

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, К.А. Сытник, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Ассоциированное течение хронического панкреатита и кислотозависимых заболеваний

Роль кислотосупрессивной терапии

В настоящее время в структуре гастроэнтерологической патологии особое место занимают заболевания поджелудочной железы (ПЖ). Согласно опубликованным в 2014 г. результатам метаанализа, сегодня в Европе насчитывается до 3 млн пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) [1]. За последние десятилетия наблюдается стремительный рост количества больных данной нозологией и на территории Украины. Значительные успехи, достигнутые диагностикой и фармакотерапией на современном этапе, не решили проблему ХП, который остается одним из наиболее сложных разделов не только панкреатологии, но и клинической гастроэнтерологии. Обращает на себя внимание то, что в последние годы все чаще стали встречаться случаи ХП с первично-хроническим, непрерывно рецидивирующим течением, заболевание диагностируется в более молодом возрасте. Кроме того, сочетание различных патологий органов пищеварения, для которых характерно наличие общих звеньев патогенеза, определяет главную особенность пациентов XXI века – полиморбидность.

Не вызывает сомнения существование тесных физиологических связей между ПЖ и другими органами пищеварения. Выработка ферментов ПЖ в значительной степени зависит от уровня кислотной продукции желудка. Тесная взаимосвязь между панкреатической секрецией и соляной кислотой реализуется посредством активации секретин-панкреозимовой системы регуляции внешнесекреторной деятельности ПЖ в результате поступления кислого содержимого желудка в проксимальные отделы двенадцатиперстной кишки. Избыточное кислотообразование приводит к ацидификации двенадцатиперстной кишки, что поддерживает ацидозную систему ПЖ в состоянии постоянной активности, а при наличии патологических изменений в ее ткани и/или протоковой системе обуславливает обострение ХП. Учитывая вышесказанное, ХП, по мнению некоторых авторов [3], можно отнести к кислотозависимым заболеваниям (КЗЗ). Среди наиболее распространенных в популяции патологий, в развитии и поддержании которых кислотозависимый, патогенетический фактор играет существенную роль, – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); язвенная болезнь; гастропатия, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Особенности клинического течения ХП в большинстве случаев определяются его сочетанием с другими, в том числе кислотозависимыми, заболеваниями в условиях полиморбидности современного пациента. Подобные сочетания, как правило, влияют на типичность клинического течения ХП, а также количество развившихся осложнений.

ХП и ГЭРБ

С высокой частотой выявляется ассоциированное течение ХП и ГЭРБ, что подтверждено результатами исследований последних лет [2, 3]. Характерной особенностью такой ассоциации является то, что на фоне обострения ХП клинические проявления ГЭРБ уходят на второй план, что отражается не только на качестве лечения данной категории больных, но и затрагивает социально-экономические проблемы сочетанных заболеваний. В современном мире отмечается стремительное увеличение количества больных ГЭРБ, в том числе с осложненными формами (в частности,

с пищеводом Барретта). К сожалению, увеличивается и частота таких осложнений, как аденокарцинома пищевода [4, 6, 7]. Согласно проведенной оценке качества жизни пациентов с ГЭРБ, такой часто встречающийся симптом, как изжога, снижает качество жизни в 60% случаев [5], при этом степень снижения сопоставима с таковой у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и язвенной болезнью [8].

Анализируя клинические проявления ХП и оценивая их влияние на качество жизни пациентов, многие авторы отмечают, что наиболее тягостными являются абдоминальный болевой синдром и синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Данные эффекты доминируют в клинической картине ХП не только в клиническом отношении, но и по частоте развития. Известно, что развитие болевого синдрома у больных в период обострения ХП отмечается в 80–90% случаев, внешнесекреторная недостаточность ПЖ выявляется практически в 15% случаев, а инкреторная недостаточность формируется практически у 10% пациентов [1].

