. Так, М. Фогпе и соавт. (1995) показали, что добавление препарата коллоидного висмута в обычных дозах (480 мг в день) к двойной терапии омепразолом (40 мг в день) и кларитромицином (1 г в день) в течение 1 недели привело к созданию чрезвычайно стабильной и безопасной комбинации лекарственных средств, которая обеспечивала довольно высокий показатель эрадикации НР — 80,6 %, а частота зарубцевавшихся язв при этом не отличалась от таковой при назначении 20 мг омепразола в течение 4 недель.

М. Фогпе и соавт., подобно многим, критикуют стандартную тройную терапию, которая, наряду с высокой эффективностью, сопровождается большим числом проявлений побочного действия (до 30 %). Кроме того, слишком высока резистентность НР к метронидазолу, резко снижающая возможность достижения необходимого уровня его эрадикации. Немаловажным фактором является и подчас непреодолимое нежелание больного принимать “горы” лекарств, то самое отсутствие содействия со стороны пациента, о котором не раз упоминалось на страницах этой книги. При двойной терапии в сочетании с препаратом коллоидного висмута все эти трудности успешно преодолеваются. Авторы подчеркивают минимальное число побочных эффектов и отсутствие случаев отказа больных от проведения недельной терапии.

Определенный интерес вызывает работа G. D. Bell и соавт. (1995), которые сравнили результаты исследования в группе больных, получавших двойную 2-недельную терапию омепразолом и амоксициллином в обычных дозах, с таковыми в группе, принимавшей те же агенты в сочетании с 1,2 г метронидазола.



Авторы ставили своей основной задачей убедиться в отрицательном влиянии метронидазола на переносимость лечения в целом и его конкретной эффективности. Однако, столь “жесткие” условия сравнения не позволили выявить серьезных отрицательных последствий влияния метронидазола. Единственным частым и стойким проявлением нежелательного действия препарата оказалась диарея, которая во 2-й группе больных отмечалась почти в 3 раза чаще. Существенно, что уровень эрадикации НР при варианте тройной терапии оказался выше такового при стандартной ее форме, т. е. резистентность к метронидазолу или не проявлялась вообще, или же благополучно преодолевалась благодаря удачному сочетанию лекарственных средств. При данной схеме авторы наблюдали достаточно быстрое исчезновение у пациентов болей в животе. Незавершенность курса 2-недельной терапии встречалась исключительно редко (1,9 %).

А. Tursi и соавт. (1996) провели сравнительный анализ результатов лечения в двух группах больных, принимавших в течение 1-й недели “малые” дозы препаратов: 1-я группа — 20 мг омепразола в сочетании с 500 мг кларитромицина и 1 г тинидазола, 2-я группа — 20 мг омепразола и 2 г амоксициллина. Показатель эрадикации НР оказался не слишком высок: в 1-й группе — 73 %, а во 2-й — 82 %. Умеренно выраженные побочные эффекты в 1-й группе составили 14,58 %, а во 2-й — 8,33 %. Ни в одном случае из-за проявлений побочного действия лечение не прерывалось и не прекращалось.

А. Tursi и соавт. делают важный вывод: при тройной терапии отсутствует необходимость применения больших доз омепразола и антибиотиков. Любопытно, что тинидазол и амоксициллин одинаково удачно “вписались” в такой “мини-вариант” тройной терапии.

Особого внимания заслуживает проспективное исследование R. W. M. van der Hulst и соавт. (1996), которые на большой выборке (более 250 больных) в контролируемых двойных слепых наблюдениях проследили и сравнили эффективность малых (40 мг в день) и больших (120 мг в день) доз омепразола в рамках 2-недельной терапии в сочетании с 2,5 г в день амоксициллина, т. е. провели строгий анализ двойной терапии, включая “немецкий” вариант с назначением больших доз омепразола. При отсутствии лечебного эффекта дополнительная группа больных через 7–9 недель после окончания первого курса получала повторную терапию

теми же дозами лекарственных агентов. R. W. M. van der Hulst и соавт. в целом не подтвердили данных J. Labenz и соавт. (1994). Суммарный показатель эрадикации НР составил всего 62–63 %. Ранее мы уже отмечали, что и в открытых наблюдениях показатель эрадикации НР при двойной терапии был весьма вариабелен (23–93 %). В группе больных с недостаточно высоким процентом эрадикации НР после первого курса лечения повторная терапия с использованием тех же агентов не сопровождалась достоверным его увеличением.

Основываясь на результатах исследования, авторы приходят к заключению об отсутствии каких бы то ни было преимуществ больших доз омепразола в отношении эрадикации НР. Они также считают, что, несмотря на многие привлекательные стороны двойной терапии (быстро наступающий болеутоляющий эффект, небольшое количество таблеток и побочных проявлений), ее лечебное воздействие на НР существенно ниже такового у любого из вариантов тройной терапии, в силу чего тройные антигеликобактерные схемы относят к средствам первой линии при лечении пациентов с язвенной болезнью.

Весьма интересна работа итальянского гастроэнтеролога G. V. Roggo и соавт. (1996), которая является своего рода “заключительным аккордом” целой серии многолетних исследований, посвященных эрадикации НР-инфекции при язвенной болезни и неязвенной диспепсии. Они проводили двойное слепое исследование (около 200 больных с дуоденальными язвами) в течение 1 года, разделив пациентов на 2 группы. Группа А в течение 4 недель получала омепразол с дополнительным подключением амоксициллина (2 г в день) и метронидазола (1 г в день) во 2-ю и 3-ю недели, а группа В — блокатор протонной помпы в дозе 40 мг в сутки в сочетании с плацебо. Частота заживления язв в группе А достигла 97,6 %, а в группе В — 93 %. Однако показатель эрадикации НР в группе А составил 90 % (1), а в группе В — только 1 %. При этом к концу года число рецидивов в группе А оказалось равным 6 %, а в группе В — 80 % (все рецидивы подтверждены эндоскопией). Высоко оценивая лечебную эффективность 1-й схемы (вариант тройной терапии), авторы справедливо замечают, что полученные ими данные можно считать еще более убедительными, если учесть, что в Италии ежегодный показатель реинфекции НР составляет 4,8 %.

G. N. J. Tytgat (1996), рассматривая клинические формы НР-инфекции, однозначно причисляет к ним “НР-положительную

(ассоциированную) дуоденальную или желудочную язву". По мнению автора, основной довод в пользу обязательной эрадикации НР-инфекции — ее абсолютно достоверный противорешивающий эффект, ибо при наличии НР-инфекции после применения любого иного вида лечения частота рецидивов в течение 1–2 лет колеблется от 50 до 80 %. Не согласиться с данным утверждением никак нельзя (не случайно проблеме эрадикации НР уделено столько внимания в настоящей монографии).

Дискуссии о том, какая из схем антигеликобактерной терапии выгоднее и эффективнее, не прекращаются и по сей день. Так, J. C. Thijs и соавт. (1996), подводя итоги многоцентровых рандомизированных исследований, вновь сравнивают результаты 2-недельных курсов антигеликобактерной двойной и тройной терапии с последующим 2–3-недельным "долечиванием"  $H_2$ -гистаминрецепторными блокаторами. Как свидетельствуют данные, чувствительность к метронидазолу выразилась в весьма солидной цифре — 93 %. В то же время частота побочных проявлений при проведении тройной терапии достигла 72,7 % (!). Авторы, тем не менее, заключают, что при отсутствии (или низких показателях) резистентности к метронидазолу методом выбора должна стать именно стандартная традиционная тройная терапия (коллоидный висмут — тетрациклин — метронидазол), обеспечивающая очень высокий показатель эрадикации НР — 96,3 %<sup>1</sup>.

Имеются серьезные опасения, что больному не удастся пройти этот 2-недельный курс, чреватый столь большим числом проявлений побочного действия. К сожалению, в анализируемой работе этот вопрос практически не обсуждается.

W. C. Tap (1997) установил, что тройная терапия с висмутом (Де-Нол, амоксициллин, метронидазол) обеспечила не только наиболее высокий процент эрадикации, но и лучше переносилась. Побочные эффекты наблюдались только у 8 % больных по сравнению с 44 % у получавших двойную терапию (омепразол + кларитромицин) и 26 % у лечившихся омепразолом и амоксициллином.

Применение широко рекомендуемой многокомпонентной тройной или квадротерапии теоретически кажется вполне оправданным, ибо локусы воздействия разных антигеликобактерных средств оказываются различными. Амоксициллин обладает бактерицидными свойствами и разрушает оболочку микроба, кла-

<sup>1</sup> При двойной терапии показатель, по их данным, существенно ниже — 77,2 %.

ритромицин действует на рибосомальные элементы в цитоплазме, а нитроимидазолы (тинидазол и др.) — на ДНК НР (Ткаченко Е.И., 1998). Кроме того, последние уничтожают споры НР, находящиеся в теле желудка. Препараты коллоидного висмута, как уже отмечалось, действуют под слоем слизи, “обволакивая” микробные клетки и полностью их уничтожая. Именно такое разноплановое воздействие на НР и обуславливает высокий лечебный эффект и эрадикацию НР при проведении тройной и квадротерапии.

