

## Тактика лечения язвенной болезни у больных гемобластозами на фоне полихимиотерапии

**Современные подходы к лечению острых и хронических гемобластозов предполагают проведение интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) с целью максимального уничтожения опухолевого клона.**

Программная цитостатическая терапия позволила существенным образом изменить ближайшие и отдаленные результаты лечения. Клинико-гематологической ремиссии удается достичь у 60-80% больных острыми миелобластными лейкозами и у 70-80% пациентов с острыми лимфобластными лейкозами. Значительно увеличилось количество пациентов с пятилетней безрецидивной выживаемостью, что можно расценивать как онкологическое выздоровление.

Основные сложности при проведении ПХТ заключаются в частом возникновении осложнений со стороны различных органов и систем, а также в развитии обострений сопутствующих хронических заболеваний, существующих на фоне гемобластоза. Полиорганные поражения могут служить причиной изменения режимов дозирования и введения цитостатических препаратов, что, безусловно, отражается на результатах лечения.

Обострение язвенной болезни является одной из весомых причин для приостановления проведения очередного курса ПХТ. Механизм действия цитостатиков заключается в стимуляции апоптоза с последующей гибелью всех активно пролиферирующих клеток, в первую очередь клеток костного мозга, эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и др. Соответственно, развиваются панцитопения, тяжелое угнетение иммунитета, что в условиях нарушения целостности защитных барьеров организма приводит к возникновению вирусной, бактериальной или грибковой инфекции. Наличие эрозивно-язвенных поражений слизистых оболочек ЖКТ, в том числе и обострения язвенной болезни, на фоне продолжения интенсивной химиотерапии может привести к развитию угрожающих для жизни осложнений, а именно перфораций, желудочно-кишечных кровотечений.

Таким образом, адекватная сопроводительная терапия, учитывающая уже существующую сопутствующую патологию, имеет огромное значение в достижении положительных результатов лечения гемобластозов, при этом особое внимание нужно уделять выбору препаратов с учетом их эффективности и профиля безопасности.

Для лечения язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (Hр), согласно Маастрихтскому консенсусу III (2005) применяется комбинация ингибитора протонной помпы (ИПП) и антибактериальных препаратов. Если в каждой линии антихеликобактерной терапии четко указаны рекомендуемые антибиотики и режимы их дозирования, то выбор ИПП остается за практическим врачом. В данной ситуации важно учитывать ряд факторов:

- возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний со стороны других органов и систем;
- метаболизм всех применяемых лекарственных средств для минимизации возможного риска лекарственных взаимодействий;
- селективность ИПП, что позволяет снизить риск развития осложнений;
- эффективность и длительность блокирования  $H^+/K^+$ -АТФазы и, соответственно, продукции соляной кислоты;
- наличие цитопротекторных свойств.

На наш взгляд, особого внимания заслуживает оригинальный ИПП II поколения пантопразол (Контролок), продемонстрировавший высокую эффективность в лечении кислотозависимых заболеваний у пациентов разного возраста с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, требующих приема дополнительных препаратов, которые оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ. Основными преимуществами пантопразола (Контролока) перед другими ИПП, которые мы учитывали при выборе антисекреторного средства для назначения больным острыми и хроническими гемобластозами на фоне ПХТ, являются следующие.

1. Пантопразол имеет высокую селективность с максимальной эффективностью в кислой среде, что позволяет блокировать непосредственно протонную помпу париетальной клетки.

2. Препарат угнетает как базальную, так и стимулированную секрецию соляной кислоты независимо от природы стимулятора (ацетилхолин, гистамин, гастрин).

3. Все ИПП, в частности омепразол, образуют биологически обратимые связи с цистеинами 813 и 892  $H^+/K^+$ -АТФазы. Пантопразол (Контролок) способен связываться не только в локусе 813, но и в локусе 822. Ковалентная связь с цистеином 822 является необратимой. При блокаде протонных помп в локусах 813 и 892 кислотность восстанавливается не только за счет образования новых протонных помп, но и в результате восстановления заблокированных, что значительно снижает время действия препарата. Связь с цистеином 822 позволяет пантопразолу длительно снижать продукцию соляной кислоты с восстановлением работы париетальной клетки через 46 ч исключительно за счет образования новых протонных помп (для других ИПП – менее 28 ч).