Развитие болевого синдрома характерно для дебюта ХП, а угасание секреторной функции ПЖ происходит постепенно, по мере фиброобразования органа и атрофии ацинарных и островковых клеток, и выходит на первый план, когда в патологический процесс вовлекается более 90% паренхимы, приводя к развитию мальабсорбции и мальабсорбции. На этом этапе развития ХП боль, как правило, стихает и болевой синдром уже не является таким упорным, как в начале заболевания, однако его появление может быть обусловлено нарушениями моторики кишечника, развитием синдрома избыточного бактериального роста. Для пациентов с ассоциированным течением ХП и ГЭРБ усиление метеоризма неизбежно приводит к усугублению клинических проявлений ГЭРБ, индуцируя появление выраженной изжоги, усиление дискомфорта, а зачастую и болевого синдрома в эпигастральной области. Достаточно часто у пожилых пациентов с ХП и ГЭРБ в анамнезе именно усугубление симптомов последней может рассматриваться как эквивалент болевого синдрома, а изменения в морфологии ПЖ и слизистой пищевода могут иметь выраженный характер. Следует отметить, что у пациентов с сочетанной патологией достаточно часто определяются нарушения эвакуаторной

функции желудка, которые проявляются чувством быстрого насыщения, вздутием живота, наличием тошноты, рвоты.

ХП и язвенная болезнь

ХП часто ассоциируется с язвенной болезнью, а болевой синдром, который формируется в период обострения заболевания, способен маскировать клинические проявления язвенной болезни, что при условии недостаточного обследования пациента может приводить к гиподиагностике сопутствующих заболеваний. В условиях сочетания ХП и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки существенно отягощается течение патологического процесса, для таких больных характерно развитие резистентного болевого синдрома. При этом повышается риск развития осложнений (гастродуоденального кровотечения и т. д.). Сочетанная патология часто встречается и у пациентов с острым панкреатитом. Так, по данным недавних исследований, у 65% пациентов с острым панкреатитом развиваются острые желудочнокишечные поражения слизистой оболочки [9]. В исследовании Chen T.A. et al. было выявлено, что у больных острым панкреатитом в 52,6% случаев развивается язвенная болезнь, и только в 31,7% случаев она связана с инфицированием *H. pylori*.

Патогенез язвенной болезни, вызванной острым панкреатитом, в настоящее время до конца не изучен. Тем не менее ишемия слизистой оболочки желудка, развивающаяся у больных острым панкреатитом, может быть одним из основных звеньев ее патогенеза [9]. К осложнениям острого панкреатита относится гиповолемия, обусловленная уменьшением эффективного объема циркулирующей крови или гиперфузии [10–12] – факторами риска развития стрессовых язв [13]. В то же время повышение кислотности возможно в результате снижения секреции бикарбонатов ПЖ, в результате чего у пациентов с панкреатитом возрастает риск формирования язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке [14]. Кроме того, усиливающаяся ишемия слизистой кишечника способствует повышению ее проницаемости для бактерий, бактериальных продуктов и/или эндотоксинов, тем самым приводя к вторичному инфицированию ПЖ, а также стимулирует высвобождение цитокинов, повышает уровень оксида азота, что усугубляет разрушение ткани органа и может привести к панкреонекрозу [15–17]. В исследовании Chen T.A. et al. обнаружена связь между язвенной



Г.Д. Фадеенко

болезнью двенадцатиперстной кишки и острым панкреатитом, также показано, что применение ингибиторов протонной помпы может существенно повлиять на исход лечения и прогнозы больных острым панкреатитом [9].

Отдельное место в структуре КЗЗ занимают НПВС-ассоциированные гастропатии, развитие которых у больных ХП может быть обусловлено приемом анальгетиков, включенных в схемы терапии панкреатита. Все это требует от врача предельной внимательности и четкого соблюдения плана обследования пациента.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать, что такие симптомы, как боль и жжение в эпигастральной области, чувство тяжести, переполнения и/или вздутия, возникающие в эпигастральной области непосредственно во время или после приема пищи, возможны как у больных ХП, так и у пациентов с язвенной болезнью. Встречаются также безболезненные формы язвенной болезни и ГЭРБ, что связано с индивидуальными особенностями пациентов. В доступной медицинской литературе описана клиническая симптоматика ГЭРБ и язвенной болезни. Однако в настоящее время неэрозивная ГЭРБ зачастую остается недиагностированной. По-видимому, это обусловлено тем, что зачастую не акцентируется внимание на возможности сочетанного течения ХП и ГЭРБ, что приводит к несвоевременному выявлению и лечению этого заболевания, тем самым ухудшая качество жизни пациентов.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо также учитывать следующее: 1) у больных ГЭРБ, которая сочетается с ХП, по данным суточной компьютерной рН-метрии, чаще отмечается нормальность желудочной секреции с дуоденогастральным рефлюксом [2], возможно, за счет разбавления кислоты желудочного сока содержимым двенадцатиперстной кишки, ретроградно поступающим через привратник в желудок; 2) у пациентов с ГЭРБ, которая сочетается с язвенной болезнью, чаще встречается гиперацидность желудочного сока, поэтому проведение эндоскопического исследования

пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки является первоочередным и обязательным методом обследования таких больных. Не менее важным является проведение у пациентов с ХП и КЗЗ суточной рН-метрии с выяснением уровня кислотности для коррекции терапии.

