Журнал "Внутрішня медицина" 6(6) 2007

Пептична виразка: особливості терапії, нерозв’язані проблеми, шляхи вирішення

Автори: І.П. КАТЕРЕНЧУК, д.м.н., професор, завідувач кафедри госпітальної терапії Ю.А. КОСТРІКОВА Кафедра госпітальної терапії вищого державного навчального закладу освіти України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава
Рубрики: Гастроентерологія
Розділи: Довідник фахівця

Резюме

У роботі відображені сучасні стандарти лікування хворих на пептичну виразку, проведена порівняльна оцінка схем лікування від Маастрихту-1 до Маастрихту-3, а також стандартна ерадика-ційна терапія за наявності Helicobacter pylori згідно з 3-ю Московською угодою. Розглянута проблема виразок, що тривало не загоюються, їх морфологічна характеристика. Відзначено, що при впливі різноманітних медикаментозних засобів загоєння виразкового дефекту може відбуватися різними шляхами: або через новоутворення судин, або через підсилення ангіогенезу й активацію клітинного імунітету.

Ключові слова

Пептична виразка, виразки, що тривало не загоюються, Helicobacter pylori, терапія.

Кінець XX сторіччя ознаменувався видатними досягненнями у вивченні етіології й патогенезу пептичної виразки і вдосконаленні методів її діагностики і терапії .

На початку XXI сторіччя завдяки сучасній діагностичній апаратурі стало можливим своєчасно діагностувати наявність пептичної виразки , встановити її локалізацію та причину розвитку , провести ефективне консервативне лікування , здатне не лише позбавити пацієнта симптомів захворювання , але й загоїти виразку , запобігти розвитку ускладнень , призупинити рецидивування , тобто фактично вилікувати хворого без застосування хірургічних методів .

Однак проблема терапії виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки (пептичної виразки), незважаючи на досягнутий суттєвий прогрес, залишається надзвичайно актуальною.

Загалом проблема лікування пептичної виразки передбачає розв'язання трьох важливих задач:

— усунення клінічних проявів захворювання і покращання якості життя;

— досягнення загоєння виразкового дефекту;

— забезпечення довготривалої клініко-ендоскопічної ремісії, що асоціювалася б із повним одужанням хворого.

Досягнутий прогрес у лікуванні пацієнтів із пептичними виразками пов'язаний із відкриттям *Helicobacter pylori* (HP) та визначенням ролі цього мікроорганізму в розвитку й рецидивуванні пептичної виразки.

Реалізація ульцерогенного впливу HP здійснюється через:

— підвищення секреції гастрину;

— зменшення кількості D-клітин в антральному відділі шлунка і зниження секреції соматостатину;

— зростання кислотопродукції;

— підвищення чутливості слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки до дії хлористоводневої кислоти;

— прискорення моторики антрального відділу шлунка та виникнення «кислотного удару» внаслідок масивного скидання шлункового вмісту;

— сповільнення репаративних процесів;

— формування грубих рубців, здатних призводити до стенозування кишки та порушення нормальної моторної діяльності.

Тому для пептичної виразки, асоційованої з HP, у фазі загострення є характерним таке:

— наявність виразки;

— поєднаного з виразкою HP-асоційованого активного гастродуоденіту;

— обсіменіння HP слизової оболонки гастродуоденальної зони, пропорційне активності запального процесу, вираженості метаплазії епітелію й атрофії залоз.

За результатами перших епідеміологічних досліджень було зроблено припущення про причетність HP до розвитку пептичних виразок дванадцятипалої кишки у 90 % випадків і пептичних виразок шлунка у 70–80 % випадків. Однак основні широкомасштабні дослідження, проведені в різних країнах світу, засвідчили, що на долю пептичної виразки, асоційованої з HP, припадає 62 % дуоденальних виразок і 44 % виразок шлунка.

Відкриття HP і встановлення ролі цих мікроорганізмів у патогенезі пептичної виразки обумовили зміну попередніх підходів до лікування даного захворювання [1–3]. Для досягнення ерадикації HP і зниження таким чином ризику рецидивів пептичної виразки до схем проводимої терапії почали активно включати антибактеріальні препарати [6, 7].

