

Кислотозависимые заболевания: современные подходы к диагностике и терапии

Актуальность проблемы кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) связана со значительной распространенностью, низкой выявляемостью и зачастую неадекватным лечением данной патологии. Современным подходам к ведению пациентов с КЗЗ, применению ингибиторов протонной помпы (ИПП) в терапевтических схемах, а также другим актуальным вопросам гастроэнтерологии был посвящен сателлитный симпозиум, который состоялся 23 сентября в рамках IV съезда гастроэнтерологов Украины (22-24 сентября, г. Днепропетровск). Организатором мероприятия выступила фармацевтическая компания «АстраЗенека», которая входит в пятерку лидеров мировой фармацевтической индустрии. Компания обеспечивает эффективными и безопасными инновационными лекарственными препаратами пациентов и врачей более чем в 100 странах мира; с 1994 г. проводит активную работу и в Украине.



Заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева рассказала о лечении КЗЗ с позиций доказательной медицины.

— В настоящее время распространенность КЗЗ среди населения ряда стран, по эпидемиологическим данным, составляет 40–50%. В мире наблюдается отчетливая тенденция к увеличению частоты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), заболеваемость которой в странах Западной Европы и в США достигает 20%. Значение ГЭРБ определяется не только ее распространенностью, но также утяжелением течения и ассоциацией с устойчиво высоким уровнем деструктивных и неопластических осложнений.

За многовековую историю медицины предлагались различные способы купирования изжоги — основного симптома КЗЗ. Еще в античные времена для борьбы с изжогой применялась пудра из кораллов. В Средние века изжогой лечили экстрактом беладонны, из которого впоследствии выделили атропин. Уже в XX в. были созданы антациды, которые быстро связывают соляную кислоту и обладают язвозаживляющим эффектом, но действуют кратковременно, что требует их частого приема (до 6 р/сут). При отмене антацидных препаратов возможен эффект рикошета; кроме того, некоторые из них могут всасываться и вызывать системные нежелательные эффекты.

Революционные изменения в лечении КЗЗ произошли в 1972 г., когда Джеймс Блэк синтезировал первый H₂-блокатор циметидин, снижающий секрецию соляной кислоты на 50–70% за счет блокады рецепторов гистамина непосредственно на париетальных клетках. В 1988 г. за создание циметидина Дж. Блэку была присуждена Нобелевская премия. Главными недостатками препаратов данного класса является сохранение альтернативных путей стимуляции кислотообразования (гастринового, ацетилхолинового) на фоне их применения, развитие толерантности, синдрома отмены. Около 15–20% больных резистентны к лечению этими средствами.

Новую эру в терапии КЗЗ ознаменовало открытие в 1973 г. протонной помпы париетальных клеток — фермента водородно-калиевой АТФазы, а также синтез и внедрение в практику первого ингибитора протонной помпы (ИПП) омепразола (1982–1988 гг.). Прием 1 таблетки омепразола снижал секрецию соляной кислоты на 80%, а за несколько дней лечения достигался такой уровень секреции, которого не удавалось достичь даже после ваготомии. В 1988 г. оригинальный омепразол (Лосек) компании «Астра» (ныне «АстраЗенека») был официально представлен и рекомендован на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в г. Риме.

В период с 1990 по 1996 год были синтезированы и изучены новые, более прогрессивные ИПП — лансопризол (1992), пантопризол (1994), рабепразол (1996); в 2000 г. появился эзомепразол. Сегодня ИПП составляют основу лечения КЗЗ независимо от этиологии последних. Препараты этой группы обладают наиболее выраженным и стойким кислотоснижающим действием, при этом достигается снижение суточной секреции соляной кислоты на 95%, что позволяет удерживать pH выше значения 4. Эффективность любого ИПП достоверно выше таковой любого H₂-блокатора. ИПП также применяются в схемах эрадикационной терапии, в которых

за счет удержания pH на определенном уровне способствуют переходу бактерий в вегетативные формы, более доступные для действия антибиотиков. Препараты удобны в использовании, назначаются, как правило, 1–2 раза в сутки, характеризуются хорошей переносимостью и низкой частотой побочных реакций.

В настоящее время особый интерес во всем мире представляет эзомепразол, разработанный компанией «АстраЗенека» и представленный на рынке Украины оригинальным препаратом Нексиум. Этот препарат является левовращающим изомером омепразола, за счет чего меньше метаболизируется печеночными ферментами; показатели системного клиренса препарата низкие; увеличена его доставка к месту действия; он ингибирует большее число протонных помп и обеспечивает лучший контроль кислотной продукции по сравнению с другими ИПП (лансопризолом, омепразолом, пантопризолом и рабепразолом).