Принципы терапии ХП, ассоциированного с КЗЗ

Современные тенденции в лечении ХП с позиций доказательной медицины, в т. ч. в отношении купирования болевого синдрома при данной нозологии, представлены в клинических рекомендациях Испанского панкреатологического клуба (2013) [21]. В частности, в них подчеркивается, что перед тем, как приступить к купированию болевого синдрома, связанного с ХП, необходимо исключить другие возможные сопутствующие причины, в том числе псевдоцисты, новообразования в желудке или ПЖ, пептические язвы или холелитиаз. Кроме того, желательным исключить такие факторы риска ХП, как употребление алкоголя, табакокурение и обструкция протока. Пациентам с аутоиммунным панкреатитом необходимо назначить патогенетическую терапию.

Вместе с тем терапия ХП с абдоминальным болевым синдромом и формированием экзокринной недостаточности ПЖ является сложной задачей как в силу объективных причин, связанных с многофакторностью патогенетических механизмов их формирования, так и в результате широкого спектра возможностей для выбора оптимальной схемы лечения или наиболее эффективного препарата. При этом выбор терапевтической стратегии осуществляется исходя из целей лечения ХП, которыми в первую очередь являются обеспечение функционального покоя ПЖ, купирование болевого синдрома, а также восстановление внешнесекреторной недостаточности органа. Для купирования абдоминальной боли у больных ХП используются различные методы фармакологического воздействия, которые включают в себя применение спазмолитиков, анальгетиков и др. Кроме того, для этих целей часто используются ингибиторы панкреатической секреции, например, аналоги соматостатина, энкефалинов. Вместе с тем антисекреторные средства являются важной составляющей комплексной терапии пациентов с ХП для обеспечения физиологического покоя органа. Учитывая роль соляной кислоты в патогенезе КЗЗ ХП, вполне логичным представляется использование препаратов, действие которых направлено на ее нейтрализацию или подавление секреции париетальными клетками.

У больных ХП в стадии ремиссии, ассоциированного с ГЭРБ или язвенной болезнью, терапия сопутствующей патологии в стадии ее обострения проводится согласно существующим международным и национальным рекомендациям. В случае диагностики *Helicobacter pylori* у пациентов с ХП возможно осуществление эрадикационной терапии первой линии с применением ИПП, кларитромицина и амоксициллина в рекомендованных дозировках, а также проведением антисекреторной терапии в течение 2 нед. В стадии обострения ХП, сочетанного с ГЭРБ или язвенной болезнью при отсутствии внешнесекреторной недостаточности ПЖ, антисекреторная терапия проводится по

тем же принципам, что и при лечении вне обострения. Однако существуют особенности: в стадии обострения заболевания рекомендовано использование ИПП в стандартных дозировках однократно, так как назначение этих препаратов 2 раза в сутки может привести к более выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ, что существенно ухудшает качество жизни больных [2].

Выбор кислотосупрессивной терапии

В современный арсенал препаратов, обеспечивающих интенсивное и продолжительное снижение базальной и стимулированной секреции соляной кислоты, входят несколько групп лекарственных средств. Препараты, подавляющие секрецию соляной кислоты, отличаются по механизму действия, продолжительности эффекта и, что наиболее важно, безопасности и переносимости. В терапии кислотозависимой патологии значим еще один аспект. Длительное применение антисекреторных препаратов может приводить к развитию ряда сопутствующих состояний, обусловленных отсутствием выработки соляной кислоты, следовательно, снижение кислотопродукции должно быть управляемым и дозозависимым. В арсенале антисекреторных средств присутствуют препараты, различаемые по механизму действия, эффективности применения, побочным эффектам и фармакоэкономическим показателям. В снижении секреции соляной кислоты задействованы холиноблокаторы, блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов, ингибиторы протонной помпы (ИПП), а также ингибирующие секрецию соляной кислоты гастроинтестинальные гормоны (соматостатин, секретин, глюкагон).

