

УДК 616.33-08: 615.243

І.М. Скрипник

## ПАНТОПРАЗОЛ ЯК АНТИСЕКРЕТОРНИЙ ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДУОДЕНАЛЬНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМИ ДИФУЗНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

*Реферат.* Наведені результати вивчення ефективності різноманітних антихелікобактерних комплексів, які включають в себе омепразол, ланзопразол, пантопразол, кларитроміцин і амоксицилін для лікування хворих на пептичну виразку. На тлі лікування із застосуванням пантопразолу у хворих на пептичну виразку не пригнічується детоксикуюча функція печінки. Оптимальним антихелікобактерним комплексом для лікування пептичної виразки, асоційованої з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з хронічними дифузними захворюваннями печінки є пантопразол (контролок), кларитроміцин і амоксицилін.  
*Ключові слова:* дванадцятипала кишка, пептична виразка, пантопразол

Пептична виразка (ПВ) часто супроводжується порушенням функції печінки, збільшенням її розмірів, жировою та білковою дистрофією гепатоцитів [1,2]. Зниження функціональної активності печінки при ПВ супроводжується порушенням синтезу білка, що виражається у зменшенні кількості альбумінів сироватки крові, в середньому, на 15-20%, а також порушенням синтезу і метаболізму замісних амінокислот. Якщо слизова оболонка шлунка (СОШ) реагує на порушення трофіки тканин односпрямовано (підсилення розпаду і гальмування синтезу білка), то в печінці не лише знижується синтез білка, але й порушується перетворення амінокислот, яке переважно забезпечується реакціями переамінування [1]. Слід враховувати, що широке впровадження в клінічну практику  $H_2$ -блокаторів гістамінових рецепторів та інгібіторів протонної помпи (ІПП), які володіють гепатотоксичною дією, для лікування ПВ може зумовити зростання кількості хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки (ПВДК) у поєднанні з неспецифічним реактивним гепатитом (ХНРГ), враховуючи їх вплив на цитохром P450 [4,8,10].

Хронічне вживання етанолу, що досить часто має місце у хворих на ПВ, порушує мітохондріальний дихальний ланцюг і сприяє утворенню супероксидних радикалів. З супероксидів за допомогою альдегідоксидази утворюється основний метаболіт етанолу - ацетальдегід, збільшена концентрація якого у тканині печінки є наслідком хронічного зловживання алкоголем і ініціює запальні процеси [13].

Труднощі, які виникають при розробці медикаментозних комплексів для лікування хворих на ПВДК у поєднанні з ХНРГ і хронічним токсичним гепатитом (ХТГ), зумовлені складністю пошуку тих спільних патогенетичних механізмів, вплив на які дозволив би одночасно досягти позитивного ефекту як за умов ПВДК, так і ХТГ. Проте існують підстави вважати, що такий зв'язок не лише існує, але і є однією з причин розвитку ПВДК і захворювань печінки. У відповідності до Маастрихтського консенсусу-II, лікуван-

ня хелікобактерної інфекції повинно обов'язково включати антихелікобактерну терапію (АХБТ), складовими компонентами якої є ІПП як антисекреторні препарати [12].

Найбільш небезпечними засобами серед ІПП, з точки зору виникнення частоти побічних ефектів, є пантопразол і рабепразол [6], що зумовлено особливістю їх метаболізму. Омепразол, ланзопразол і езомепразол взаємодіють з CYP 2C19 і CYP 3A4 ізоформами цитохрому P450, на відміну від пантопразолу і рабепразолу, які перетворюються у сульфонові і деметиліровані похідні [7,13]. Їх метаболіти (деалкіліровані та гідроксіліровані деривати) можуть у певній мірі знижувати знешкоджуючу функцію печінки за рахунок пригнічення цитохрому P450 і таким чином впливати на взаємодію лікарських засобів. Пантопразол перетворюється в організмі у нешкідливі сульфатовані кон'югати. Вищенаведені недоліки ІПП I покоління (омепразолу і ланзопразолу) вкрай незначні, однак їх слід враховувати при тяжких хронічних дифузних захворюваннях печінки (ХДЗП). При печінковій недостатності пантопразол також необхідно призначати з обережністю [15].