На жаль, із різних причин сучасні стандарти лікування впроваджуються досить повільно. За результатами проведеного анкетного опитування 200 терапевтів, виявлено, що знають про роль HP 80 % лікарів, мають уявлення про ефективні схеми ерадикації — 40 %, регулярно використовують схеми на практиці — 12 %.

Стандарти антихелікобактерної противиразкової терапії пептичної виразки були визначені Маастрихтськими угодами.

Перша Маастрихтська угода — Маастрихт-1 (1996) була прийнята на засіданні Європейської групи з вивчення HP-інфекції у 1996 році. Її рекомендації стали першими уніфікованими рекомендаціями з діагностики й лікування HP-інфекції в Європейському регіоні. Були сформульовані строго рекомендовані показання для ерадикації HP-інфекції та рекомендовано застосування ефективного курсу антихелікобактерної терапії, що передбачав призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) і двох антибіотиків з урахуванням імовірної до них резистентності мікроорганізмів. Було рекомендовано проводити семиденний курс терапії першої лінії, а у випадку неефективності проведеного лікування перед призначенням препаратів другої лінії рекомендувалась ендоскопія, виділення чистої культури мікроорганізмів і визначення її чутливості до антибіотиків. Маастрихт-1 (1996) прискорив введення ерадикаційної терапії.

Подальшого розвитку й вдосконалення антихелікобактерна противиразкова терапія набула через 4 роки у рекомендаціях Маастрихтського консенсусу-2 — Маастрихт-2 (2000).

Сучасна схема терапії, рекомендована Маастрихтом-2 (2000), носить назву потрійної терапії. Схема лікування базується на одночасному застосуванні двох антибіотиків — переважно кларитроміцину та оксациліну та ІПП у стандартних дозах 2 рази на добу коротким семиденним курсом.

З огляду на те, що жодна із схем антихелікобактерної терапії не забезпечує стовідсоткової ерадикації (максимальний рівень ерадикації на момент прийняття Маастрихтського консенсусу-2 (2000) становив 80–85 %), у випадках незадовільного результату терапії рекомендувалося провести повторне лікування, відоме під назвою «квадротерапія» (терапія чотирма препаратами — ІПП, препаратами вісмуту, тетрацикліном і метронідазолом). Основним принципом лікування, визначеним Маастрихтом-2 (2000), стало те, що схеми ерадикації першої і другої лінії розглядаються як єдиний лікувальний комплекс.

Маастрихт-2 (2000) активно рекомендує для першої лінії терапії комбінацію ІПП, кларитроміцину й амоксициліну (табл. 1). Таке поєднання є більш доцільним, ніж комбінація ІПП, кларитроміцину й нітроімідазолів. Застосування амоксициліну є методом вибору в регіонах, де переважають стійкі до метронідазолу штами НР, до таких регіонів належить і Україна.

Таблиця 1. Стандартна ерадикаційна терапія при наявності Helicobacter pylori за Маастрихтом-2 (2000)

Перша лінія				
Варіант[1]	**ІПП**	**Кларитроміцин**	**Метронідазол**	**Амоксицилін**
Перший	Стандартна доза	500 мг 2 рази на день	400 мг 2 рази на день	1000 мг 2 рази на день
Другий	Стандартна доза	500 (250) мг 2 рази на день	500 мг 2 рази на день	
Друга лінія				
Вісмут	**ІПП**	**Тетрациклін**	**Метронідазол**	
Вісмуту субцитрат 100 мг 4 рази на день або вісмуту субсалі-цилат 600 мг 4 рази на день	Омепразол 20 мг 2 рази на день Лансопразол 30 мг 2 рази на день Пантопразол 40 мг 2 рази на день Рабепразол 20 мг 2 рази на день Езомепразол 20 мг 2 рази на день	500 мг 4 рази на день		

Примітка: [1] — в обох варіантах обов'язковим є застосування ІПП двічі на день у стандартних дозах: омепразол — 20 мг, лансопразол — 30 мг, пантопразол — 40 мг, рабепразол — 20 мг, езомепразол — 20 мг.