4. Пантопразол характеризуется наличием цитопротекторных свойств, то есть способностью потенцировать защитные свойства слизистого барьера гастродуоденальной зоны (ГДЗ) за счет увеличения продукции протекторных простагландинов. С целью подтверждения цитопротекторного действия пантопразола (Контролока) нами проводилось исследование уровня N-ацетилнейраминавой

кислоты (NANA) и связанной с белком фукозы в сыворотке крови и моче больных онкогематологического профиля с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Выявлено снижение на фоне лечения пантопразолом (Контролоком) концентрации NANA при одновременном повышении концентрации фукозы в сыворотке крови и моче больных. Обмен сиало- и фукопротеинов отражает уровень резистентности слизистого барьера желудка и двенадцатиперстной кишки. NANA является маркером острой фазы воспаления и пептического протеолиза протекторных белков слизи. Снижение ее концентрации в сыворотке крови и моче свидетельствует о подавлении активности воспалительно-деструктивных процессов в слизистой оболочке ГДЗ.

5. Все ИПП, как и большинство лекарственных препаратов, метаболизируются системой цитохрома P450 (CYP2C19 и CYP3A4), что, безусловно, необходимо учитывать для снижения риска возникновения лекарственного взаимодействия. Пантопразол метаболизируется с помощью изофермента цитохрома P450 CYP2C9 и, следовательно, может быть предпочтительным у больных, одновременно принимающих несколько препаратов, в частности клопидогрель.

Примером может служить нижеописанный клинический случай.

**Больной К.**, 51 год, находился в гематологическом отделении Полтавской областной клинической больницы им. Н.В. Склифосовского (ПОКБ) с 11.12.2007 по 29.12.2007 г. с диагнозом «В-клеточный хронический лимфолейкоз, В(II) стадия по Rai, Binet, период развернутых клинико-гематологических проявлений».

При поступлении больной предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, одышку при физическом напряжении, потливость, значительное снижение массы тела (приблизительно на 15 кг за последние 2 мес), увеличение всех групп периферических лимфатических узлов до 1,5x2 см, потерю аппетита, боль в эпигастральной области, возникающую через 1-2 ч после приема пищи, «голодную», ночную боль.

Из анамнеза: диагноз «В-клеточный хронический лимфолейкоз, А(1) стадия по Rai, Binet» установлен в 2003 г. по результатам иммунофенотипирования. Учитывая начальную стадию хронического лимфолейкоза, проведение специфической терапии не требовалось. Ухудшение общего состояния, постепенное нарастание общей слабости, потливости, одышки во время привычной физической нагрузки, снижение веса, увеличение периферических лимфатических узлов больной начал отмечать с сентября 2007 г. Данные нарушения послужили



И.Н. Скрыпник

поводом для госпитализации в гематологическое отделение ПОКБ в ноябре 2007 г. Пациенту проведен курс ПХТ по схеме COP (циклофосфан 1400 мг, винкристин 2 мг, преднизолон 375 мг) с 12.11.2007 по 17.11.2007 г. Через 2 нед после завершения курса специфической терапии у пациента возникла тошнота; ухудшился аппетит; появились боли в эпигастральной области, возникающие через 1-2 ч после приема пищи (особенно острой), усиливающиеся ночью; «голодная» боль. Больной был повторно госпитализирован 11.12.2007 г. с целью проведения очередного курса ПХТ согласно режиму COP.

В течение 20 лет мужчина страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки; частота обострений – в среднем 1-2 раза в год (весной и осенью). Пациент лечился самостоятельно, принимал  $H_2$ -блокаторы, антациды.