Д. У. Граһам и соавт. (1996), рассматривая тройную терапию с включением препаратов висмута как “золотой стандарт” для эрадикации НР, выдвигают новое положение, суть которого состоит в необходимости разработки индивидуальных схем для больных с чувствительными и резистентными к терапии штаммами НР, наличие которых подтверждается невозможностью (на сегодняшний день) достигнуть 100 % эрадикации НР без последующего возникновения реинфекции. С другой стороны, Д. У. Граһам призывает к созданию упрощенных схем лечения, более приемлемых для пациентов с язвенной болезнью. В работе подчеркивается недостаточная достоверность открытых наблюдений и потребность в расширении круга многоцентровых исследований, используемых пока далеко не везде.

Вопрос о влиянии эрадикации НР на другие патогенетические механизмы язвообразования и, главное, на активность кислотно-пептического фактора остается открытым. Результаты исследований в этой области отличаются большой противоречивостью. Так, Е. Е1-Отаг и соавт. (1993) сообщают, что в проведенном ими наблюдении эрадикация НР сопровождалась значительным снижением как базальной, так и максимальной желудочной секреции на фоне одновременного падения уровня сывороточного гастрина. Однако данное заключение основано на небольшом и разнородном клиническом материале; к тому же контрольные анализы были проведены не через 4–6 недель, а раньше — через 2 недели, когда еще имелось значительное число “неистребленных колоний”, в силу чего выводы нельзя считать корректными.

Ф. Parente и соавт. (1995) в строго контролируемых исследованиях выявили, что содержание гастрина на фоне эрадикации НР действительно снижается, но этот эффект как бы “отсрочен” и проявляется лишь через 3 месяца после эрадикации НР, а сохраняется до 6 месяцев. Авторы связывали полученные результаты с медленным

обратным развитием антрального гастрита. Однако, несмотря на наступившее на фоне эрадикации НР уменьшение гипергастринемии, снижение максимальной секреторной реакции желез слизистой желудка (на 16%) происходило только через 6 месяцев после эрадикации НР. По мнению авторов, эрадикация НР приводит к уменьшению массы обкладочных клеток (?), следствием чего является снижение параметров максимальной продукции соляной кислоты. Очень "скромное" снижение максимальной кислотной продукции лишь подтверждает положение о наличии множества причин, влияющих на массу обкладочных клеток при дуоденальных язвах (генетические факторы, курение, тонус блуждающего нерва и др.).

На фоне эрадикации НР F. Parente и соавт. одновременно наблюдали значительное уменьшение содержания пепсиногена I, в связи с чем они сомневаются в принадлежности пепсиногена I к генетическим маркерам дуоденальной язвы и исключают гиперпепсиногемию в качестве простого следствия пропотевания профермента в кровь на фоне хронического гастрита в теле желудка с поражением главных клеток. Это объяснение, как нам кажется, спекулятивно, ибо гастритические изменения (хронический гастрит типа В) преимущественно наблюдаются в антральном отделе, где нет главных клеток.

Лекарственная эрадикация НР, по всей видимости, не может не сказываться на функциональной активности желудка, однако этот вопрос требует дальнейших исследований и более строгих доказательств с параллельным изучением уровня пищеварительных гормонов (гастрин, соматостатин), сопоставлением величин базальных и стимулированных параметров — как гормональных, так и желудочносекреторных.

Не менее важным представляется вопрос о влиянии эрадикации НР на течение заболевания в целом, ибо в конечном итоге именно он определяет целесообразность длительного профилактического лечения, считавшегося до последнего времени обязательным и непременно включавшего один из базисных препаратов в половинной дозе, назначаемой ежедневно в течение нескольких лет.

Мы уже не раз приводили данные, подтверждающие заметное снижение числа рецидивов в первый год после эрадикации НР. G. M. Fogbes и соавт. (Австралия, 1994), наблюдавшие пациентов с язвенной болезнью в течение 7,1 года после успешной эрадикации НР, установили наличие НР по прошествии указанного срока только у 1 больного из 32, что позволяет говорить о практичес-

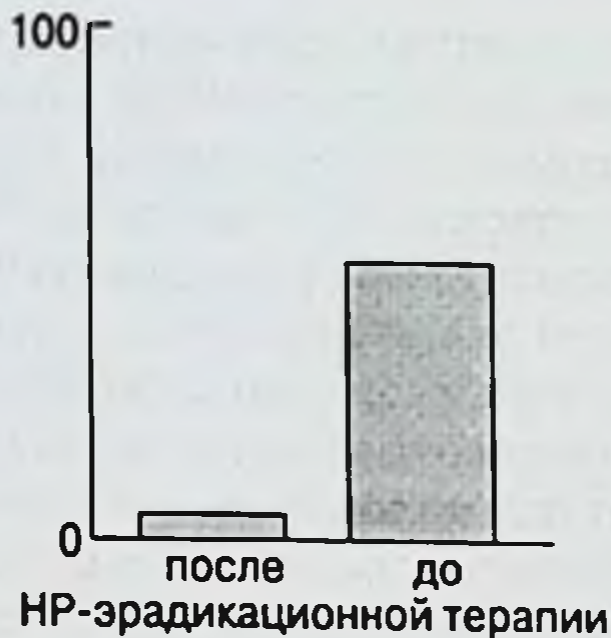


Рис. 5.6. Ежегодный процент рецидивов до и после эрадикации НР (По: С. W. Howden. 1995, с изменениями.)

ки полном излечении. Т. J. Borody и соавт. (Австралия, 1994) опубликовали результаты 4–8-летних наблюдений отдаленных последствий, свидетельствующих о выявлении НР только у 2,2 % больных, прошедших курс антигеликобактерной терапии. Ни у одного из них при эндоскопии не обнаружено язвы. Почти одновременно увидела свет работа J. Labenz и соавт. (Германия, 1994), предметом обсуждения которой стали результаты наблюдения в течение 4 лет 190 больных, излеченных от НР-инфекции. В первый год реинфекция произошла только у 2,6 %, во второй — у 1,2 %. Причем — и это весьма ценно — избавление от НР-инфекции сочеталось со значительным снижением ежегодного числа рецидивов язвы (рис. 5.6). Что касается осложнений язвенной болезни, после эрадикации НР таковых не возникало. К вышесказанному хочется добавить, что даже при реинфекции НР далеко не всегда происходило образование язвы.

Необходимо отметить, что в большинстве работ с отдаленными результатами содержатся данные о пациентах с дуоденальными язвами. Однако J. Labenz и соавт. (1994) в серии открытых наблюдений выявили, что эрадикация НР при медиогастральных язвах сопровождалась более быстрым их рубцеванием и достоверным уменьшением частоты рецидивов в течение одного года наблюдения. Результаты 5-летнего наблюдения больных в США (1997 г.) после эрадикации *H. pylori* показали, что рецидивы возникали только у 5 % пациентов. Это можно рассматривать как большое достижение. Еще более впечатляющие результаты по-

лучены W. M. Reme и соавт. (1997), которые за 10 лет (1984–1995) не наблюдали рецидивов заболевания ни у одного из 200 больных дуоденальными язвами, имевших высокие показатели эрадикации *H. pylori* после антигеликобактерной терапии. Безусловно прав С. W. Howden (1995), когда он с сожалением констатирует, что контролируемых исследований, где бы прослеживался исход лечения через несколько лет после эрадикации НР, явно недостаточно. Однако даже те данные, которые были только что приведены, вселяют оптимизм, ибо несомненно свидетельствуют о стойкости эффекта эрадикации НР у многих больных и о резком снижении частоты рецидивов, что, в свою очередь, указывает на возможность полного излечения пациента от язвенной болезни. Пока в это верится с трудом. Тем не менее тенденция к положительному кардинальному решению лечебных задач у подобных больных уже сегодня кажется совершенно очевидной.

Новым направлением в антигеликобактерной терапии является зондовое или эндоскопическое введение антибактериальных препаратов в просвет желудка после предварительного "отмывания слизи" (1 % или даже 7 %-ным раствором соды). Этот метод был впервые предложен и применен в клинике Ц. Г. Масевичем (1992). Он проводил повторные сеансы распыления метронидазола в просвете желудка. В дальнейшем им же была использована комбинация приема кваматела внутрь с повторным введением через эндоскоп с помощью катетера 0,5 % раствора метронидазола-клиона (эндоскопии проводили 4 раза в течение 10 дней). Японские исследователи (1995, 1996) несколько расширили рамки этого метода и предложили таким же способом вводить в просвет желудка смесь коллоидного висмута, амоксициллина и метронидазола. При этом они достигали 70–80 % эрадикации НР.

Метод безусловно экономически выгоден, прост и заслуживает более широкого внедрения.