У 2005 році в м. Флоренції (Італія) був затверджений наступний Європейський консенсус, що, за традицією, назвали Маастрихт-3 (2005).

Згідно з цим консенсусом перша лінія терапії в більшості випадків залишалася такою ж, як і в схемах Маастрихту-2 (2000): ІПП + кларитроміцин + амоксицилін (у країнах із високою меторідазол-резистетністю) або метронідазол (у країнах із низькою метранідазол-резистетністю). Потрійна терапія протягом 14 днів порівняно з семиденною потрійною терапією дозволяє підвищити рівень ерадикації приблизно на 12 %.

З огляду на те, що рівень ерадикації в кларитроміцин-резистентних випадках не перевищував 30 %, пацієнтам у країнах із високою кларитроміцин- та метронідазол-резистетністю рекомендовано розпочинати лікування з призначення квадротерапії.

Найкращою схемою квадротерапії залишається класична квадротерапія, у якій базовими засобами є препарати вісмуту.

У випадках невдалої ерадикації при проведенні терапії другої лінії розглядаються такі варіанти «терапії порятунку»:

— ІПП + амоксицилін у високих дозах (3 г на добу) протягом 10–14 діб;

— ІПП + амоксицилін + рифабутин (або левофлоксацин) протягом 7–10 діб;

— ІПП + вісмут + тетрациклін + фуразолідон протягом 7 діб.

Загалом від Маастрихту-1 (1996) до Маастрихту-3 (2005) помітна тенденція до розширення кількості засобів, що використовуються в терапії пептичної виразки, та подовження термінів терапії, це можна розцінювати як прояв певного невдоволення результатами попереднього лікування або поступового зниження його ефективності.

Рекомендації, визначені Маастрихтським консенсусом, не дають відповіді на принципово важливе запитання, як діяти в тому випадку, коли терапія не забезпечила належного ефекту: повторити терапію чи використати альтернативні методи й засоби терапії, чи доцільно класичну терапію доповнювати іншими засобами (цито- протекторами, антиоксидантними засобами, імуномодуляторами та ін.).

Певна відповідь на зазначене питання міститься в ро-сійських Стандартах діагностики й терапії кислотозалежних захворювань, у тому числі й асоційованих із *Helicobacter pylori* (3-тя Московська угода, 04.02.2005 р.), прийнятих на V з'їзді гастроентерологів Росії (табл. 2).

Таблиця 2. Стандартна ерадикаційна терапія при наявності Helicobacter pylori (3-тя Московська угода, 2005)

Перша лінія				
Варіант	**ІПП**	**Кларитроміцин**	**Метронідазол**	**Амоксицилін**
Перший[1] (7 днів)	Стандартна доза	500 мг 2 рази на день	400–500 мг 2 рази на день	1000 мг 2 рази на день
	Вісмут	**Кларитроміцин**	**Амоксицилін**	
Другий[2, 3, 4] (10 днів)	Колоїдний субцитрат вісмуту по 240 мг 2 рази на день	250 мг 2 рази на день	1000 мг 2 рази на день	
	ІПП	**Вісмут**	**Амоксицилін**	
Третій[5] (10 днів)	У стандартній дозі	Вісмуту трикалію дицитрат 240 мг 2 рази на день	1000 мг 2 рази на день	