Объективное обследование: при госпитализации в гематологическое отделение ПОКБ общее состояние больного средней тяжести, кожа и видимые слизистые оболочки бледно-розовые, геморрагических высыпаний не выявлено, периферические лимфатические узлы всех групп увеличены в размерах до 1,5x2 см, мягкоэластичные, при пальпации безболезненные. Носовое дыхание свободное, частота дыхания – 18/мин. Перкуторно над легкими легочной звук, аускультативно – везикулярное дыхание.

ЧСС – 82 уд/мин, пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Границы сердца перкуторно в пределах нормы. Аускультативно тоны сердца звучные, ритм сердечной деятельности правильный. Артериальное давление – 135/80 мм рт. ст.

Язык влажный, обложенный белым налетом. Живот при поверхностной пальпации мягкий, при глубокой пальпации отмечается болезненность в эпигастральной области, точке проекции двенадцатиперстной кишки. Нижний край печени пальпаторно на 4 см ниже края реберной дуги, безболезненный. Селезенка на 5 см выступает из-под края реберной дуги, плотная, чувствительная при пальпации.

*Данные лабораторных и инструментальных исследований*

Общий анализ крови (12.12.2007): эритроциты –  $4,52 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 130 г/л, тромбоциты –  $160 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $80,6 \times 10^9/л$ , эозинофилы – 2%, пролимфоциты – 4%, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 13%, лимфоциты – 77%, моноциты – 2%, СОЭ – 2 мм/ч.

Группа крови А(II), Rh-положительный (12.12.2007).

Биохимический анализ крови (12.12.2007): общий белок – 65 г/л, билирубин общий – 14 мкмоль/л, прямой – 4 мкмоль/л, непрямой – 10 мкмоль/л, АЛТ –  $0,3$  ммоль/лхч<sup>-1</sup>, тимоловая проба – 2,6 ед., мочевины – 5,0 ммоль/л, остаточный азот – 240 мг/л.

Общий анализ мочи (12.12.2007): цвет соломенно-желтый, прозрачная, удельный вес – 1020 г/л, реакция кислая, лейкоциты – 2-4 в поле зрения, эритроциты – 0-1 неизмененные, эпителий плоский – мало.

*Результаты дополнительных лабораторных методов исследования*

В сыворотке крови: NANA – 2,65 ммоль/л (в 1,36 раза выше нормы), фукоза, связанная с белком, – 0,21 ммоль/л (в 2,61 раза ниже нормы); в моче: NANA – 3,15 ммоль/сут (в 1,46 раза выше нормы), фукоза – 0,79 ммоль/сут (в 1,97 раза ниже нормы).

ЭКГ (12.12.2007): ритм синусовый. ЧСС 86 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

Фиброэзофагогастроуденоскопия (12.12.2007): пищевод и кардия свободно проходима, без особенностей. Слизистая оболочка желудка в антральном отделе гиперемирована. Слизистая двенадцатиперстной кишки гиперемирована, в луковице по передней стенке язвенный дефект 1,0×0,8 см. Заключение: язва луковицы двенадцатиперстной кишки, стадия обострения.

Уреазный тест на Нр (12.02.2007) – выраженный (+++).

Cito-тест на Нр в фекалиях (13.12.2007) положительный.

В связи с выявлением язвы двенадцатиперстной кишки проведение второго курса ПХТ согласно режиму СОР было временно отложено, так как данная схема лечения включает применение преднизолона в дозе 40 мг/м<sup>2</sup>, что в комплексе с циклофосфаном и винкристином может привести к развитию угрожающих жизни осложнений язвенной болезни. Учитывая наличие Нр-инфекции, было принято решение о назначении первой линии антихеликобактерной терапии согласно Маастрихтскому консенсусу III (2005), а в качестве ИПП использовали пантопразол (Контролок). Выбор пантопразола был обоснован в первую очередь его свойствами поддерживать внутрижелудочный уровень рН  $\geq 3$  в течение более чем 18 ч, что является необходимым условием для заживления язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ. Свойство пантопразола образовывать стойкие ковалентные связи с цистеином 822 Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФазы позволяет полностью восстановить продукцию соляной кислоты только через 46 ч. Учитывая тот факт, что пациенты с онкогематологическими заболеваниями получают специфическую цитостатическую терапию, характеризующуюся гепатотоксичностью, особенно важно при выборе препаратов для лечения сопутствующих заболеваний назначать средства с минимальным влиянием на печень.