## Практические рекомендации

Опираясь на весьма объемный, но подчас противоречивый материал об антигеликобактерной терапии, представленный в этой главе, необходимо выработать практические рекомендации, которые непременно должны выполняться врачами-гастроэнтерологами при лечении больных с обострением язвенной болезни, а также в период ее ремиссии.

Итак, основу лечебной стратегии при обострении всегда должна составлять одна из схем антигеликобактерной терапии, обеспечивающая высокий показатель эрадикации микроба (80–90 % и выше).

Твердо установлено, что успешное излечение от НР-инфекции у больных с НР-ассоциированной язвой вне зависимости от ее локализации сопровождается улучшением клинической картины, устранением болей в животе и диспептических жалоб, скорейшим заживлением язвенного дефекта, заметным снижением числа рецидивов и осложнений в течение последующего ряда лет.

Несмотря на содержащиеся в Консенсусе Национального института здоровья США (1994) рекомендации об обязательном назначении антисекреторных препаратов, в литературе постоянно обсуждается альтернативная схема тройной терапии, не включающая таковых, но позволяющая достигнуть высокого показателя эрадикации НР (> 80 %), правда, почти у  $\frac{1}{3}$  больных она сопровождается побочными проявлениями. По мнению Е. А. J. Rauws и др. (1995), разделяемого G. N. J. Tytgat (1996), на сегодняшний день существует достаточно много антигеликобактерных схем лечения, которые уже подробно обсуждены и могут быть суммированы (табл. 5.13). Очевидно, идеальная лекарственная комбинация зависит от нескольких факторов. Прежде всего, результаты антигеликобактерного лечения определяются соотношением имидазол/макролидной чувствительности (толерантность, резистентность) НР и способности (и желания) больного выполнять все врачебные рекомендации, до сего времени почти не принимавшейся во внимание отечественными гастроэнтерологами. Далее, нужно помнить, что у 5–10 % населения имеет место аллергия к препаратам пенициллинового ряда. К тому же у некоторой части больных эрадикация НР не достигается вовсе, несмотря на соблюдение больными схемы лечения и чувствительность микроба ко всем компонентам назначенной врачом схемы, что еще раз свидетельствует о существовании пока неясных внутренних механизмов резистентности НР (резистентные штаммы?), тормозящих достижение должного эффекта.

По мнению большинства гастроэнтерологов, в основе лечения должна все же лежать стандартная тройная схема, которая предусматривает возможность появления побочного действия препаратов и наличие метронидазолрезистентных штаммов, резко снижающих показатель эрадикации НР (курс — 1–2 недели). Последние



2 года в качестве альтернативы рекомендуются либо вариант тройной терапии, включающей омепразол, кларитромицин и амоксициллин и учитывающей возможную резистентность к кларитромицину, либо квадротерапия (омепразол в сочетании со стандартной тройной терапией) в течение 1 недели (табл. 5.13). По данным G. N. J. Tytgat, с помощью квадротерапии удалось достичь ремиссии в 97,8 % случаев (!) при лечении почти 500 пациентов с язвенной болезнью. W. A. de Boer и G. N. J. Tytgat (1996) отдают предпочтение 1-недельной квадротерапии, предполагая, что именно она обеспечивает наиболее высокий показатель эрадикации НР и независимость конечного результата от резистентности к метронидазолу. Авторы относят ее к “эмпирической” и считают, что она показана любому больному с “НР-ассоциированной язвой” без предварительного определения у него резистентности к метронидазолу. Разумеется, врачу не следует забывать о материальных возможностях пациента, ибо стоимость квадротерапии значительно выше, чем таковая у стандартной тройной терапии, особенно если учесть необходимость последующего приема омепразола в течение 3–4 недель. (Омепразол можно заменить и более современными блокаторами протонной помпы — лансопразолом и пантопразолом, но и эти препараты весьма дороги.)

В практике используется также комбинированный препарат *хеликоцин*, содержащий в блистере 2 таблетки — амоксициллин (750 мг) и метронидазол (500 мг). Результаты микробиологических исследований показали, что оба антибиотика оказывают синергическое действие на НР, а амоксициллин, кроме того, обладает, по-видимому, способностью ингибировать развитие резистентности НР к метронидазолу. Важно отметить, что до сего времени не было выявлено амоксициллинрезистентных штаммов НР. Обе таблетки рекомендуется принимать одновременно 3 раза в день; курс лечения — 12 дней. Доза снижается у больных с тяжелой почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин). Возможно, хеликоцин найдет широкое применение в недалеком будущем.

После купирования обострения, достижения успешной эрадикации НР и заживления язвы (эндоскопия показывает рыхлый “красный” рубец, окруженный воспаленной слизистой оболочкой (дуоденит), нередко с расположенными вокруг эрозиями) наступает фаза клинико-эндоскопической ремиссии — длительной репарации слизистых оболочек, — влекущая за собой изменение це-

## Наиболее эффективные схемы антигелико

Схема	Длительность лечения (недели)
Висмут – Метронидазол – Тетрациклин	1
Висмут – Метронидазол – Тетрациклин	2
Висмут – Метронидазол – Амоксициллин	1
Висмут – Метронидазол – Амоксициллин	2
Омепразол (1 раз в день) – Амоксициллин	2
Омепразол (2 раза в день) – Амоксициллин	2
Омепразол (1 раз в день) – Кларитромицин	2
Омепразол (2 раза в день) – Кларитромицин	2
Омепразол – Кларитромицин – Метронидазол	2
Омепразол – Кларитромицин – Амоксициллин	1
Омепразол – Висмут – Метронидазол – Тетрациклин	1

лей и задач лечения. Сроки ремиссии весьма индивидуальны – от нескольких месяцев до нескольких лет; у некоторых больных (в случае отсутствия у них реинвазии НР) возможно полное выздоровление. Необходимо признать, что в настоящее время тактика ведения больного в этот непростой как для врача, так и для пациента период болезни еще только разрабатывается. Идет активный поиск оптимальных сочетаний лекарственных средств, относящихся к группе базисных.

Совершенно очевидно, что, согласно общепринятой схеме лечения язвенной болезни, после завершения любой антигеликобактерной схемы следует “долечивание” (см. табл. 2.1)  $H_2$ -гистаминрецепторными блокаторами, либо блокаторами протонной помпы, либо гастропротекторами. (Считается, что препараты надо назначать в полной лечебной дозе: ранитидин – 300 мг на ночь одно-

Таблица 5.13

бактерной терапии (G. N. J. Tytgat, 1996)

Количество публикаций	Количество больных	Средняя величина эрадикации НР (%)	Диапазон величин эрадикации НР (%)
13	834	85,8	71,8–92,0
24	2520	86,5	82,2–90,7
10	612	73,4	61,3–85,5
12	570	84,9	81,0–88,7
34	1225	54,5	46,8–61,1
34	979	71,8	63,7–80,1
16	567	66,4	59,8–72,9
11	431	73,5	66,4–80,5
17	745	87,5	83,3–91,7
3	75	95,0	83,6–100,0 (!)
8	471	97,8 (!)	29,3–99,2

кратно, фамотидин — 40 мг однократно, омепразол — 20–40 мг утром.) После “долечивания” рекомендуется переходить к “комплексной терапии”, включающей индивидуально подобранную, но достаточно разнообразную диету, режим труда и быта, дозированные физические нагрузки, ограничение “стрессов”, полный отказ от курения. Что касается лекарственной терапии, то она допускает варианты: это могут быть и современные антациды (которые именно в этот период способны обеспечить полноценное восстановление слизистой, адекватную продукцию слизи, образование “белого” рубца или полное восстановление слизистой — *restitutio ad integrum*), и H<sub>2</sub>-гистаминрецепторные блокаторы 2–4-го поколений (пока не ясно, в полной или половинной дозе), и гастропротекторы — сукральфат и КСВ (до 28 дней). В период ремиссии, длящейся у некоторых больных годами, необходим периоди-

ческий контроль активности НР-инфекции (см. табл. 2.1), эрадикационного статуса НР и развития реинфекции НР. По-видимому, первый срок — один год после курса антигеликобактерной терапии и эрадикации микроба. В случае обнаружения НР (реинфекция), даже без наличия язвы (?), показан повторный курс антигеликобактерной терапии (тройная терапия с измененными “участниками” или квадротерапия с омепразолом). При отсутствии реинфекции (отрицательные анализы на наличие НР) продолжается прежнее лечение. Дальнейшие контрольные сроки пока не установлены, однако, как мы полагаем, подобные исследования нужно повторять (вместе с эндоскопией) каждые 6 месяцев. При сохраняющейся эрадикации НР применяются 2 метода контроля — морфологический и биохимический.

В ходе наблюдений отдаленных результатов были попытки использовать методы, основанные на выявлении специфических антигеликобактерных антител классов А и G в сыворотке крови, плазме или капиллярной крови. В. Т. Cutler и V. M. Prasad (1996) измерили уровень специфического IgG через 12–21 месяц после эрадикации НР. Оказалось, что лишь у 20 % пациентов происходило снижение концентрации этого специфического антитела. Авторы обоснованно заключают, что даже в отдаленные сроки после эрадикации НР нельзя ожидать появления серонегативности, т. е. серологический контроль в полной мере не может служить полноценной альтернативой другим общепризнанным методам оценки эрадикации НР.