Известно, что выздоровление пациентов с различными КЗЗ зависит от стойкого поддержания определенного уровня pH в течение длительного времени (оптимальным является время от 16 до 18 ч в сутки). Назначение Нексиума обеспечивает стойкий и длительный кислотоснижающий эффект: однократный прием препарата позволяет контролировать кислотность в течение 15,3 ч (для сравнения: однократный прием рабепразола нормализует кислотность в течение 13,3 ч, омепразола — 12,9 ч, лансопризола — 12,7 ч, пантопризола — 11,2 ч). При назначении Нексиума стойкое купирование изжоги происходит на 4 дня быстрее, чем при использовании омепразола, на 1 день быстрее по сравнению с лансопризолом и на 2 дня быстрее, чем при терапии пантопризолом. Эффективный контроль интраэзофагеального pH при помощи Нексиума является залогом эффективного заживления дуоденальных и желудочных язв, эрозий пищевода.

Наличие периода последействия у Нексиума позволяет осуществлять поддерживающее лечение, которое заключается в приеме одной таблетки (20 мг) препарата 1 раз в 3 дня на протяжении нескольких месяцев. Симптоматическая терапия Нексиумом по требованию может выступать как эффективная и безопасная альтернатива стандартному длительному приему ИПП предыдущих поколений.

Эзомепразол не только обеспечивает более выраженный и стойкий ингибирующий эффект на секрецию кислоты в течение суток, но и характеризуется менее выраженными межиндивидуальными колебаниями в контроле кислотообразования по сравнению с таковыми при приеме омепразола, лансопризола и рабепразола (S.W. Edwards et al., 2001).

Еще одной важной областью применения ИПП в современной гастроэнтерологии является лечение и профилактика рецидивов хеликобактерассоциированной пептической язвы. Известно, что эрадикация *Helicobacter pylori* способствует профилактике осложнений и долгосрочной ремиссии пептической язвы. В схемах антихеликобактерной терапии Нексиум занял свое место как самый эффективный ИПП. По данным метаанализа, эффективность эрадикации при использовании Нексиума в составе антихеликобактерной терапии составила 88,6%.

ИПП применяют также при желудочно-кишечных кровотечениях, при этом преимущества имеют препараты для парентерального введения. В настоящее время только Нексиум имеет одобренное показание для внутривенного введения с целью поддержания гемостаза и профилактики развития повторных кровотечений язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

В международном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, в котором участвовал 91 центр в 16 странах мира, изучалась эффективность Нексиума в профилактике повторных язвенных кровотечений. В данное исследование включались пациенты с одиночной кровоточащей язвой диаметром ≥ 5 мм после успешно проведенного эндоскопического гемостаза. Пациенты рандомизировались в группу терапии Нексиумом (в/в 80 мг инфузия болюсно в течение 30 минут, затем в течение 71,5 ч в дозе 8 мг/ч; n=375) или плацебо (n=389). После этого все участники переходили на пероральный прием Нексиума в дозе 40 мг 1 р/сут в течение 27 дней.

Результаты исследования показали, что применение Нексиума в адекватных дозировках с первых суток у пациентов после успешно проведенного гемостаза язвы желудка и/или ДПК в 2 раза снижает частоту повторного кровотечения в первые 72 ч, 7 сут и 30 сут от начала терапии; в 2 раза снижает необходимость в проведении повторного эндоскопического гемостаза; уменьшает необходимость в гемотрансфузиях и в 2 раза сокращает сроки пребывания пациентов в стационарах.

Таким образом, эзомепразол (Нексиум) — обладает улучшенными фармакокинетическими характеристиками и профилем безопасности, что позволяет продолжительно и эффективно контролировать кислотообразование и нормализовать уровень pH в желудке. На сегодняшний день препарат Нексиум (эзомепразол) является самым назначаемым ИПП во всем мире.



Роли хеликобактерной инфекции в развитии КЗЗ посвятил свое выступление профессор кафедры управления в сфере здравоохранения факультета государственного управления Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, доктор медицинских наук Евгений Леонидович Никонов.