Пантопразол назначали в дозе по 40 мг 2 р/сут за 40-60 мин до еды в течение 10 дней, затем по 40 мг утром до 28 дней;

кларитромицин – 500 мг 2 р/сут за 40 мин до еды на протяжении 10 дней; амоксициллин – 1000 мг 2 р/сут за 40 мин до еды 10 дней.

На 3-й день лечения боль в эпигастриальной области исчезла, уменьшились диспепсические явления. На 14-й день лечения (с 24.12.2007 по 28.12.2007 г.) был начат второй 5-дневный курс ПХТ согласно режиму СОР (циклофосфан 1400 мг, винкристин 2 мг, преднизолон 375 мг). Во время проведения специфической терапии больной продолжал получать пантопразол (Контролок) по вышеуказанной схеме. Симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ отсутствовали.

Через 16 дней лечения (при выписке) в общем анализе крови (28.12.2007): эритроциты –  $3,86 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 126 г/л, тромбоциты –  $175 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $59,6 \times 10^9/л$ , лимфобласты – 1%, пролимфоциты – 5%, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 10%, лимфоциты – 82%, моноциты – 1%, СОЭ – 3 мм/ч.

На 28-й день от начала лечения язвенной болезни в амбулаторных условиях была повторно проведена верхняя эндоскопия: пищевод и кардия без изменений, слизистая желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки гиперемированы. Заключение: эндоскопические признаки хронического гастродуоденита.

*Результаты дополнительных методов исследования на 28-й день лечения*

В сыворотке крови: NANA – 2,07 ммоль/л (на 6% превышает норму), фукоза, связанная с белком, – 0,53 ммоль/л (показатель достиг нормы); в моче: NANA – 2,32 ммоль/сут (показатель достиг нормы), фукоза – 1,48 ммоль/сут (показатель достиг нормы).

Больной получал дальнейшее лечение по поводу В-клеточного хронического лимфолейкоза в гематологическом отделении ПОКБ – 4 курса ПХТ по режиму СОР. На фоне специфической терапии дополнительно назначали ИПП пантопразол (Контролок) в дозе 40 мг за 40-60 мин до еды (утром). Поражений верхних отделов ЖКТ на фоне химиотерапии не наблюдалось, что позволило своевременно провести больному программное лечение. В течение последующих 2 лет признаков прогрессирования В-клеточного хронического лимфолейкоза у пациента не отмечалось, обострения язвенной болезни не зарегистрировано.

**Выводы**

1. При обострении язвенной болезни на фоне злокачественных заболеваний системы кроветворения с целью назначения адекватного лечения необходимо проводить диагностику Нр-инфекции.

2. В схеме антихеликобактерной терапии у пациентов онкогематологического профиля в качестве ИПП целесообразно использовать пантопразол (в дозе 40 мг за 40-60 мин до еды 2 р/сут), характеризующийся высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности.

3. Больным острыми и хроническими гемобластозами с наличием в анамнезе заболеваний верхних отделов ЖКТ во время проведения ПХТ, в том числе и включающей глюкокортикоиды в высоких терапевтических дозах, с целью профилактики развития эрозивно-язвенных и воспалительных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны необходимо дополнительно назначать ИПП, в частности пантопразол (Контролок) в дозе 40 мг за 40-60 мин до еды 1 р/сут (утром).



**Передилата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Українська»!  
За передплатними індексами:**

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ»

**37638**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

**49561**

НАШ САЙТ:

**www.health-ua.com**

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день