С позиций современной стратегии лечения язвенной болезни трудно говорить о ее вторичной профилактике в прежнем понимании, поскольку в “догеликобактерную эпоху” она заключалась в многолетнем приеме какого-либо одного средства (чаще всего H<sub>2</sub>-гистаминрецепторного блокатора), доза которого составляла половину от лечебной. Возможно, такая терапия (с некоторыми изменениями в интервале времени и длительности приема) оправдана и теперь, но научных подтверждений пока не получено. Не исключено, что в качестве профилактических средств более предпочтительными и дешевыми окажутся антациды.

В апреле 1997 г. Российской группой по изучению *Helicobacter pylori* были предложены развернутые “Рекомендации” (см. Приложение 1), находящиеся в полном соответствии с Положением по лечению язвенной болезни, принятом в США в 1994 г. Эти “Рекомендации” — явление крайне прогрессивное, ибо теперь у вра-

ча-терапевта появилась реальная возможность осуществлять в амбулаторной практике терапию язвенной болезни в соответствии с новейшими о ней представлениями. Основу лечения, согласно "Рекомендациям", составляет тройная терапия, которая включает либо омепразол или его аналоги, либо коллоидный висмут; возможна ее трансформация в квадротерапию.

Как уже отмечалось, в настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеются 2 препарата омепразола: *лосек* и *зероцид*. Оба препарата в равных дозах обладают одинаково мощным антисекреторным эффектом, сохраняя необходимый уровень рН до 18 ч. И лосек, и зероцид долго хранятся, не теряя антисекреторных свойств. Отметим, что зероцид в 2 раза дешевле, чем лосек, а в наши дни это имеет немаловажное значение. Другие аналоги омепразола и зероцида (генерики), выпускаемые несколькими индийскими фармацевтическими предприятиями, не могут составить им конкуренции, поскольку обладают меньшей активностью и легко разрушаются при хранении (ограниченный срок хранения).

В "Рекомендациях" приводятся несколько схем антигеликобактерной терапии. Составители не отдают предпочтения ни одной из них. Некоторые положения, на наш взгляд, спорны. Так, во все схемы антигеликобактерной терапии включены  $H_2$ -блокаторы наравне с блокаторами протонной помпы, хотя хорошо известно, что даже удвоенные дозы  $H_2$ -блокаторов 2 и 3-го поколений не обеспечивают длительного (до 18 ч) сохранения нужного уровня рН, при котором эффект антибиотиков оптимальный. Возможно, решить эту важнейшую задачу поможет ранитидин-висмут цитрат (пилорид).

Нам представляется значимым одно из положений "Рекомендаций", согласно которому повторение антигеликобактерного лечения в случае "ненаступившей" эрадикации НР при первом ее назначении нецелесообразно. (Об этом пока нет никаких сведений в зарубежной литературе.)

Не менее важно и утверждение о том, что выявление НР в организме больного через 1 год после антигеликобактерной терапии следует расценивать как рецидив той же самой инфекции, а не реинфекцию, в связи с чем вполне резонно назначать более мощную схему для повторной эрадикации НР.

Существенным недостатком "Рекомендаций" является, на наш взгляд, отсутствие в них даже упоминания о необходимости и ценности "долечивания" больных по окончании любой из схем антигеликобактерной терапии. Возможно, их составители полагают,

что данная проблема выходит за рамки “Рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* взрослых при язвенной болезни”, но такая постановка вопроса вряд ли правомерна, ибо сегодня эрадикацию НР-инфекции нельзя искусственно “вычленивать” из общей схемы терапии язвенной болезни. Отнюдь не случайно почти во всех применяемых зарубежными коллегами схемах антигеликобактерной терапии присутствует “долечивание” — либо омепразолом, либо  $H_2$ -гистаминрецепторными блокаторами, — которое, правда, ограничивается 4–6 неделями.

Завершая раздел, хочется еще раз подчеркнуть, какое большое значение имеет широкое внедрение опубликованных “Рекомендаций” в повседневную практическую деятельность гастроэнтеролога. Однако для разработки отечественных стандартов лечения с использованием разных схем антигеликобактерной терапии потребуются проведение многоцентровых исследований с применением двойного слепого контроля, ибо открытых наблюдений для этого недостаточно.

## Перспективы лечения НР-инфекции. Вопросы вакцинации

Несколько лет назад в результате исследований, проведенных двумя крупными фармацевтическими компаниями, была раскрыта генетическая структура (геном) НР, но авторы отказались от публикации полученных данных. Расшифровка генома НР является ключом к пониманию сущности его патогенетического воздействия, а также позволяет (из-за возможности идентификации специфических генов и их метаболических превращений) начать разработку принципиально новых классов лекарственных агентов, воздействующих целенаправленно на определенные функции генома.

Сегодня появляются первые публикации по результатам изучения тормозящего влияния *Lactobacillus acidophilus* на “прилипание” и внедрение НР *in vitro*. Р. Michetti и соавт. (1995) в опытах *in vivo* выявили, что регулярное введение культуры *L. acidophilus* нарушает колонизацию НР в слизистой оболочке желудка. Возможно, что этот микроб уменьшит частоту возникновения диареи при антигеликобактерном лечении.

Стадию первичных исследований проходит вакцинация против НР. Несмотря на первые успешные результаты иммунизации рекомбинантной НР-уреазой, для создания вакцины необходимо

использовать, как минимум, 2–3 антигена, в частности рекомбинантный вакуолизирующий цитотоксин и белки теплового шока — HSpA и B. Опыты на животных убедительно подтвердили преимущества введения вакцины интраназально, а не перорально (в желудок). Парентеральный способ вакцинации сейчас уже не вызывает сомнений, его эффективность доказана в опытах на мышах (M. Marxhetti и соавт., 1995). Однако до клинической апробации вакцины, по-видимому, еще далеко.

Поиск новых методов лечения диктуется неудовлетворенностью в целом современными схемами антигеликобактерной терапии, большим числом побочных лекарственных реакций, тормозящим действием повышенной резистентности НР к некоторым агентам в частности метронидазолу и кларитромицину (P. Michetti и соавт., 1996).

Установлено, что для образования уреазы микробом требуется двухвалентный катион никеля. Тем не менее попытки блокировать его транспорт внутрь клетки не увенчались успехом, поскольку нет возможности “перекрыть” сразу несколько существующих путей его захвата клеткой НР из окружающей среды.

Другой способ избавления от микроба — задержка недавно идентифицированной НР-специфической Р-типа АТФазы, фермента, жизненно необходимого для колонизации НР в желудке (K. Melchers и соавт., 1995). Но ингибитор такого рода еще не нашел клинического применения.

Активация эндогенной иммунной системы, направленная на подавление колонизации НР в слизистой оболочке желудка, оказалась на сегодняшний день неэффективной; хотя выработка антител увеличивалась, однако четкой взаимозависимости между клеточным и гуморальным ответом у инфицированных больных не наблюдалось (S. A. Shagha и соавт., 1994).

Идентификация ключевых факторов вирулентности НР-уреазы и вакуолизирующего цитотоксина способствует появлению обоснованных предпосылок для их применения в качестве защитных антигенов. При создании безопасной для человека вакцины, очевидно, должны использоваться оба эти антигена в сочетании с генетическим детоксифицированным термолабильным токсином *Escherichia coli*, выступающим в роли адьюванта. Мы полагаем, что в самые ближайшие годы станет ясно, является ли вакцинация эффективным средством профилактики и лечения НР-инфекции у человека.

The first part of the day was spent in the laboratory, where I was engaged in the study of the various specimens of the genus *Amphispiza* which I had collected during my recent trip to the mountains of the State of Mexico. The specimens were all of the same sex and were all of the same age, and they were all of the same color.

The second part of the day was spent in the study of the various specimens of the genus *Amphispiza* which I had collected during my recent trip to the mountains of the State of Mexico. The specimens were all of the same sex and were all of the same age, and they were all of the same color.

The third part of the day was spent in the study of the various specimens of the genus *Amphispiza* which I had collected during my recent trip to the mountains of the State of Mexico. The specimens were all of the same sex and were all of the same age, and they were all of the same color.

The fourth part of the day was spent in the study of the various specimens of the genus *Amphispiza* which I had collected during my recent trip to the mountains of the State of Mexico. The specimens were all of the same sex and were all of the same age, and they were all of the same color.

The fifth part of the day was spent in the study of the various specimens of the genus *Amphispiza* which I had collected during my recent trip to the mountains of the State of Mexico. The specimens were all of the same sex and were all of the same age, and they were all of the same color.

The sixth part of the day was spent in the study of the various specimens of the genus *Amphispiza* which I had collected during my recent trip to the mountains of the State of Mexico. The specimens were all of the same sex and were all of the same age, and they were all of the same color.