Враховуючи вплив  $H_2$ -гістаміноблокаторів на систему цитохрому P450 у хворих на ПВДК із ХДЗП, в потрійній АГБТ антисекреторні засоби рекомендують призначати у половинній дозі, використовуючи внутрішньотканинний електрофорез, що зменшує кількість несприятливих ефектів без зниження ефективності лікування [3].

Незважаючи на суттєві досягнення у вивченні патогенетичних механізмів розвитку ПВДК і ХНРГ, залишається майже не вивченим стан детоксикуючої функції печінки у хворих на ПВДК на підставі визначення активності аргінази.

Мета роботи – підвищити ефективність лікування хворих на ПВДК, асоційовану з НР, шляхом вибору оптимального ІПП на підставі порівняльного аналізу терапевтичної ефективності АХБТ, її впливу на ультраструктуру СОШ та детоксикуючу функцію печінки.

## Матеріал і методи

Обстежено 64 хворих на ПВДК, асоційовану із НР (49 чоловіків та 15 жінок), віком 18-64 роки, які були розподілені на 3 групи в залежності від призначеної АГБТ: I група – 22 хворих, які отримували омепразол, кларитроміцин і амоксицилін; II група – 16 хворих, які отримували лансопразол, кларитроміцин і амоксицилін; III група – 26 хворих, які отримували пантопразол, кларитроміцин і амоксицилін.

АГБТ, яка призначалась хворим I, II і III груп, включала ІПП: омепразол (омепразол, осід) в дозі 40 мг/добу, лансопразол (ланзап) – 60 мг/добу, пантопразол (контролок) – 80 мг/добу в перші 10 днів лікування з переходом на підтримуючі середньотерапевтичні дози (20, 30, 40 мг/добу відповідно) до 1-2 міс; кларитроміцин (кларид) 1000 мг/добу і амоксицилін (флемоксин солютаб) 2000 мг/добу в перші 7 днів лікування.

Фіброскопію (ФЕГДС) проводили хворим на ПВДК із використанням фіброскопу "GIF-XP-20" компанії "Olympus" (Японія) до початку лікування і через 4 тижні після його завершення з прицільною біопсією, за згодою хворих, з середньої третини передньої стінки тіла шлунка з незміненої СОШ. За даними ФГДС, розміри виразок в цибуліні дванадцятипалої кишки складали 5-14 мм. За результатами внутрішньошлункової рН-метрії, у всіх хворих виявлена помірна гіперацидність (рН в тілі шлунка дорівнював 0,9-1,7).

Гістологічні зрізи СОШ забарвлювали гематоксилін-еозином, за Вартін-Старрі. Ступінь колонізації НР у СОШ визначали за СЛО-тестом та гістоморфологічним методом. У 10-ти хворих на ПВДК III групи вивчали ультраструктуру СОШ до і після лікування. Детоксикуючу функцію печінки оцінювали за активністю аргінази крові [11]. Отримані результати досліджень проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики.

## Результати та обговорення

У хворих на ПВДК, асоційовану з НР, до лікування больовий абдомінальний синдром різного ступеня інтенсивності, нічний голодний біль в епігастральній ділянці констатовані у 21 (95,5%) хворого I групи, 15 (93,8%) хворих II групи і 25 (96,1%) хворих III групи. Блювоту на висоті болю відмічали 2 (9,1%) хворих I групи і 1 (3,8%) хворий III групи. У 15 (68,1%) хворих I групи, 12 (75%) – II групи, 20 (76,9%) хворих III групи найважливішим серед диспепсичних проявів були порушення випороження з тенденцією до закріпів. До початку лікування розміри виразкового дефекту дванадцятипалої кишки, вираженість супутнього антрального гастриту були однаковими у хворих I-III груп.