Механизм действия ИПП во многом определяет их топ-позицию среди препаратов, применяемых для снижения продукции соляной кислоты: при терапии КЗЗ, профилактике стрессовых желудочно-кишечных язв, минимизации НПВП-гастропатии, эрадикации *Helicobacter pylori*, ГЭРБ. ИПП непосредственно подавляют синтез соляной кислоты посредством блокирования H^+ - K^+ -АТФазы. Фермент H^+ - K^+ -АТФаза, располагаясь в цитоплазматических тубуловезикулах, участвует во всех видах стимуляции кислотопродукции. Под ее действием происходит гидролиз АТФ, что приводит к обмену находящегося внутри париетальной клетки иона H^+ на внеклеточный K^+ . В 1979 г. на фармацевтическом рынке появился первый из представителей ИПП — омепразол, создатели которого были удостоены Нобелевской премии. До настоящего времени этот препарат применяется с целью подавления секреции соляной кислоты. В последующем семейство ИПП пополнилось другими соединениями (пантопрозол, лансопрозол, эзомепразол и рабепразол). Все используемые в клинике ИПП представляют собой 2-пиримидилметилсульфонилбензимидазолы, которые различаются природой и локализацией заместителей, расположенных в пиримидиновом и бензольном кольцах.

Согласно результатам клинических испытаний, все ИПП обладают достоверным преимуществом при сравнении с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов. Особого внимания заслуживает пантопрозол, низкий профиль лекарственных взаимодействий и высокая рН-селективность которого выгодно отличают его от других ИПП и

делают наиболее безопасным при длительном приеме. Эффективность и рациональность терапии с применением пантопрозола (препарат Контролэк) у пациентов с ГЭРБ, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и язвенной болезни желудка (особенно у пациентов старше 50 лет) доказаны во многих клинических исследованиях. Отличительной особенностью препарата является предсказуемость его фармакокинетики при значениях рН, близких к нейтральным, что является необходимым для проведения эрадикационной терапии. Пантопрозол гарантированно снижает уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты в желудке, поддерживая ее на оптимальном уровне, необходимом для заживления большинства язвенных дефектов в двенадцатиперстной кишке — рН >3 в течение 18 ч в сутки, а для эффективной терапии ГЭРБ — при рН >4 в течение 18 ч. Пантопрозол хорошо абсорбируется, его абсолютная биодоступность составляет около 77%, связывается с белками плазмы на 98%, а его максимальная концентрация в плазме отмечается через 2 ч. Среднее время полужизни пантопрозола после его однократного внутривенного введения в дозе 40 мг составляет в среднем 60 мин [18], однако несмотря на это подавление секреции соляной кислоты сохраняется примерно в течение 3 сут [19]. Пантопрозол отличается быстрым всасыванием, а его максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 2,5 ч после однократного или повторного приема per os. Особенности метаболизма пантопрозола в печени отличают его от других представителей ИПП. В результате таких особенностей пантопрозол очень мало взаимодействует с лекарственными препаратами, претерпевающими метаболизм в печени, не конкурирует с ними, вследствие чего его можно сочетать с другими лекарственными средствами. Согласно проведенным исследованиям, не требуется проведение коррекции дозы пантопрозола у больных пожилого возраста, а также с почечной и умеренно выраженной печеночной недостаточностью [20].

Включением пантопрозола в схему терапии пациентов с обострением хронического/острого панкреатита сочетанного с КЗЗ не исчерпываются возможности применения препарата в панкреатологии. Использование ИПП может быть рекомендовано для профилактики образования язв двенадцатиперстной кишки при панкреонекрозах [22]. Одной из ведущих задач терапии ХП является сохранение и поддержание нутритивного статуса больных. Денатурация поступающих в двенадцатиперстную кишку панкреатических ферментов вследствие ее закисления способствует прогрессированию проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Общеизвестно, что оптimum действия как собственных, так и принятых в виде заместительной терапии панкреатических ферментов находится в интервале рН 5–7. Поэтому создание стойкой щелочной среды в двенадцатиперстной кишке при ХП, достигаемое назначением ИПП, вносит вклад в повышение эффективности заместительной ферментной терапии [21]. Также следует помнить, что закисление сопровождается и преципитацией желчных кислот, что негативно влияет на переваривание жиров и моторику кишечника.