— В настоящее время четко установлена взаимосвязь между *H. pylori* и раком желудка. Существует три основных варианта развития хронического воспаления при инфицировании *H. pylori*. Некоторые исследователи рассматривают их как три последовательных этапа в развитии хронического гастрита, другие считают генетически обусловленными вариантами течения хеликобактерной инфекции. Первый и наиболее частый вариант течения хеликобактерной инфекции — развитие поверхностного гастрита без существенных повреждений. Второй вариант, наблюдаемый у 15% пациентов, инфицированных *H. pylori*, заключается в развитии дуоденальных язв, появлении характерных воспалительных повреждений в антральном отделе желудка; при правильном лечении трансформация данного процесса в рак не происходит. И третий вариант (около 1% пациентов) — рак желудка, который развивается, как правило, на фоне воспаления слизистой оболочки тела желудка или мультифокального атрофического гастрита.

Основные методы диагностики *H. pylori* представлены в таблице 1.

Таблица 1. Методы диагностики хеликобактерной инфекции		
Метод диагностики	Преимущества	Недостатки
Серологический тест на наличие IgG	Неинвазивный, чувствительность более 80%, специфичность 90–99%	Не подходит для подтверждения эрадикации
Дыхательный тест	Неинвазивный, прост в проведении, специфичность 90–99%	Относительно дорогой, малые дозы радиации ¹⁴ C
Тест на наличие антигена <i>H. pylori</i> в стуле	Неинвазивный, прост в проведении, специфичность и чувствительность 99%	Практически недоступен в широкой практике
Уреазный тест (CLO-тест)	Простой метод во время эндоскопии	Инвазивный, может быть ложноположительным
Бактериологический метод	Полезен в случае неэффективной терапии	Инвазивный, дорогой, требует времени

Продолжение на стр. 4.

Кислотозависимые заболевания: современные подходы к диагностике и терапии

Продолжение. Начало на стр. 3.

В отношении длительности антихеликобактерной терапии до сих пор единого мнения нет. Метаанализ нескольких рандомизированных клинических исследований показал, что клиническая эффективность 2-недельного курса антихеликобактерной терапии на 7-9% выше таковой 1-недельного.

В Италии было проведено более 10 исследований, сравнивающих эффективность стандартной схемы антихеликобактерной терапии и последовательной. Во всех работах было продемонстрировано превосходство 10-дневной последовательной терапии, которая проводилась по схеме: ИПП 2 р/сут + амоксициллин 1,0 г 2 р/сут 5 дней → ИПП 2 р/сут + кларитромицин 0,5 г 2 р/сут + тинидазол 0,5 г 2 р/сут. В США стандартом антихеликобактерной терапии является схема с включением ИПП, амоксициллина и кларитромицина, а также квадротерапия (левофлоксацин + ИПП + нитазоксанид + доксициклин).

Важным условием достижения оптимальной антибактериальной эффективности, в частности кларитромицина и амоксициллина, является поддержание интрагастрального pH выше значения 5 (I. Modlin, J. Sachs, 2000). С этой целью применяют различные препараты, в частности ИПП. Одним из наиболее часто назначаемых ИПП является Нексимум (эзомепразол).

В настоящее время установлена зависимость эффективности антихеликобактерной терапии от генотипа цитохрома CYP2C19. По мнению исследователей, при медленном метаболизме прием 1-2 мг ИПП омепразола позволяет достичь того же эффекта, что и прием 20 мг препарата при обычном метаболизме (M. Ingelman-Sundberg, 2001).

Нами было проведено исследование с целью установления частоты выявления гомозигот по «дикому» типу CYP2C19 — «быстрых метаболизаторов» омепразола — среди 114 больных с осложненной формой язвенной болезни ДПК. В качестве группы сравнения были использованы результаты генотипирования случайно отобранных 54 больных язвенной болезнью ДПК в возрасте 18-50 лет, не имевших в анамнезе осложнений язвенного процесса. У всех обследованных прооперированных больных длительность заболевания превышала 3 года. Результаты исследования отражены в таблице 2.