Під впливом лікування повне зникнення больового абдомінального синдрому зареєстровано у хворих I групи через  $4,9 \pm 0,1$  днів, II групи – через  $4,4 \pm 0,1$ , а у хворих III групи – через  $3,8 \pm 0,1$  днів ( $p < 0,01$ ). Інтенсивність диспепсичних скарг знижувалась більш повільно. При цьому вищезазначені

скарги повністю зникли (тобто клінічна ремісія була досягнута) через 1 тиждень у 15 (68,2%) хворих I групи, у 13 (81,3%) хворих II групи і у 23 (88,5%) хворих III групи; а через 4 тижні – у 20 (90,9%); 15 (93,8%) і 26 (100%) хворих відповідно.

Застосовані у всіх групах лікувальні режими АГБТ через 4 тижні забезпечували високу частоту рубцювання виразок. Однак, максимальний відсоток клініко-ендоскопічної ремісії ПВДК, досягнутий у 26 (100%) хворих III групи, дещо менший в II групі – у 15 (93,8%) хворих і I групі – у 19 (90,9%) хворих.

Ерадикація НР-інфекції на тлі АГБТ мала місце у 18 (85,7%) хворих I групи, у 15 (93,8%) хворих II групи і у 25 (96,3%) хворих III групи. Більш низький відсоток ерадикації НР у хворих на ПВДК I і II груп може бути зумовлений більш вираженою антихелікобактерною активністю пантопразолу порівняно з іншими ІПП.

Отже, максимальною терапевтичною ефективністю володіє лікувальний комплекс пантопразол + кларитроміцин + амоксицилін, про що свідчить більш висока частота рубцювання виразки та ерадикації НР. Отримані нами результати співпадають з даними досліджень [14]. За успішної ерадикації інфекції НР швидкість рубцювання виразкового дефекту у хворих на ПВДК, можливо, залежить від розмірів виразки та їм прямо пропорційна [9]. За даними З.М.Орзієва [5], у хворих на ПВДК з високим рівнем інфікованості зареєстрована найменша частота ерадикації НР і найтриваліший термін рубцювання виразок.

В результаті вивчення ультраструктури СОШ у хворих на ПВДК встановлена наявність виражених порушень в мітохондріях, гіперфункціональний стан клітин головних залоз шлунка – парієтальних і головних. Парієтальні клітини до лікування знаходились у стані високої функціональної активності, про що свідчить велика кількість везикулярних структур і мітохондрій із значним числом крист, наявність розширених вивідних каналців, які заповнені мікроросинками. Гранули покривних епітеліоцитів СОШ зазнають дегенерації, що призводить до формування "мукоїдизації" головних клітин, які мають гранули змішаного типу. В мукоїдних і головних клітинах наявні суцільні секреторні поля замість окремих секреторних гранул, перешкоджаючи виведенню білкового секрету у порожнину шлунка. Таким чином, секреторні клітини у хворих на ПВДК знаходяться у гіперфункціональному стані, проте спостерігається активація катаболічних і пригнічення білково-синтетичних процесів у СОШ. Отримані результати є підставою для застосування в комплексному лікуванні хворих на ПВДК сучасних антисекреторних засобів, які б одночасно сприяли також стимуляції білково-синтетичної функції СОШ.