## Заключение

Настоящая монография — совместный труд клинициста и фармаколога. Вниманию читателя предложено научно разработанное фармакологическое обоснование целесообразности применения ряда современных лекарственных средств, с учетом их клинической фармакологии и лечебной эффективности, и закономерного выхода на общую стратегию лечения язвенной болезни, а также обсуждение тактических вопросов терапии и ее ближайшие перспективы. Разумеется, по завершении этого труда нельзя расставить все точки над “і” в вопросах лечения язвенной болезни.

Несомненно, к концу 90-х гг. радикально изменилась стратегия лечения язвенной болезни, что объясняется не данью моде и увлечением *Helicobacter pylori*. Все дело в том, что принципиальное смещение акцентов в лечении, связанное с введением антигеликобактерной терапии как начального и ведущего звена, определяющего в случае успешной эрадикации микроба четкий заживляющий эффект и противорецидивное действие, реально приблизило гастроэнтерологов к возможности избавления больных от тяжелого хронического недуга.

Конечно, терапия язвенной болезни никогда не ограничится только антигеликобактерными схемами, какими бы совершенными они ни были. Слишком сложна и во многом непонятна эта “таинственная незнакомка”, как часто именуют язвенную болезнь. Бесспорно, лечение должно быть многокомпонентным, с включением активных препаратов, воздействующих на “фактор хозяина” и восстановление трофических процессов в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки, обуславливающих выздоровление. Необходимо также дальнейшее изучение особенностей микробного агента (НР), тщательное дифференцирование штаммов, резистентных к антибактериальным агентам, что может заметно расширить лечебный арсенал врача. Еще одна немаловаж-

ная задача — совершенствование схем антигеликобактерной терапии, заключающееся в создании более простых, доступных и дешевых лекарственных сочетаний, обладающих наименьшим числом побочных проявлений действия.

Нельзя не признать, что за прошедшие два десятилетия достигнут большой прогресс в лечении язвенной болезни, а точнее, в лечении дуоденальной и желудочной язв, причем в основном за счет целенаправленного подавления активности микробного фактора. Язвенная болезнь — это не инфекция, а сложное многофакторное гастроэнтерологическое заболевание, требующее обязательного воздействия на различные, подчас не совсем ясные механизмы формирования язвенного дефекта. Успехи в борьбе с микробным фактором закономерно отодвинули на второй план целый ряд патогенетических механизмов, на которые любая антигеликобактерная терапия просто не способна оказать какого-либо лечебного действия. В частности, несколько лет назад большинство гастроэнтерологов признавали ведущей психосоматическую природу язвенной болезни. По-видимому, в III тысячелетии стратегия лечения язвенной болезни претерпит новые изменения, станет шире, глубже, разнонаправленнее. Отчетливо это понимая, авторы настоящей монографии уделили центральное внимание “дистальной” терапии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Разительные успехи последнего времени в борьбе с *Helicobacter pylori* заслуживают подробного и объективного освещения и анализа, что и было сделано в этой книге.

## Приложение I

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российская группа по изучению *Helicobacter pylori*

### Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Принято на научной конференции "Язвенная болезнь и рак желудка. Новые взгляды в эру *Helicobacter pylori*", посвященной 100-летию со дня рождения академика АМН СССР В. Х. Василенко. Москва, 21 апреля 1997 г.

Рекомендации обсуждены во время "круглого стола", в котором принимали участие академик РАМН Ф. И. Комаров, академик РАМН В. В. Серов, академик РАМН В. Т. Ивашкин, академик РАЕН А. В. Калинин, член-корреспондент РАЕН И. А. Морозов, профессор Л. И. Аруин, профессор П. Я. Григорьев, профессор А. Р. Златкина, профессор С. И. Раппопорт, профессор Г. В. Цодиков, профессор О. Н. Мишушкин, профессор Л. П. Мягкова, профессор А. А. Шептулин, профессор В. И. Погромов, к. м. н. В. А. Исаков, к. м. н. Т. Л. Лапина.

Необходимость разработки данных рекомендаций продиктована следующими обстоятельствами:

1. Инфекция *Helicobacter pylori* (НР) — одна из самых распространенных среди известных на сегодняшний день.
2. Бактерия *Helicobacter pylori* является причиной развития геликобактерного хронического гастрита, важнейшим фактором патогенеза язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, лимфомы желудка низкой степени злокачественности (мальтомы), а также рака желудка.
3. Уничтожение (эрадикация) *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка инфицированных лиц приводит:
  - к исчезновению воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка;
  - к значительному снижению частоты рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
  - к гистологической ремиссии мальтомы желудка;

- возможно, к существенному уменьшению риска возникновения рака желудка.
4. Эрадикация *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка инфицированных лиц — труднейшая проблема клинической гастроэнтерологии, связанная также с решением сложных организационных задач.
  5. Неадекватное и (или) неправильное лечение инфекции *Helicobacter pylori* приводит к появлению у населения большого числа штаммов бактерий, устойчивых к действию известных антибиотиков.

## Диагностика инфекции *Helicobacter pylori*

### Первичная диагностика

Диагностика инфекции *Helicobacter pylori* должна осуществляться методами, непосредственно выявляющими бактерию или продукты ее жизнедеятельности в организме больного. Данным требованиям удовлетворяют следующие методы диагностики:

1. Бактериологический: посев биоптата слизистой оболочки желудка на дифференциально-диагностическую среду.
2. Морфологический:
  - “золотой стандарт” диагностики *Helicobacter pylori*: окраска бактерии в гистологических препаратах слизистой оболочки желудка по Гимзе, толундиновым синим, Вартину-Старри, Генте;
  - цитологический: окраска бактерии в мазках-отпечатках биоптатов слизистой оболочки желудка по Гимзе, Граму.
3. Дыхательный: определение в выдыхаемом больным воздухе изотопов  $^{14}\text{C}$  или  $^{13}\text{C}$ , выделяющихся в результате расщепления в желудке больной меченой мочевины под действием уреазы бактерии *Helicobacter pylori*.
4. Уреазный: определение уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка, помещенном в жидкую или гелеобразную среду, содержащую субстрат, буфер и индикатор.

При соблюдении всех правил выполнения методик и надлежащей стерилизации эндоскопической аппаратуры обнаружение бактерии одним из описанных методов является достаточным для первичного диагноза инфекции *Helicobacter pylori* и для начала антигеликобактерной терапии.

## Диагностика эрадикации НР

Под эрадикацией подразумевают полное уничтожение бактерии *Helicobacter pylori* (как вегетативной, так и кокковидной форм) в желудке и двенадцатиперстной кишке человека.

1. Диагностика эрадикации НР должна осуществляться не ранее 4–6 недель после окончания курса антигеликобактерной терапии либо окончания лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний.
2. Диагностика эрадикации НР осуществляется, как минимум, двумя из указанных диагностических методов, причем при использовании методов непосредственного обнаружения бактерии в биоптате слизистой оболочки желудка (бактериологический, морфологический, урсазный) необходимо исследовать 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат — из антрального отдела.
3. Цитологический метод для установления эрадикации НР не применяется.

## Скрининг и методы, позволяющие снизить стоимость диагностики инфекции НР

Для проведения скрининга чаще всего применяются методы, основанные на обнаружении специфических антигеликобактерных антител классов А и G в сыворотке, плазме или капиллярной крови обследуемых лиц. Целесообразно применять следующие серологические методы:

1. Иммуноферментный анализ.
2. Экспресс-тесты на основе иммунопреципитации или иммуноцитохимии с использованием в качестве пробы капиллярной крови больных и цветовым усилением продуктов реакции.

Экспресс-тесты удешевляют процесс первичной диагностики инфекции *Helicobacter pylori*, т. к. положительный результат теста в ясной клинической ситуации позволяет исключить дорогостоящее эндоскопическое обследование, а также методы непосредственной диагностики. Нельзя использовать экспресс-тесты для определения эрадикации НР после лечения.

## Лечение инфекции *Helicobacter pylori*

### Показания к лечению инфекции *Helicobacter pylori*

На основании отечественного и зарубежного научного и клинического опыта показанием к антигеликобактерной терапии как в период обострения, так и в период ремиссии этого заболевания является язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*.

### Принципы лечения

Основой лечения служит комбинированная (трехкомпонентная) терапия, ибо она:

- уничтожает бактерию *Helicobacter pylori* как минимум в 80 % случаев (по результатам контролируемых исследований);
- не вызывает вынужденной отмены антибактериальных препаратов и прекращения их приема пациентом из-за возникновения побочных эффектов (допустимая величина случаев прекращения лечения — 5 %);
- является эффективной при продолжительности курса не более 7–14 дней.