Таблица 2. Частота выявления гомозигот по «дикому» типу CYP2C19 у больных с осложненными и неосложненными формами язвенной болезни ДПК

Группы пациентов	Количество	«Быстрые метаболизаторы»
Больные язвенной болезнью ДПК, не имевшие в анамнезе осложнений	54	10 (18,5%)
Больные после оперативного лечения осложненной язвенной болезни ДПК, из них:	114	45 (39,4%)
- кровотечения	67	29 (43,3%)
- перфорация, пенетрация	12	2 (16,7%)
- рубцово-язвенный стеноз	30	12 (40%)
- язвенный дефект, не рубцующийся в течение 12 нед	5	2 (40%)

Было показано, что частота выявления «быстрых метаболизаторов» омепразола среди пациентов с осложненными формами язвенной болезни ДПК в среднем была почти в 2 раза выше, чем среди больных, не имевших осложнений ($p < 0,001$). Таким образом, можно судить о том, что быстрый метаболизм омепразола служит фактором риска неудач при проведении эрадикации хеликобактерной инфекции и, соответственно, рецидивирования язвенной болезни (в том числе и после выполнения функциональных оперативных вмешательств по поводу обострения). Разница в частоте эрадикации Нр-инфекции между «быстрыми» и «медленными метаболизаторами» может превышать 25% (T. Furuta et al., 2001).

С целью оценить влияние полиморфизма генов CYP2C19 на показатели эффективности 1-недельной тройной терапии, включающей различные ИПП (омепразол, лансопразол, эзомепразол), у представителей европеоидной и монголоидной рас с язвенной болезнью ДПК мы провели еще одно исследование. Основой для построения выводов о влиянии полиморфизма генов цитохрома 2C19 у представителей различных рас на показатели эффективности антихеликобактерной терапии стала естественная модель народонаселения Хабаровского края. В исследовании приняли участие 393 пациента с язвенной болезнью ДПК, ассоциированной

с хеликобактерной инфекцией, из них 157 лиц европеоидной расы и 236 — монголоидной. Пациенты методом случайной выборки были разделены на 3 группы в зависимости от ИПП, используемого в схеме тройной терапии (омепразола, лансопразола или эзомепразола). В схеме тройной терапии у всех пациентов использовались кларитромицин 1,0 г/сут и амоксициллин 2,0 г/сут. Оценка эффективности антихеликобактерной терапии была проведена через 6-7 нед после окончания лечения.

Результаты исследования показали, что комплаенс пациентов был в пределах 93,5-100% без четких закономерностей в распределении по группам. Частота развития побочных эффектов в целом составила 40,2% (при использовании омепразола — 38,3%, лансопразола — 44,1%, эзомепразола — 38,4%), различия между группами были недостоверными. Наиболее частыми побочными эффектами терапии являлись диарея (20,1%) и головная боль (8,1%). В целом показатель эффективности тройной терапии составил 77,2%, при использовании схемы с включением омепразола — 73,9%, лансопразола — 78,0%, эзомепразола — 84,6% без достоверных различий между группами.

Частота выявления «медленных метаболизаторов» среди европеоидов составила 3,3%, нанайцев — 16,25%, корейцев — 19,5%. Частота выявления «быстрых метаболизаторов» ИПП у больных — представителей европеоидной расы была в 4 и более раз выше, чем среди пациентов — представителей монголоидной расы.

Таким образом, исследование показало, что общий показатель эффективности антихеликобактерной терапии достоверно не отличается при использовании различных ИПП, а полиморфизм генов CYP2C19 оказывает достоверное влияние на эффективность антихеликобактерной терапии. В декабре 2004 г. FDA разрешило к применению микрочип для определения полиморфизма генов 2C19 и 3A4 цитохрома P450.

В заключение хочется развеять некоторые мифы об антисекреторной терапии, появление которых связано с тем фактом, что ИПП могут влиять не только на АТФазу париетальных клеток, но и на вакуолярную протонную помпу. Например, в литературе имеются данные о связи терапии ИПП с появлением кластридиальной диареи, кампилобактериоза, кандидоза, увеличением частоты развития внебольничной пневмонии. Ряд авторов утверждают, что длительная антисекреторная терапия при Н. рулорги усугубляет течение гастрита, повышает риск развития переломов, обусловленных остеопорозом, и снижает интрагастральную концентрацию витамина С. Эти опасения в настоящее время можно считать несостоятельными, поскольку они не имеют достоверного подтверждения, полученного в ходе клинических исследований.

На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных, подтверждающих высокую эффективность и переносимость эзомепразола в составе антихеликобактерной терапии, в схемах которой Нексимум занял свое лидирующее место по сравнению с другими ИПП. В настоящее время препарат выпускается в двух лекарственных формах — таблетированной и инъекционной.



Заведующий кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии и ухода за хирургическими больными Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Михаил Павлович Королев представил доклад, посвященный диагностике и лечению осложненных форм пищевода Барретта (ПБ).