Таким образом, учитывая наличие тесной взаимосвязи между панкреатической секрецией и соляной кислотой, а также достоверную роль гиперсекреции соляной кислоты в патогенезе ХП, данную нозологию можно рассматривать с позиций кислотозависимой патологии. Частая ассоциация ХП с другими КЗЗ диктует необходимость проведения дифференцированной терапии с учетом всех звеньев патогенеза. Среди всех существующих на сегодняшний день ИПП именно пантопрозол (Контролэк) способен обеспечить оптимальный профиль рН, а также обладает высоким уровнем безопасности и минимальными лекарственными взаимодействиями, что делает его препаратом выбора у данной категории больных.

Литература

- Hall T.C., Garcia G., Webb M.A. et al. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review // *J Eval Clin Pract.* — 2014 Mar 24. doi: 10.1111/jep.12117.
- Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетающаяся с хроническим панкреатитом и язвенной болезнью // Ю.В. Васильев, А.А. Машарова, О.Б. Янова // *Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения.* — Красноярск. — 2005. — С. 18–19.
- Гриневич В.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты пилорферментной заместительной терапии // В.В. Гриневич, И.В. Богданов, О.А. Саблин // *Клинич. перспектива гастроэнтерол., гепатол.* — 2004. — № 2. — С. 16–23.
- Морозов С.В., Ставрики Е.С., Исаков В.А. Распространенность изжоги у пожилых пациентов городских амбулаторно-поликлинических учреждений в России // *Эксперимент и клин. гастроэнтерология.* — 2010. — № 12. — С. 17–23.
- Онучина Е.В., Чуканов В.В. Проспективное пятилетнее наблюдение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого и старческого возраста // *Клиническая геронтология.* — 2010. Т. 16. — № 1–2. — С. 34–38.
- Бушнев И.Г., Шапкин А.И. Об особенностях лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов пожилого и старческого возраста // *Клиническая геронтология.* 2010. — Т. 16. — № 9–10. — С. 14–15.
- Буриков М.А., Шульбин О.В. Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых пациентов // *Вестник геронтологии.* — 2013. — Т. 26. № 1. — С. 172–175.
- Калинин А.В. Нарушение полного пищеварения и его медикаментозная коррекция // А.В. Калинин // *Клинич. перспектива гастроэнтерол., гепатол.* — 2001. — № 3. — С. 13–17.
- Chen T.A., Lo G.H., Lin C.K. et al. Acute pancreatitis-associated acute gastrointestinal mucosal lesions: incidence, characteristics, and clinical significance // *J Clin Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41. — P. 630–634.
- Frossard J.L., Steer M.L., Pastor C.M. Acute pancreatitis // *Lancet.* — 2008. — Vol. — 371. — P. 143–152.
- Frulloni L., Falconi M., Gabrielli A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // *Digestive and liver disease.* — 2013. — Vol. 42. — P. 381–406.
- Muddana V., Whitcomb D.C., Khalid A. et al. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis // *Am J Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 164–170.
- Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression // *Crit Care Med.* — 2002. — Vol. 30. — P. S351–S355.
- Banks P.A., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis // *Am J Gastroenterol.* — Vol. 101. — P. 2379–2400.
- Ammori B.J., Becker K.L., Kite P. et al. Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis // *Pancreas.* — 2003. — Vol. 27. — P. 239–243.
- Rahman S.H., Ammori B.J., Holmfeld J. et al. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis // *J Gastrointest Surg.* — 2003. — Vol. 7. — P. 26–35; discussion 35–36.
- Ammori B.J., Barclay G.R., Larvin M. et al. Hypocalcemia in patients with acute pancreatitis: a putative role for systemic endotoxin exposure // *Pancreas.* — 2003. — Vol. 26. — P. 213–217.
- Bliesath H., Huber R., Hartmann H. et al. Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H^+ , K^+ -ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration // *Int J Clin Pharmacol Ther.* — 1996. — 34 (suppl 1): S18–24.
- Hartmann M., Ehrlich A., Fuder H. et al. Equipotent inhibition of gastric acid secretion by equal doses of oral or intravenous pantoprazole // *Aliment Pharmacol Ther.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1027–32.
- Huber R., Hartmann M., Bliesath H. et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man // *Int J Clin Pharmacol Ther.* — 1996. — Vol. 34 (suppl 1). — P. S7–16.
- DeMadaria E., Abad Gonzalez A., Aparicio J.R. et al. Spanish Pancreatic Club recommendation on diagnostic and treatment of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: 18–28.
- Peter A., Banks, Martin L. Freeman. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379–2400.