Примітки: *[1] — оцінка ефективності лікування хворих і загоєння виразок не ускладненої пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки проводиться, за результатами контрольної езофагогастродуоденофіброскопії (ЕГДФС), на 8–9-й день від початку лікування хворих; за відсутності загоєння виразки — продовження лікування одним з інгібіторів протонної помпи у стандартній дозі 2 рази на день протягом 3 тижнів;*
[2] — за відсутності загоєння виразки (за результатами контрольної ЕГДФС на 11–12-й день) — продовження лікування хворих ще протягом 2,5 тижня вісмутом трикалієм дицитратом по 240 мг 2 рази на день;
[3] — за наявності (до лікування) вираженого болю в епігастральній і/або пілородуоденальній ділянці доцільно до цієї терапії на перші 10 днів додати ранітидин або фамотидин, відповідно по 300 мг і 40 мг на ніч;
[4] — за наявності великих за розмірами виразок шлунка і дванадцятипалої кишки (1,5–2 см і більше) вищевказана антихелікобактерна терапія (одним із варіантів, у яких як базисний препарат запропонований один із ІПП, в іншому — вісмуту трикалію дицитрат у поєднанні з двома антибіотиками) проводиться протягом 10 днів, із подальшою терапією одним із базисних препаратів протягом 3 тижнів; після цього доцільне проведення першої контрольної ендоскопії; за відсутності загоєння виразки лікування хворих необхідно продовжити базисним препаратом ще протягом 4 тижнів;
[5] — за відсутності загоєння виразки, за результатами контрольної ЕГДФС, лікування продовжити ІПП або вісмуту трикалію дицитратом протягом ще 3 тижнів.

Цими стандартами передбачене надання лікарям можливості мати у своєму розпорядженні альтернативні варіанти лікування хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, асоційовану з HP. Вибір варіантів терапії може залежати:

— від наявності вродженої резистентності у частини хворих до тих чи інших медикаментозних засобів;

— появи первинної, перехресної або інших видів резистентності до тих чи інших препаратів, що використовуються в антихелікобактерній терапії;

— наявності можливої непереносимості конкретними хворими тих чи інших препаратів;

— відсутності можливості лікування всіх хворих тими чи іншими препаратами у стаціонарах та за місцем проживання хворих (у тому числі і з фінансових міркувань).

Четвертий варіант використовують при терапії хворих із великими виразками (понад 2 см), а також хворих із виразками, що тривало не загоюються, і/або з пенетруючими виразками шлунка і дванадцятипалої кишки (незалежно від розмірів), асоційованими з HP (якщо хворі відмовляються від хірургічного лікування або наявні протипоказання). Доцільно використовувати квадротерапію протягом 10 днів із подальшим лікуванням хворих ще протягом 3 тижнів вісмутом трикалію дицитратом по 240 мг 2 рази на день і ранітидином або фамотидином (відповідно по 300 і 40 мг на ніч або одним з ІПП у стандартній дозі, ввечері 1 раз на день); за відсутності загоєння виразки, за даними ЕГДФС, лікування продовжують ще протягом 4 тижнів.

Антихелікобактерна терапія другої лінії (квадротерапія) проводиться за відсутності ерадикації HP після лікування хворих одним із наведених вище варіантів потрійної терапії першої лінії, а також як терапія першої лінії при лікуванні хворих із виразками, що тривало не загоюються, і/або пенетруючими виразками. Хворим призначають один з ІПП у стандартній дозі 2 рази на день, вісмуту трикалію дицитрат по 120 мг 4 рази на день, метронідазол по 400–500 мг 3 рази на день, тетрациклін 500 мг 4 рази на день протягом 7 днів.

Антихелікобактерна терапія третьої лінії проводиться за відсутності ерадикації HP після проведення терапії другої лінії і включає призначення хворим одного з ІПП у стандартній дозі + вісмуту трикалію дицитрату по 240 мг + фуразолідону 200 мг (усі препарати 2 рази на день) протягом 7 днів.

Використання ІПП у схемах антихелікобактерної терапії обумовлено такими ефектами:

— залуження середовища, викликане ІПП, несумісне з життєдіяльністю HP;

— терапія ІПП призводить до перерозподілу HP у шлунку: бактерії швидко зникають з антрального відділу і колонізують тіло шлунка;

— олуження і зниження протеолітичної активності шлункового соку підвищує концентрацію антитіл до HP і період їх напівжиття;

— зменшення об'єму шлункового соку підвищує концентрацію антибіотиків;

— при pH < 4 ІПП мають синергічну дію з антибіотиками щодо HP;

— ІПП пригнічують HP й одну з її АТФаз;

— під впливом ІПП збільшується число вегетативних форм HP, що більш чутливі до антибіотиків.