— В 1947 г. Норманом Рупертом Барреттом было дано описание ПБ, которое включало четыре следующих признака:

- трансформацию многослойного неороговевающего эпителия в однорядный цилиндрический желудочный эпителий, располагающийся над нормальным пищеводно-желудочным переходом;
- образование пептических язв в области трансформации эпителия;
- в области трансформации эпителия возможно наличие эзофагеального стеноза;
- наличие фиксированной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Вплоть до настоящего времени не существует общей точки зрения по поводу этиологии и патогенеза ПБ. В некоторых работах высказывается мнение о врожденной природе заболевания без определения характера дефекта. Исследование материала, полученного при проведении больным (как детям, так и взрослым) оперативного вмешательства показало, что ПБ формируется вследствие дефекта развития, в результате которого нормальный пищеводно-желудочный переход отсутствует; проще говоря, ПБ характеризуется отсутствием кардиального отдела желудка и абдоминального отдела пищевода, что ведет к изменениям, описанным Барреттом.

На протяжении 20 лет наша клиника изучает заболевания пищевода и желудка у детей и взрослых. Из 27 161 эндоскопического исследования ПБ был выявлен у 306 пациентов (1,2%), осложненный ПБ — у 72 больных (0,3%). Соотношение детей и взрослых с ПБ было практически равным: дети — 58%, взрослые — 42%.

Вероятной причиной развития ПБ является длительный контакт желудочного или дуоденального содержимого со слизистой оболочкой пищевода, чему способствует недостаточность запирающей функции кардии.

Выраженность клинических проявлений при ПБ зависит от двух факторов: степени укорочения пищевода, что существенно влияет на замыкательную способность кардии, и состояния желудочной секреции (при гиперацидных состояниях клинические проявления выражены в большей степени). Заболевание проходит несколько стадий: срыгивания и рвоты, кровотечения, дисфагии. Следует помнить, что диагноз ПБ должен выставляться только на основании результатов гистологического исследования.

Безусловно, основным методом лечения ПБ является хирургический. Характер оперативного вмешательства при ПБ зависит от возраста пациента и выраженности патологических изменений в пищеводе. На сегодняшний день стало возможным проводить резекцию слизистой оболочки пищевода эндоскопическим методом. Однако при инвазии опухоли в мышечную пластинку и поражении регионарных лимфатических узлов эндоскопические операции проводить невозможно. В случае неоперабельного рака применяют эндоскопическое стентирование, а при кровотечениях — эндоскопическое клипирование или аргоновую коагуляцию.

Целью медикаментозной терапии пациентов с ПБ является достижение контроля над симптомами ГЭРБ и поддержание ремиссии. Согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов все пациенты с ПБ должны получать такую же терапию, как и при ГЭРБ, даже в случае отсутствия симптомов заболевания. Важно то, что в отличие от больных ГЭРБ у пациентов с ПБ слизистая пищевода подвержена более интенсивному воздействию кислоты, поэтому для достижения контроля над симптомами заболевания могут потребоваться более высокие дозы ИПП.

На сегодняшний день одним из наиболее применяемых ИПП в нашей практике и во всем мире является Нексимум (эзомепразол). С целью профилактики осложнений ПБ Нексимум применяют в дозе 40 мг 2 р/сут. В случае развития кровотечения препарат используют уже после успешного проведенного эндоскопического гемостаза для профилактики повторного кровотечения язвы желудка или ДПК по схеме: 80 мг внутривенно в течение 30 мин, затем в течение 71,5 ч непрерывная инфузия в дозе 8 мг/ч, последующие 27 дней — перорально 40 мг 1 р/сут. Благодаря предсказуемости антисекреторного действия эзомепразол можно применять у пациентов с осложненными формами ПБ разных возрастных категорий.

ИПП составляют основу лечения КЗЗ независимо от их этиологии. Препараты этой группы обладают мощным и стойким кислотоснижающим эффектом, а также антихеликобактерным действием в составе эрадикационной терапии. На сегодняшний день самым назначаемым ИПП во всем мире является Нексимум (эзомепразол), использование которого позволяет значительно расширить возможности лечения КЗЗ. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о наиболее выраженном и продолжительном контроле секреции HCl при назначении Нексима (эзомепразола) по сравнению с другими ИПП (лансопразолом, омепразолом, пантопразолом и рабепразолом).

Подготовила **Ольга Татаренко**

