

УДК 616.33+616.342)-002.44-085.242.2.

*В.І.Вдовиченко, О.Є.Склярва***ЕФЕКТИВНІСТЬ ВКЛЮЧЕННЯ ПРЕПАРАТУ “МУКОГЕН” ДО СТАНДАРТНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Вивчався вплив препарату “Мукоген” на фактори захисту слизової оболонки шлунка у хворих на пептичну виразку після проведеного двотижневого лікування. Відмічалось покращання епітелізації дефек-

тів слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки шляхом активації механізмів слизоутворення.

Ключові слова: пептична виразка, омепразол, ребаміпід.

Вступ. Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні ерозивно-виразкових уражень гастроодуоденальної зони, частота даної патології в Україні невпинно зростає. Це зумовлено низкою причин, серед яких домінують головні фактори ризику, а саме: Нр-інфекція, куріння, прийом нестероїдних протизапальних препаратів, а також недостатня ефективність ерадикаційної терапії [3].

Причиною абсолютної більшості пептичних виразок шлунка і дванадцятипалої кишки є інфікування *Helicobacter pylori* (70-90 %), однак основну роль у патогенезі виникнення виразкових дефектів і надалі відіграє кислотно-пептичний фактор. Тому всі сучасні схеми лікування Нр-асоційованих захворювань включають призначення антигелікобактерних засобів та інгібіторів протонної помпи (омепразолу, пантопрозолу, рабепразолу). Вважається, що інгібітори протонної помпи (ІПП) завдяки блокуванню Н/К –АТФази, гальмують кислототворення як у базальну, так і в стимульовану фази шлункової секреції, сприяючи загоєнню виразок [1, 9]. ІПП широко застосовуються в сучасних схемах лікування пептичної виразки. У багатьох випадках ці препарати призначають на довготривалі терміни або “за вимогою” пацієнта, причому контроль рН внутрішньошлункового середовища здійснюється лише в поодиноких випадках.

Водночас, комбінована терапія (ІПП+антибіотик) не завжди виявляється достатньо ефективною у зв’язку з різною антигелікобактерною активністю препаратів та мінливістю штамів *Helicobacter pylori*, тривалістю активації інгібіторів протонної помпи при змінах рН, біодоступністю повторних доз, тривалістю часу епітелізації при загоєнні великих дефектів слизової оболонки в дванадцятипалій кишці та в шлунку [1, 8].

Тому в останній час привертає увагу включення у традиційні схеми лікування препаратів із гастроцитопротекторною дією, зокрема ребаміпід (“Мукоген”).

Доведено прискорення загоєння ерозій та виразок при включенні ребаміпід до стандартних схем лікування. Ребаміпід виступає як гастроцитопротективний та протизапальний фактор, покращує загоєння виразок після проведення ерадикаційної терапії [10]. Ребаміпід демонструє супресивний ефект на персистенцію та хронічне запалення гастритично зміненої слизової оболон-

ки шлунка в ділянці ульцерозного ураження після ерадикації Нр, але не впливає та не посилює ерадикаційного рівня [6].

Ребаміпід зменшує продукцію запальних цитокінів та хемокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α), пригнічує нейтрофільну активацію та здатний гальмувати канцерогенез [7, 11].

Комбінація ІПП та ребаміпідів виявилася більш ефективною, ніж стандартна терапія (ІПП+антибіотики) при загоєнні виразок діаметром більше 20 мм [5].

Механізм цитопротективної дії ребаміпідів пов’язується, в основному, із здатністю цього препарату впливати на продукцію факторів захисту слизової оболонки через посилення синтезу простагландину E₂ та відповідно компонентів мукозного глікопротеїну [7].

Водночас, не до кінця з’ясоване місце ребаміпідів в схемах лікування ерозивно-виразкових Нр-асоційованих захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки.

Мета дослідження. З’ясувати деякі ланки механізму дії “Мукогену” на тлі призначення стандартної ерадикаційної терапії та ІПП (омепразолу) хворим на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки.

Матеріал і методи. Обстежено 25 пацієнтів, з них 15 (60 %) з виразкою дванадцятипалої кишки, 7 (28 %) з пептичною виразкою шлунка, 3 (12 %) з поєднаними виразками шлунка і дванадцятипалої кишки. Діаметр виразкових дефектів шлунка коливався від 0,4 см до 0,6 см, дванадцятипалої кишки – від 0,6 см до 0,8 см. Stool-test виявився позитивним в 11 пацієнтів із пептичною виразкою, а в 14 – негативним.

Одинадцять пацієнтів з Нр-позитивною пептичною виразкою приймали стандартну терапію (омепразол – 20 мг, амоксицилін – 1000 мг та кларитроміцин – 500 мг двічі на день і “Мукоген” – 100 мг тричі на добу); 14 пацієнтів з Нр-негативною пептичною виразкою приймали омепразол – 20 мг двічі на день та “Мукоген” – 100 мг тричі на добу.

Пацієнтам проводили фіброгастроодуоденоскопію (ФГДС) з аспірацією шлункового вмісту і прицільною біпсією слизової оболонки з подальшим гістологічним дослідженням біоптатів в післяерадикаційному періоді.

У шлунковому соку визначали загальну кислотність титриметричним методом, концентрацію пепсину колориметричним методом за В.П. Тинном [2]. Крім того, досліджували рівень N-ацетилнейрамінових кислот (NANA) у шлунковому соку та нерозчинному слизу резорциновим методом за П.Н.Шараєвим [4].

Математичну обробку даних виконано з використанням статистичної програми "Statistica". Достовірність різниці оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Призначення омепразолу з "Мукогеном" призвело до зменшення больового синдрому та диспепсичних явищ у більшості пацієнтів протягом трьох-чотирьох днів. Довше утримувався больовий синдром у пацієнтів з виразкою шлунка – до 7-8 днів.