Існують 5 класів інгібіторів протонної помпи — оме-празол, пантопразол, лансопразол, езомепразол, рабепразол, що характеризуються особливостями метаболізму, фармакокінетики й фармакодинаміки.

Метааналіз численних клінічних досліджень засвідчив, що при pH > 3 протягом 18–20 год за добу гарантовано загоюються за 4 тижні 100 % виразок дванадцятипалої кишки і за 8 тижнів 100 % виразок шлунка. Частота і швидкість повного загоєння у зв'язку з цим визначаються не стільки тривалістю прийому антисекреторних препаратів, скільки їх здатністю стабільно підтримувати pH усередині шлунка, тобто силою їх антисекреторної дії. Відповідно, великого клінічного значення набувають швидкість настання оптимального антисекреторного ефекту і його тривалість протягом доби.

Важливим є й те, що ІПП не лише впливають на НР, але й водночас стимулюють захисні механізми макроорганізму, спрямовані проти бактерії.

Застосування кларитроміцину у схемах антихелікобактерної терапії обумовлене низкою його переваг перед іншими антибактеріальними засобами, оскільки він:

— одночасно з антихелікобактерною дією підвищує фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів;

— проявляє синергічний бактерицидний ефект при поєднанні з системою комплементу сироватки;

— нормалізує показники клітинного й гуморального імунітету;

— у його присутності збільшується активність Т-кілерів, що забезпечує ефективність препарату не лише в терапії бактеріальних, але й вірусних інфекцій;

— взаємодіючи з лімфоцитами та макрофагами, сприяє збільшенню синтезу ними прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-10) та зменшенню синтезу прозапальних цитокінів.

Разом з тим у переважній кількості досліджень при проведенні ерадикаційної терапії й аналізі подальшої частоти рецидивів пептичної виразки враховували лише факт наявності або відсутності НР у слизовій оболонці шлунка (якісний аналіз). Значно менше вивчено вплив на частоту рецидивів кількісного параметра, тобто ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка НР.

Встановлено, що частота рецидивів дуоденальних виразок залежить не лише від наявності чи відсутності НР на момент завершення лікування, але й від рівня інфікованості слизової оболонки шлунка. Ризик розвитку рецидиву вище при високому рівні інфікованості. Кількісна оцінка рівня інфікованості може бути критерієм, що дозволяє прогнозувати ризик розвитку рецидивів дуоденальних виразок [4].

Разом з тим визначення провідної ролі НР-інфекції в розвитку й рецидивуванні пептичних виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, що підтверджено високою ефектив-ністю антихелікобактерної терапії, не дає можливості пояснити:

— чому захворювання розвивається лише в 1/8 інфікованих осіб;

— на виразкову хворобу хворіють переважно чоловіки, тоді як частота колонізації не має статевих відмінностей;

— виразка може загоїтись за відсутності ерадикації і не загоїтись при успішній ерадикації;

— велика за розмірами виразка загоюється швидше, ніж невелика;

— хвороба загострюється весною й восени за умови однакового ступеня обсіменіння слизової в різні пори року.

Результати проведених нами досліджень та роботи інших авторів дають підстави стверджувати, що патогенна дія НР реалізується за умови знижених механізмів загального та місцевого захисту, що реалізуються через взаємодію імунної та антиоксидантної систем. Тому підвищення ступеня імунного й антиоксидантного захисту в умовах розвитку вторинного імунодефіциту є однією з ланок підвищення ефективності терапії і профілактики рецидивування пептичної виразки.