У хворих на ПВДК на тлі лікування нормалізувалась структура мітохондрій клітин головних залоз шлунка, а також ендотеліальних і сполучнотканинних елементів. Парієтальні клітини СОШ знаходились у стані низької функціональної активності за

наявності помірної кількості мікроезистул у цитозолі клітин. За цих умов встановлена гіперплазія тубуло-езистулярного апарату паріетальних клітин з облітерацією зивідних секреторних каналців та незначною кількістю мікроезистул в них. Вищенаведені ультраструктурні зміни паріетальних клітин СОШ у хворих на ПВДК свідчать про значний антисекреторний ефект пантопрозолу, який реалізується шляхом інгібування впливу на активність Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФази паріетальних клітин та забезпечує пригнічення їх функції. Мукоїдні і головні клітини перебували у стані високої функціональної активності, про що свідчить множинність секреторних гранул в їх апікальній частині без порушення цілісності мембран.

Дослідженням стану детоксикувальної функції печінки за активністю аргінази крові встановлено зниження активності ферменту у хворих на ПВДК в середньому в 1,3 рази ( $P < 0,05$ ), порівняно з показниками практично здорових осіб ( $1,33 \pm 0,08$  ммоль/год/л). Так, активність аргінази крові у хворих I групи становила  $0,96 \pm 0,05$  ммоль/год/л, II групи –  $0,99 \pm 0,06$  ммоль/год/л, III групи –  $1,01 \pm 0,04$  ммоль/год/л. Отже, у хворих на ПВДК спостерігається пригнічення детоксикувальної функції печінки, що свідчить про порушення вихідного рівня функціональної активності гепатоцитів.

На тлі призначення АХБТ, складовою якої були омепразол і лансопрозол, активність аргінази крові у хворих на ПВДК зазнала ще більшого пригнічення в порівнянні з вихідними показниками. Так, активність аргінази крові у хворих I групи після лікування знизилась в 1,7 рази ( $0,78 \pm 0,06$  ммоль/год/л), в II групі – в 1,5 рази ( $0,89 \pm 0,06$  ммоль/год/л) порівняно з інтактними ( $1,95 \pm 0,08$  ммоль/год/л,  $P < 0,05$ ). При цьому активність ферменту у хворих III групи не зазнавала суттєвих змін порівняно з показниками до лікування ( $0,97 \pm 0,04$  ммоль/год/л).

Саме тому в якості антисекреторних засобів класу ІПП хворим на ПВДК у поєднанні з ХДЗП доцільно призначати ІПП II покоління – пантопрозол (контролок), який перетворюється в організмі у нешкідливі сульфатовані кон'югати, не знижуючи ксенобіотичної функції печінки, оскільки він не пригнічує активність цитохрому Р450 [1,6,13]. Важливим є також відсутність впливу кларитроміцину на активність цитохрому Р450, тобто на детоксикувальною функцію печінки [14], що дозволяє призначати препарат хворим на ПВДК у поєднанні з ХДЗП.

Отримані нами дані свідчать про системність метаболічних змін в організмі хворих на ПВДК, які характеризуються порушенням детоксикувальної функції гепатоцитів і опосередковано вказують на необхідність призначення гепатопротекторів, в т.ч. гепатопротекторів-антиоксидантів, адеметіоніну (гептралу), цитраргініну, глютаргініну, есенціале Н, а також антиоксидантів ( $\alpha$ -токоферолу, триві-плюс, триовіт та ін.) на тлі комплексної АГБТ у хворих на ПВДК за умов асоціації захворювання з НР-інфекцією.