### Схемы лечения

1. 1-недельная тройная терапия блокаторами  $H^+/K^+$ -АТФазы в стандартной дозировке 2 раза в день (например, омепразол по 20 мг 2 раза в день, или пантопразол по 40 мг 2 раза в день, или лансопразол по 30 мг 2 раза в день) совместно:
  - с метронидазолом по 400 мг 3 раза в день (или тинидазолом по 500 мг 2 раза в день) + кларитромицином по 250 мг 2 раза в день

или

  - амоксициллином по 1000 мг 2 раза в день + кларитромицином по 500 мг 2 раза в день

или

  - амоксициллином по 500 мг 3 раза в день + метронидазолом по 400 мг 3 раза в день.
2. 1-недельная тройная терапия с применением препаратов висмута (коллоидный субцитрат висмута, или галлат висмута, или субсалицилат висмута) в стандартной дозировке

120 мг 4 раза в день (доза в пересчете на окись висмута) в сочетании:

- с тетрациклином по 500 мг 4 раза в день + метронидазолом по 250 мг 4 раза в день

или

- тинидазолом по 500 мг 2 раза в день.

3. 1-недельная квадротерапия (позволяет добиться эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, устойчивых к действию известных антибиотиков) с применением блокаторов  $H^+/K^+$ -АТФазы в стандартной дозировке 2 раза в день (например, омепразол по 20 мг 2 раза в день, или пантопразол по 40 мг 2 раза в день, или лансопразол по 30 мг 2 раза в день) в сочетании:

- с препаратом висмута (коллоидный субцитрат висмута, или галлат висмута, или салицилат висмута) по 120 мг 4 раза в день (доза в пересчете на окись висмута) с добавлением: тетрациклина по 500 мг 4 раза в день + метронидазола по 250 мг 4 раза в день или тинидазола по 500 мг 2 раза в день.

4. Схемы с использованием в качестве антисекреторного препарата блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина:

- Ранитидин 300 мг/день или фамотидин 40 мг/день + амоксициллин 2000 мг/день + метронидазол (тинидазол) 1000 мг/день в течение 1–2 недель.
- Ранитидин-висмут-цитрат по 400 мг 2 раза в день в комбинации с тетрациклином по 500 мг 4 раза в день + метронидазолом по 250 мг 4 раза в день в течение 2 недель (длительность лечения 14 дней).
- Ранитидин-висмут-цитрат по 400 мг 2 раза в день в комбинации с кларитромицином по 500 мг 2 раза в день в течение 2 недель.
- Ранитидин-висмут-цитрат по 400 мг 2 раза в день в комбинации с кларитромицином по 250 мг 2 раза в день + метронидазолом (тинидазолом) по 500 мг 2 раза в день в течение 1 недели.

### Правила применения антигеликобактерной терапии:

1. Если по окончании лечения не происходит эрадикации НР, повторять ее не рекомендуется, ибо это означает, что бактерия приобрела устойчивость к одному из компонентов ан-

тибактериальной схемы (производным нитроимидазола, макролидам).

2. Если применение одной, а затем и другой схемы лечения не приводит к эрадикации НР, следует определить чувствительность штамма *Helicobacter pylori* ко всем антибиотикам, включенным в данные схемы.
3. Появление бактерии в организме больного спустя 1 год после лечения расценивается как рецидив инфекции (а не реинфекция<sup>1</sup>), которая требует назначения более эффективной антигеликобактерной схемы.

### Заключение

Ни одна из вышеприведенных антигеликобактерных схем не обеспечила 100 % эрадикации НР за длительный период их применения. По мере получения новых данных об эффективности антигеликобактерных схем (как в России, так и за рубежом) Российская гастроэнтерологическая ассоциация и Российская группа по изучению *Helicobacter pylori* обязуются ежегодно на Российских гастроэнтерологических неделях представлять внесенные дополнения и изменения в настоящие рекомендации.

---

<sup>1</sup> *Реинфекция* — повторное инфицирование. В случае геликобактериоза полагают, что реинфекция имеет место только при доказанном генетическом различии штаммов микроба.



## Приложение II

В 1996 г. в Маастрихте (Нидерланды) 15 авторитетных гастроэнтерологов-экспертов из европейских стран пришли к новому конструктивному соглашению, получившему название "Маастрихтского соглашения". Принципиально новым по сравнению с Консенсусом 1994 г. является выделение "обязательных рекомендаций", "рекомендаций в качестве совета" и "недостовверных данных"<sup>1</sup>. Следует признать важным некоторое, вполне разумное, расширение показаний к обязательной эрадикации НР. К ним относятся наличие неактивных язв, кровоточащей язвы, обострения гастрита типа В, ревизия желудка по поводу рака. Последнее показание особенно важно для хирургов и онкологов. Без сомнения, "маастрихтские рекомендации" прогрессивны и должны широко и активно внедряться в отечественную клиническую практику.

**Маастрихтское соглашение по эрадикации *Helicobacter pylori* (1996 г.) и рекомендуемые схемы ее проведения:**

Обязательные рекомендации врачу и больному	Убедительность доказательств
<b>Показания для эрадикации <i>H. pylori</i></b>	
Пептическая язва (активная или неактивная) Кровотоочащая пептическая язва Желудочная MALT-лимфома низшего класса Гастрит с выраженными нарушениями После резекции по поводу рака желудка	Необходима Необходима Необходима Целесообразна Целесообразна
<b>Рекомендации в качестве совета больному</b>	
Функциональная диспепсия после полного обследования Семейная предрасположенность к раку желудка	Желательна (двусмысленно) Желательна (двусмысленно)

<sup>1</sup> Последний термин, на наш взгляд, неудачен. (Примеч. авт.)

Обязательные рекомендации врачу и больному	Убедительность доказательств
<p>Длительное лечение ингибиторами протонной помпы при гастроэзофагеальном рефлюксе</p> <p>Запланированная или проводящаяся в настоящее время терапия нестероидными противовоспалительными средствами</p> <p>После хирургического лечения по поводу пептической язвы желудка</p> <p>По желанию пациента</p>	<p>Целесообразна</p> <p>Желательна (неопределенно)</p> <p>Целесообразна</p> <p>Желательна (неопределенно)</p>
Недостовверные данные	
<p>Предотвращение рака желудка при отсутствии факторов риска</p> <p>Асимптоматические субъекты</p> <p>Заболевания вне пищеварительного тракта</p>	<p>Неопределенно</p> <p>Неопределенно</p> <p>Неопределенно</p>

## Литература

- Григорьев П. Я. Медикаментозное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Тер. архив. 1995. N 4. С. 73–78.
- Дегтярева И. И., Харченко Н. В. Язвенная болезнь (современные аспекты диагностики и лечения). Киев: Здоров'я. 1995.
- Звартау Э. Э., Рысс Е. С. Фармакотерапия гастродуоденальных язв. СПб.: Наука, С.-Петербургское отделение. 1992.
- Helicobacter pylori*. (круглый стол) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 1994. N 1. С. 92–101.
- Литовский И. А. Механизмы сосудистых нарушений в патогенезе гастродуоденального язвобразования и пути их коррекции (клинико-экспериментальное исследование) // Автореф. докт. дисс. СПб., 1997.
- Логинов А. С., Аруин Л. И., Ильченко А. А. Язвенная болезнь и НР: новые аспекты патогенеза, терапии. М., 1993.
- Минушкин О. Н. и др. «Маалокс» в клинической практике // Rhone-Poulenc Roger, 1996.
- Заболевания органов пищеварения. Часть первая/ Под ред. Е. С. Рысса. СПб.: Мед. информ. агентство, 1995.
- Рысс Е. С., Фишзон-Рысс Ю. И. Современные представления о язвенной болезни // Врачебные ведомости. СПб., 1994. N 4. С. 32–39.
- Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. Москва. АстраФармСервис. 1997.
- Ткаченко Е. И. Стратегия и тактика лечения кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // Новости фармакотерапии. 1997. Т. 1. С. 63–69.
- Фролькис А. В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность // СПб., Спец. литература. 1995.
- Циммерман Я. С., Зиннатуллин М. Р. *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хронического гастрита и язвенной болезни // Клин. медицина. 1997. N 4. С. 8–13.
- Шептулин А. А. Современные принципы фармакотерапии язвенной болезни // Клин. медицина. 1996. N 8. С. 17–18.