При оцінці загоєння виразкового дефекту здебільшого орієнтуються на результати ендоскопічних досліджень, відзначаючи, загоїлася чи не загоїлася виразка. Така характеристика є недостатньо повною, а іноді й хибною, оскільки процес загоєння

хронічної виразки проходить ряд стадій, що мають свою ендоскопічну й морфологічну характеристику [5]:

— I стадія — стадія початкового загоєння. Відбувається наповзання епітелію в напрямку від країв до центру та поява веретеноподібних виступів на поверхні. Епітелій є одношаровим, плоским;

— II стадія — стадія проліферативного загоєння (мембранозної регенерації). Відповідає ендоскопічній стадії заго-єння. Ендоскопічно та стереомікроскопічно виявляють вузькі веретеноподібні виступи, гістологічно — епітелій, що регенерує та покриває одним шаром ці виступи. Отже, одношаровий плоский епітелій продовжує розповсюджуватися до країв виразки;

— III стадія — стадія палісадного рубця. Виразковий дефект невидимий, на його місці палісадоподібні тяжі (веретеноподібні підвищення, що спрямовані до центру). У тканині багато капілярів, з'являються незрілі залози за типом пілоричних;

— IV стадія — стадія «бруківкового рубця». Стадія названа так через характерний вигляд, що має новоутворена слизова оболонка при розгляданні через ендоскоп або стереоскопічний мікроскоп. Видимі дрібні ямки. Гістологічно виявляється епітелій із великою кількістю препілоричних структур. У подальшому при сприятливому перебігу на місці рубця утворюється ямковий епітелій.

Ендоскопічно вже на II стадії можна характеризувати виразку як загоєну, однак морфологічна характеристика свідчить про далеко не завершене загоєння такої виразки. Можливо, наслідком такої оцінки є наявні перфорації і кровотечі, що відзначаються через деякий час у пацієнтів з ендоскопічно загоєною виразкою.

Результати проведених нами експериментальних і клінічних досліджень засвідчили наявність різних шляхів прискорення загоєння пептичних виразок. Так, під впливом даларгіну регенерація волокнистої сполучної тканини відбувалася переважно за рахунок новоутворення судин, тоді як під впливом антигомотоксичного засобу мукози композитум — за рахунок підсилення ангіогенезу й активації тканинного імунітету.

Тому є всі підстави вважати, що вивчення особливостей регенераторних процесів у зоні виразкового дефекту, впливу на них медикаментозних й антигомотоксичних засобів, пептидних регуляторів може бути перспективним напрямком досліджень. Регуляція регенераторних процесів із досягненням морфологічної картини загоєння виразки з одночасною ерадикацією слизової оболонки від HP може бути розцінено як повне одужання.

Незважаючи на суттєві переваги і значний прогрес у терапії пептичних виразок, навіть при лікуванні за міжнародними стандартами, залишається низка проблем, що в подальшому слід розв'язувати, найсуттєвіші з них:

— недостатня ефективність терапії;

— розвиток резистетності до антибактеріальних засобів;

— неналежний комплайєнс;

— розвиток дисбіотичних змін;

— дороге лікування.

Тому перспективними є такі напрямки наукових досліджень і їх упровадження в практику:

— розробка адгезивних засобів, що унеможливлювали б фіксацію і перебування HP у слизовій оболонці й підслизовому шарі;

— розшифровка генної регуляції HP із подальшою генетичною модифікацією мікроорганізму;

— розробка і впровадження специфічної вакцини;

— поєднаний вплив на макро- й мікроорганізм.

Список літератури

1. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с Helicobacter pylori // Клин. мед. — 1998. — № 6. — С. 11-15.

2. Ивашкин Т.В. Эрадикация Helicobacter pylori и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1999. — № 3. — С. 71-74.

3. Логинов А.С., Решетняк В.И., Мукомолова В.Г. и др. О возможности пребывания Helicobacter pylori в покоящемся состоянии в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью после лечения // Тер. арх. — 1999. — № 2. — С. 13-16.

4. Орзиев З.М. Зависимость частоты рецидивов дуоденальных язв от уровня инфицированности слизистой оболочки желудка H.pylori // Клиническая медицина. — 2001. — № 4. — С. 35-36.

5. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. — М.: НГМА, 2000. — 378 с.

6. Рысс Е.С. Современная тактика антихеликобактерной терапии язвенной болезни // Клин. мед. — 1998. — № 10. — С. 10-11.

7. Ткач С.М. Современные стратегии в лечении пептических язв // Пробл. мед. — 1999. — № 3. — С. 15-18.