Отже, пантопрозол (контролок) – високоєфективний антисекреторний препарат для лікування хворих на ПВДК, асоційовану з НР, у складі АХБТ, який забезпечує у 100% випадків клініко-ендоскопічну ремісію ПВДК та високий рівень ерадикації НР (96,3%), підвищує функціональну активність мукоїдних і головних клітин СОШ, не пригнічуючи детоксикувальною функцію печінки. Це дозволяє вважати контролок оптимальним противиразковим засобом, особливо за умов поєднання ПВДК із ХДЗП.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. 2-е изд., дополн. и перераб. – К.: Демос, 2000. – 321 с.
2. Дегтярева И.И., Скрипник И.М., Скопиченко С.В. Застосування гепатопротекторів з різними механізмами дії для лікування хронічних токсичних гепатитів // Гастроентерологія. – 2000. – №30. – С. 442-452.
3. Лукаш Н.В., Крючкова О.Н., Клярятская И.Л. Оптимизация лечения сочетанной язвенной болезни с гепатобилиарной патологией // Вестн. физиотерапии и курортологии. – 2001. – №1. – С. 80-81.
4. Морозов И.А. Выбор гастроэнтеролога: ингибиторы протонного насоса или блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов при лечении язвенной болезни // Клиническая медицина. – 2001. – Т.79, №5. – С.68-71.
5. Орзиев З.М. Зависимость эффективности противоязвенного лечения от уровня инфицированности слизистой оболочки желудка *H. pylori* // Тер. арх. – 2001. – Т.79, №2. – С.57-58.
6. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее и будущее. – К., 2002. – 256 с.
7. Передерий В.Г., Ткач С.М., Григоренко А.А. и др. Эффективность контролока в процессе лечения гастродуоденальной патологии // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – №3. – С.64-67.
8. Симон В.А. Цитохром Р450 и взаимодействие лекарственных веществ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. – 2002. – Т.12, №6. – С.25-30.
9. Скрипник И.Н. Современные подходы к выбору антихеликобактерной терапии у больных с пептической язвой, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, и оценка ее влияния на состояние метаболических процессов в слизистой гастродуоденальной зоны // Укр. терапевт. журнал. – 2001. – Т.3, №3. – С.24-33.
10. Старостин Б.Д. Выбор ингибитора протонной помпы // Воен.-мед. журн. – 2001. – Т.179, №12. – С.30-36.
11. Храмов В.А., Листопад Г.Г. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы // Лаб. дело. – 1973. – №10. – С.591-592.
12. Фадеенко Г.Д. Современные концепции лечения инфекции, связанной с *H. pylori* // Сучасна гастроентерол. і гепатологія. – 2000. – №2. – С.70-71.
13. Britton R.S., Bacon B.R. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis // Hepato Gastroenterol. – 1994. – Vol.41, №4. – P. 343-348.
14. De Boer W.A. Strategies for therapy failures: choice of 'back-up' regimen determined by primary treatment for *Helicobacter pylori* infection / *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure 2000.* – Dordrecht-Boston-London: Kluwer Acad. publ., 2000. – P.609-621.
15. Modlin I.M. From prout to the proton pump. – Konstanz: Schnetztor-Verlag GmbH, 1995. – 100 p.

И. Н. Скрыпник

**Пантопразол как антисекреторный препарат выбора для лечения больных пептической язвой дуоденальной локализации в сочетании с хроническими диффузными заболеваниями печени**

Приведены результаты изучения эффективности различных антихеликобактерных комплексов, включающих в себя омепразол, лансопразол, пантопразол, кларитромицин и амоксициллин для лечения больных пептической язвой. На фоне лечения с использованием пантопразола не угнетается детоксикационная функция печени. Оптимальным антихеликобактерным комплексом для лечения пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в сочетании с хроническими диффузными заболеваниями печени является пантопразол (контролок), кларитромицин и амоксициллин.

I.N.Skrypnyk

**Pantoprazole as the anti-secretion remedy in the treatment of patients with duodenal peptic ulcer in combination with chronic diffuse hepatic disease**

The results of the effectiveness study of different anti-helicobacter complexes, including Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Clarithromycin, and Amoxicillin in the treatment of ulcer patients were summarized. On the background of Pantoprazole treatment the detoxic function of liver was not inhibited. Thus, Pantoprazole (Controlok), Clarithromycin and Amoxicillin are the optimal anti-helicobacter complex for the treatment of peptic ulcer, associated with *Helicobacter pylori*, in combination with chronic diffuse hepatic disease.

**Key words:** duodenum, peptic ulcer, pantoprazole

Поступила в редакцию 28.07.2003