- Abu-Mahfowz M. Z. et al. *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication. 5-year follow-up in the United States. *Am. J. Gastr.* 1997, 92, 11, 2025–2028.
- Archimandritis A. et al. Triple therapy eradicated *H. pylori* equally in patients pretreated with omeprazole or ranitidine a 12-month follow-up // *J. Clin. Gastr.* 1995. Vol. 20. P. 12–16.
- Axon A. T. R. The role omeprazole and antibiotic combinations in the eradication of *Helicobacter pylori*, an update // *Scand. J. Gastr.* 1994. Vol. 29 (Suppl.). N 205. P. 31–37.
- Ballinger A. Cytoprotection with misoprostol: use in the treatment and prevention of ulcers // *Dis. Dig.* 1994. N 12. P. 37–45.
- Bell G. D. et al. Rapid eradication of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmac.* 1995. Vol. 9. P. 41–46.
- Bell G. D. et al. Addition of metronidazole to omeprazole/amoxicillin dual therapy increases the rate of *Helicobacter pylori* eradication. A double-blind randomized trial // *Aliment. Pharmac. Ther.* 1995. Vol. 9. P. 513–520.
- Bertoni G. et al. Triple therapy with azikomycin, omeprazole and amoxicillin un highly effective in the eradication of HP. A controlled trial versus omeprazole plus amoxicillin // *Amer. J. Gastr.* 1996. Vol. 91. P. 258–263.
- Borody T. J. et al. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradication *H. p.* // *Gut*, 1995. Vol. 37. P. 477–481.
- de Boer W. A., Driessen W. M. M., Tytgat G. N. J. Only four days of quadruple therapy can effectively ane *Helicobacter pylori* infusion // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995. Vol. 9. P. 633–638.
- de Boer W. A. et al. Quadruple therapy compared with dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in ulcer patients: results of a randomized prospective singel-centre study // *Eur. J. Gastr. Hepatology.* 1995. Vol. 7. P. 1189–1194.
- de Boer W. A., Tytgat G.N.J. How to treat *Helicobacter pylori* infection: should treatment strategies be based on testing bacterial susceptibility. A personal view point // *Eur. J. Gastr. Hepatology.* 1996. Vol. 7. P. 709–716.
- de Boer W. A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Scand. J. Gastr.* 1997. Vol. 32 (Suppl.). N 223. P. 35–42.

- de Cross A. J., Marshall B. J. Eradication of *Helicobacter pylori*: which patients, which drugs? // *Drug Therapy*. 1993. P. 25–35.
- Forne M. et al. Impact of colloidal bismuth subcitrate in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection associated duodenal ulcer: using a short treatment regimen with omeprazole and claritromycin: a randomized Study // *Am. J. Gastr.* 1995. Vol. 90. P. 718–721.
- Furuta T. et al. Effects of lansoprazole with or without amoxicillin on ulcer healing: relation to eradication of *Helicobacter Pylori* // *J. Clin. Gastr.* 1995. Vol. 20 (Suppl. 2). P. 107–111.
- Gilbert J. P. Basal and stimulated gastrin levels and gastric acid output five month after therapy for *Helicobacter Pylori* eradication in duodenal ulcer patients // *J. Clin. Gastr.* 1996. Vol. 22(2). P. 90–95.
- Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. J. G. Hardman, L. E. Limbird et al. (eds). 9th ed. McGraw-Hill. 1996.
- Graham D. G. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ucler and gastric cancer: a model. *Gastroenterology*, 1997, 113, 1983–1991.
- Graham D. G., de Boer W. A., Tytgat G. N. J. Choosing the best anti-*Helicobacter* therapy effect of antimicrobial resistance // *Am. J. Gastr.* 1996. Vol. 91. P. 1072–1076.
- Handbook of Applied Therapeutics*, L. Y. Young et al. (eds). 6th ed. 1996. Applied Therapeutic, Inc. Vancouver, Washington .
- Helicobacter pylori*. Progress and Prospects. Proc. med. education symp. October, 1994. A hospital practice special report, Febr., 1995. P. 7–46.
- Howden C. W. Advances in the therapeutic uses of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists // *Baillier's Clinical Gastroenterology*. 1993. Vol. 7. P. 81–94.
- Howden C. W. Update on *Helicobacter pylori* and peptic disease // *Issues and Insights*. Issue N 1. 1995. P. 1–4.
- Huber R. et al. Review article: the continuing development proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole // *Aliment. Pharm. Ther.* 1995. Vol. 9. P. 363–378.
- Hunt R. H. Peptic ulcer disease: defining the treatment strategies in the era of H. P. *Am. J. Gastr.* 1997, 92, 365.

- Isenberg G. I., Thompson G. C. Medical progress and ulcer disease. Three key observations that changed the compass. *Gastroenterology*, 1997, 118, 1031–1033.
- Jaup B. H., Norby A. Comparison of two low-dose one week triple therapy regimens with and without metronidazole for cure of *H. pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996. Vol. 10. P. 275–277.
- Katzung B. J. (ed.) *Basic and Clinical Pharmacology*. 6th ed. 1995. Norwalk, Co. Appleton & Lange.
- Kuipers E. J. et al. *Helicobacter pylori*: who is positive and who is not? // *Eur. J. Gastr. Hepatology*. 1995. Vol. 7. P. 533–536.
- Leung F. W. The Stomach (Ch. 2) // *Current Gastroenterology*. 1995. Vol. 15. P. 41–65.
- Michetti P. et al. Frontier in *Helicobacter pylori* research: pathogenesis, host response, vaccine development and new therapeutic approaches // *Eur. J. Gastr. Hepatology*. 1996. Vol. 8. P. 717–722.
- NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease // *JAMA*. 1994. Vol. 272. P. 65–69.
- Parente F. et al. Behaviour of acid secretion, gastrin release, serum pepsinogen I, and gastric emptying of liquids over six months from eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients. A controlled study // *Gut*, 1995. Vol. 37. P. 210–215.
- Porro G. B. et al. Omeprazole coupled with two antibiotics for *H. p.* eradication and prevention of ulcer recurrence // *Am. J. Gastr.* 1996. Vol. 91. P. 695–700.
- Rauws E. A. J., van der Hulst R. W. M. Current guidelines for the eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease // *Drugs*, 1995. Vol. 50(6). P. 984–990.
- Rene W. M. et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *H. p.* Prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology*, 1997, 113, 1082–1086.
- Thijs J. C. et al. Triple therapy vs amox plus o. for treatment of *H. p.* infection. A multicenter, prospective, randomized, controlled study of efficacy and side effects // *Am. J. Gastr.* 1996. Vol. 91. P. 93–97.
- Tseng-Shing Chen et al. Triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* and reduction of duodenal ulcer relapse: comparison of 1

- week and 2 week regimens and re-eradication rates over 12 months // *J. Gastr. Hepatology*. 1995. Vol. 10. P. 300–305.
- Tursi A. et al. Low-dose omeprazole plus claritromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmac. Ther.* 1996. Vol. 10. P. 285–288.
- Tytgat G. N. J. Current Indications for *Helicobacter pylori* Eradication Therapy // *Scand. J. Gastr.* 1996. Vol. 31. (Suppl. 215). P. 70–73.
- Vakil N., Fennerty M. B. Cost-effectiveness of treatment regimens for the eradication of *H. p.* in duodenal ulcer // *Am. J. Gastr.* 1996. Vol. 91. P. 239–245.
- van der Hulst R. W. M. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection with low or high dose omeprazole combined with amoxicillin and the effect of early retreatment // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996. Vol. 10. P. 165–171.
- Wagner S. et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by *H. p.*: evidence for a major role in apoptosis // *Gastroenterology*, 1997, 113, 1836–1837.
- Walsh J. H., Peterson W. L. The treatment of *Helicobacter Pylori* infection with management of peptic ulcer disease // *Eng. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 984–951.
- Wilde M. I., McTavich D. Omeprazole // *Drugs*, 1994. Vol. 48. N 1. P. 91–132.

## Указатель лекарственных средств

- Альмагель – 108  
Азитромицин – 182  
Актал – 104  
Алантон – 158  
Алюминия гидроокись – 102  
Амоксициллин – 175  
Арбапростил – 156  
Атропина сульфат – 90  
Бекарбон – 92  
Беллалгин – 92  
Бизмат – 143  
Биснол – 143  
Вентрисол – 143  
Викалин – 108, 142  
Викаир – 108, 142  
Гастал – 106  
Гастривил – 104  
Гастрофарм – 156  
Гелусил – 10  
Гиосцин – 93  
Де-Нол – 143  
Кальция карбонат – 100  
Кларитромицин – 178  
Коллоидные соединения висмута –  
140, 158, 189, 190  
Лансопразол – 57, 128  
Маалокс – 106, 135  
Магния окись – 101  
Магния гидроокись – 101  
Магния трисиликат – 102  
Мегалак алмасилат – 106  
Метандростенолон – 155  
Метацин – 94  
Метилурацил – 154  
Метронидазол – 165, 170  
Мизопростол – 153, 159  
Мифентидин – 70  
Натрия гидрокарбонат – 100  
Низатидин – 70  
Омепразол – 57, 128  
Пентоксил – 156  
Пилорид – 207  
Пирензепин – 91, 94, 123  
Платифиллина гидротартрат – 90, 94  
Простагландины – 149  
Ранитидин – 68  
Ренни – 106  
Ретаболил – 155  
Риопростил – 156  
Роксатидин – 68  
Рокситромицин – 184, 198  
Симагель алмасилат – 106  
Солкосерил – 155  
Сукральфат – 144, 158  
Тамс – 106  
Тинидазол – 175  
Трибимол – 141  
Фамотидин – 68  
Фосфалюгель – 104  
Хеликоцин – 167, 225  
Хлорозил – 93  
Циметидин – 68  
Этаден – 157