Де-Нол®

висмута коллоидный субцитрат



НА ЗАЩИТЕ КАЖДОЙ КЛЕТКИ

- Компонент схем эрадикации *H.pylori* первой и второй линии^{1,2}
- Качественное заживление пептических и НПВП – индуцированных язв и эрозий^{3,4}
- Лечение СРК с преобладанием диареи⁵

- (1) Коллектив авторов, 2010 Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Четвертое Московское соглашение). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010;5:113-118.
 (2) Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Gut 2012;61(5):646-664.
 (3) Аруин Л.И. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2006;5:40-49.
 (4) Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Терапевтический архив 2009;81(6):62-66.
 (5) Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Русский медицинский журнал 2006;8(2), приложение «Болезни органов пищеварения»:78-81.

Коротка інформація про лікарський засіб ДЕ-НОЛ®

Діюча речовина: висмуту субцитрату коллоїдний. 1 таблетка містить висмуту субцитрату коллоїдного еквівалентного 120 мг Вi2O3, який міститься у розчині сухого висмуту субцитрату. **Лікарська форма.** Таблетки, покриті оболонкою. **Назва і місце знаходження виробника.** Астеллас Фарма Юроп Б.В. Astellas Pharma Europe B.V. Холенат 2, 7942 Дж Метпел, Нідерланди/Hoelenaat 2, 7942 JG Metpeel, the Netherlands. **Фармакологічна група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастродуоденальної рефлюксової хвороби. Висмуту субцитрату. Код АТС A02B X05. У кислому середовищі шлунка препарат утворює на поверхні виразки і ерозій захисну плівку, що сприяє їх рубцюванню і захищає від впливу шлункового соку; збільшує синтез простагландину E2, стимулює утворення слизу і бікарбонату, призводить до накопичення епідермального фактора росту в зоні дефекту, знижує активність пепсину і пепсиногену. Препарат має бактеріцидну активність щодо *Helicobacter pylori*. Препарат практично не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту; лише незначна кількість активної речовини надходить у кров та екскретується із сечею, при цьому концентрація висмуту у плазмі після закінчення лікування швидко знижується. Виводиться переважно з фекаліями. **Показання для застосування.** Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, у тому числі спричинений *Helicobacter pylori* (у складі схеми антибіотико-бактериальної терапії), хронічний гастрит і гастродуоденіт у фазі загострення, в тому числі спричинений *Helicobacter pylori*. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Також викликає нердостатність. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослим і дітям віком від 14 років** призначають по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до їди та на ніч або по 2 таблетці 2 рази на добу. **Дітям віком від 8 до 14 років** призначають по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. **Дітям віком від 4 до 8 років** призначають у дозі 8 мг/кг/добу, добова дозування розподіляють на 2 прийоми, але не більше 2 таблеток на добу. Таблетки необхідно запивати невеликою кількістю води. Тривалість курсу лікування – 4-8 тижнів. Протягом наступних 8 тижнів не слід приймати препарати, які містять висмут. При наявності *Helicobacter pylori* використовувати у схемах лікування: При квадритерапії рекомендується поєднання прийому Де-Нолу® 120 мг 4 рази на добу з тетрацикліном 500 мг 4 рази на добу, метронідазолом 500 мг 3 рази на добу та інгібітором протонної помпи (омепразолом, ланзапризолом, рабепразолом, пантопризолом або езометопразолом) у стандартній терапевтичній дозі 2 рази на добу. Тривалість комбінованої терапії – 10-14 днів. Для поліпшення регенерації виразкового дефекту можливе подальше лікування Де-Нолом® по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до сніданку, обіду і вечері, 4-й раз – перед сном. Загальна тривалість терапії Де-Нолом® – до 6 тижнів (максимум – 8 тижнів). **Побічні ефекти.** Дуже часто (> 10%) 3 бою травного тракту: випорожнення коричневого кольору. Нечасто (> 0,1%, < 1%). 3 бою травного тракту: нудота, блювання, запор, діарея. 3 бою шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж. Частота невідомо: 3 бою імунної системи: анафілактична реакція. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA/4355/01/01 від 28.10.2013) і міститься на <http://www.drhlz.kiev.ua/>.

P251-UA-DEN-1-12

UA/4355/01/01 ОТ 28.10.2013