Результати контрольної ендоскопії показали, що загоєння виразкових дефектів відбувалося залежно від локалізації та діаметра виразок, вираженості набряку і гіперемії слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Найшвидше загоювалися виразки малого діаметра та переважної локалізації у дванадцятипалій кишці. Гірше загоювалися виразки шлункової локалізації, внаслідок чого прийшлося продовжувати протягом двох тижнів курс лікування.

Результати дослідження шлункового вмісту до і після призначеного лікування показали, що омепразол призводив до пригнічення об'ємної секреції на 56 % ($p=6,74171 \cdot 10^{-10}$) та загальної кислотності на 44 % ($p=1,41266 \cdot 10^{-07}$), тоді як вміст пепсину зменшився лише на 14 % ($p=0,112994$). У семи пацієнтів (28 %) відбувалося часткове пригнічення загальної кислотності; у восьми осіб (32 %) залишався високим вміст пепсину – від 0,65 до 2,0 мг/мл. Слід відмітити наявність високих концентрацій пепсину в п'яти пацієнтів (20 %) навіть у випадках гальмування кислотності омепразолом. Не виявлено особливостей шлункової секреції, вмісту пепсину та розподілу NANA у пацієнтів з Hr^+ та Hr^- -інфекцією.

На тлі пригнічення факторів кислото-пептичної агресії відбувалося зростання концентрації NANA в шлунковому соку – на 27,5 % ($p=3,33953 \cdot 10^{-07}$) та в нерозчинному слизу – на 32,6 % ($p=1,0608 \cdot 10^{-06}$).

Збільшення концентрації NANA в шлунковому соку та нерозчинному слизу виявилось у всіх без виключення випадках, причому зростання маркера мукоїдної секреції не залежало від пригнічення омепразолом кислотності та вмісту пепсину.

Враховуючи те, що, за даними літератури, омепразол переважно гальмує кислото-пептичний фактор, зростання вмісту N-ацетилнейрамінових кислот у шлунковому соку та нерозчинному слизу може відбуватися внаслідок дії ребаміпіду.

Висновок

Включення "Мукогену" до стандартної схеми лікування ерозивно-виразкових захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки сприяє покра-

шанню епітелізації дефектів слизової оболонки шляхом активації механізмів слизоутворення.

Перспективи подальших досліджень. У практичному плані результати досліджень можна буде використовувати для покращання ефективності лікування пептичної виразки та подовження ремісії після завершення антисекреторної та антигелікобактерної терапії. У теоретичному плані будуть узагальнені механізми відновлення рівноваги між факторами агресії та захисту в пацієнтів із неускладненою пептичною виразкою.

Література

1. Бабак О.Я. Повышение эффективности лечения пептических язв / О.Я.Бабак // Сучасна гастроентерол. – 2009. – № 4. – С. 54-57.
2. Тин В.П. Метод определения пепсина в желудочном соке с использованием колориметрии / В.П.Тин // Лаб. дело. – 1976. – № 11. – С. 656-657.
3. Філіпов Ю.О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю.О.Філіпов // Нов. мед. и фармации (Гастроэнтерология). – 2008. – № 1. – С. 38-44.
4. Шараев П.Н. Определение сиаловых кислот резорциновым методом / П.Н.Шараев // Лаб. дело. – 1990. – № 11. – С. 38-40.
5. Clinical trial: rebamipide promotes gastric ulcer healing by proton pump inhibitor after endoscopic submucosal dissection--a randomized controlled study / T.Kato, H.Araki, F.Onogi [et al.] // J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 285-290.
6. Effects of rebamipide, a gastro-protective drug on the Helicobacter pylori status and inflammation in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trial / T.Fujioka, T.Arakawa, T.Shimoyama [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. – 2003. – № 18. – P. 146-152.
7. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications / T.Arakawa, K.Higuchi, Y.Fujiwara [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50, suppl. 1. – S. 3-11.
8. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem / U.Klotz // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 44, № 7. – P. 297-302.
9. Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection / 13 United European Gastroenterology Week. – Copenhagen, 2005. – P. 126-128.
10. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A.Terano, T.Arakawa, T.Sugiyama [et al.] // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, № 8. – P. 690-693.
11. Rebamipide inhibits gastric cancer cell growth / T.Tanigawa, R.Pai, T.Arakawa [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol. 52, № 1. – P. 240-247.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА "МУКОГЕН" В СТАНДАРТНЫЕ
СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА
И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

В.И.Вдовиченко, Е.Е.Склярова

Резюме. Изучалось влияние препарата "Мукоген" на факторы защиты слизистой оболочки желудка у больных с пептической язвой после проведенного двухнедельного лечения. Отмечалось улучшение эпителизации дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки путем активации механизмов слизиобразования.

Ключевые слова: пептическая язва, омепразол, ребамипид.

**THE EFFECTIVENESS OF "MUKOHEN" INCLUSION IN STANDARD TREATMENT
REGIMENS OF EROSIIVE-ULCERATIVE GASTRIC AND DUODENAL DISEASES**

V.I.Vdovychenko, O.Ye.Skliarova

Abstract. The influence of the "Mukohen" medication on the factors of protecting the gastric mucosa in patients with peptic ulcer after a two-week course of treatment has been studied. An improvement of the epithelization of defects of the gastric mucous membrane and that of the duodenum by activating the mechanisms of mucus formation was noted.

Key words: peptic ulcer, omeprazole, rebamipide.

Danylo Halyts'kyi National Medical University (L'viv)

Рецензент – проф. О.І.Федів

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 2 (58). – P. 196-198

Надійшла до редакції 12.04.2011 року