## Оглавление

Введение .....	3
Список сокращений .....	5
<b>Глава 1. Этиологические и патогенетические факторы язвенной болезни как возможный объект фармакологического воздействия .....</b>	<b>7</b>
Генетические факторы .....	8
Алиментарные факторы и хронические интоксикации .....	10
Нервно-психические факторы .....	11
Лекарственные воздействия .....	13
Роль геликобактерной инвазии (НР) .....	14
Патогенетические факторы ульцерогенеза .....	16
Защитные факторы .....	17
Агрессивные факторы .....	19
<b>Глава 2. Общие принципы современного лечения язвенной болезни .....</b>	<b>31</b>
Этапы фармакотерапии .....	31
Диета .....	38
Режим .....	43
Вспомогательные средства .....	44
<b>Глава 3. Лечение антисекреторными и антацидными средствами .....</b>	<b>49</b>
Клеточные механизмы желудочной секреции и "мишени" действия противоязвенных средств .....	49
Фармакологические основы применения антисекреторных средств .....	58
Ингибиторы протонной помпы .....	58
Средства, блокирующие H <sub>2</sub> -гистаминовые рецепторы .....	66
Антихолинергические и другие антисекреторные средства .....	90
Фармакологические основы применения антацидных средств .....	99
Фармакотерапия язвенной болезни антисекреторными и антацидными средствами .....	122
Антисекреторные препараты .....	124
Антацидные препараты .....	133

<b>Глава 4. Лечение гастропротективными средствами</b> .....	139
<b>Фармакологические основы гастропротекции</b> .....	139
<b>Препараты коллоидного висмута</b> .....	142
<b>Сукральфат и другие гастропротекторы</b> .....	146
<b>Простагландины</b> .....	151
<b>Фармакотерапия язвенной болезни</b> <b>гастропротективными средствами</b> .....	158
<b>Пленкообразующие препараты</b> .....	159
<b>Цитопротекторы</b> .....	161
<b>Глава 5. Антигеликобактерная терапия</b> .....	163
<b>Фармакологические основы антигеликобактерной терапии</b> .....	167
<b>Производные 5-нитроимидазола (метронидазол, тинидазол)</b> ...	167
<b>Амоксициллин</b> .....	176
<b>Кларитромицин</b> .....	179
<b>Азитромицин</b> .....	184
<b>Рокситромицин</b> .....	188
<b>Тетрациклин</b> .....	190
<b>Препараты коллоидного висмута.</b> .....	190
<b>Фармакотерапия, ориентированная на эрадикацию</b> <b><i>Helicobacter pylori</i></b> .....	191
<b>Монотерапия</b> .....	195
<b>Двойная терапия</b> .....	195
<b>Тройная терапия</b> .....	199
<b>Практические рекомендации</b> .....	225
<b>Перспективы лечения НР-инфекции. Вопросы вакцинации</b> .....	232
<b>Заключение</b> .....	235
<b>Приложение I. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции</b> <b><i>Helicobacter pylori</i> взрослых при язвенной болезни желудка</b> <b>и двенадцатиперстной кишки</b> .....	237
<b>Приложение II. Маастрихтское соглашение по эрадикации</b> <b><i>Helicobacter pylori</i> (1996 г.)</b> .....	243
<b>Литература</b> .....	245
<b>Указатель лекарственных средств</b> .....	250

Научное издание

**Е. С. Рысс, Э. Э. Звартау**

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

Редактор *Н. И. Новиков*  
Компьютерная верстка *Е. В. Филиппова*

Издательство «Невский Диалект».  
195220, Санкт-Петербург, Гражданский пр., 14.  
Лицензия на издательскую деятельность:  
серия ЛР № 065012 от 18.02.97.

«Издательство БИНОМ».  
103473, Москва, Краснопролетарская, 16.  
Лицензия на издательскую деятельность:  
серия ЛР № 065249 от 26.06.97.

Подписано в печать 25.04.98. Формат 84×108<sup>1/32</sup>.  
Бумага типографская № 1. Печать офсетная.  
Гарнитура *PetersburgC*.  
Усл. печ. л. 13,25.  
Тираж 6000 экз. Заказ № 1623.

Отпечатано с готовых диапозитивов  
в ГПП «Печатный Двор»  
Государственного комитета РФ по печати.  
197110, Санкт-Петербург, Чкаловский пр., 15.

# ЗАО "Диалект"



осуществляет

ОПТОВЫЕ

поставки

*медицинской и компьютерной*

литературы со склада в Санкт-Петербурге

*"Диалект"* является

региональным торговым представителем

издательств "Бином" (Москва)

и "Невский Диалект" (С-Петербург),

а также крупнейших компьютерных издательств

России и Украины:

"Диалектика" (Киев), "АВФ", "Диалог-МИФИ",

"Компьютер Пресс", "Лори", "Русская Редакция",

"Открытые системы" (Москва),

"ВНУ-С-Петербург", "ВНУ-Киев"

Все книги отпускаются по ОПТОВЫМ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ценам.  
Оптовикам на территории России осуществляется отправка  
по предварительным заказам.

тел.: (812) 534-4578

факс: (812) 535-5683

E-mail: [dial@dialect.spb.ru](mailto:dial@dialect.spb.ru)

# МИРОВЫЕ КОМПЬЮТЕРНЫЕ СЕТИ ДЛЯ МЕДИКОВ

«Институт здоровья человека» — предприятие, в течение многих лет работающее в сфере здравоохранения. В 1995 году «Институт здоровья человека» создал и зарегистрировал специализированную медицинскую компьютерную сеть «МЕДПОРТ» с целью объединения медицинских учреждений Санкт-Петербурга как между собой, так и с зарубежными коллегами посредством всемирной информационной сети Интернет, полноправной частью которой является «МЕДПОРТ».

Пользователям сети «МЕДПОРТ» предоставляется индивидуальный адрес электронной почты и возможность размещения своей информации в глобальной сети (например: создание собственных страниц на нашем WWW-сервере). Кроме того, все наши пользователи имеют возможность получать нормативную документацию по вопросам здравоохранения и коммерческую информацию из сети «Релком».

Создана база данных медицинских препаратов, оборудования и услуг, в которой представлена информация о производителях и поставщиках.

Узел «МЕДПОРТ» очень много внимания уделяет навигации в Internet. Наши Bookmarks (закладки) позволяют Вам несколькими «щелчками» мышкой заглянуть в госпитали в разных концах света, узнать их возможности; познакомиться со структурой, количеством сотрудников, их ближайшими и отдаленными планами и т. д.

Россия, 197042, Санкт-Петербург, пр. Динамо д. 3

телефоны: (812) 235-00-27, 235-10-34

факс: (812) 235-03-34

E-MAIL: [info@www.medport.ru](mailto:info@www.medport.ru)

HTTP://[www.medport.ru](http://www.medport.ru)

Издательство "Невский Диалект"  
"Издательство БИНОМ"

выпускают серию книг по  
кардиологии



В них рассмотрены современные методы диагностики, профилактики и лечения болезней сердечно-сосудистой системы, доступные в широкой клинической практике.

Для терапевтов, кардиологов, анестезиологов-реаниматологов, врачей общей практики, скорой помощи и студентов медицинских учебных заведений.

*Оптовые закупки:*

Москва: ЗАО "Познавательная книга", т./ф.: (095) 170-6674

С-Петербург: ЗАО "Диалект", т.: (812) 534-4578,  
ф.: (812) 535-5683

*Розничная продажа в С-Петербурге:*

маг. "Дом книги", Невский пр., д. 28

маг. "Техническая книга", Пушкинская ул., д. 2

Книга-почтой через Интернет: маг. "Книги России".

<http://www.books.ru>, почтовая версия: [news@books.ru](mailto:news@books.ru)

## ВЕНТРИСОЛ

*таблетки*

Активное вещество:  
коллоидный субцитрат калия  
и висмута

Эффективное лечение  
пептических язв

Бактерицидное действие на  
*Helicobacter pylori*

## РАНИГАСТ

*таблетки*

*rantidine*

Лечение и профилактика  
обострений язвенной  
болезни желудка и  
двенадцатиперстной кишки

## ТРИХОПОЛ

*таблетки*

*metronidazole*

Антипротозойное средство  
Тройная терапия язвенной  
болезни

## ЛОПЕРАМИД

*таблетки*

*loperamide*

Лечение острой и  
хронической диареи

# Де-Нол

коллоидный субцитрат висмута


Тройная терапия для уничтожения  
инфекции **Хеликобактер пилори**  
и излечения гастрита и язвенной  
болезни

## Предлагаемая схема лечения

1. Де-Нол 2 раза в день по 2 таб. (курс 28 дней)
2. Метронидазол 2-3 раза в день по 1 таб. 500 мг (курс 10 дней)
3. Флемоксин Солютаб 4 раза в день по 1 таб. 500 мг (курс 10 дней)

Помимо своего бактерицидного действия,  
Де-Нол решает проблему первичной  
и приобретенной резистентности  
*H. pylori* к антибиотикам.  
Хеликобактер пилори,  
устойчивые к препарату  
Де-Нол, не известны



 Yamanouchi

ISBN 5-7940-0021-X



9 785794 000214