

# Выбор терапии кислотозависимых заболеваний в педиатрической практике

По материалам II научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новые технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии» (19-20 июня, г. Днепрпетровск)

**В структуре детской соматической заболеваемости болезни органов пищеварения занимают второе место с показателем 136,6 на 1 тыс. детского населения в год. Ежегодно в Украине регистрируют около 250 тыс. обращений за медицинской помощью детей с хроническим гастродуоденитом и около 10 тыс. – с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, что делает актуальным поиск и внедрение эффективных стратегий терапии. Современные возможности лечения кислотозависимых заболеваний у детей, в частности принципы выбора антисекреторной терапии, рассмотрел доктор медицинских наук, профессор, главный детский гастроэнтеролог МЗ Украины Олег Геннадиевич Шадрин.**



О.Г. Шадрин

К группе кислотозависимых заболеваний относят различную патологию органов пищеварения как функциональной, так и органической природы, в патогенезе которой важнейшую роль играет уровень кислотообразования в желудке. На протяжении последних 25 лет во всем мире наблюдается устойчивая тенденция к росту распространенности таких кислотозависимых состояний, как функциональная диспепсия (ФД) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хотя в развитых странах несколько уменьшилась распространенность язвенной болезни. В Украине статистический учет ФД и ГЭРБ до сих пор не ведется, а в отношении язвенной болезни можно говорить лишь о некоторой стабилизации показателя заболеваемости.

Рост распространенности кислотозависимых заболеваний связывают с такими факторами, как нездоровый образ жизни, нерациональное питание с употреблением консервированных продуктов, рафинированных углеводов, пищевых красящих и ароматизирующих добавок, прием пищи поздним вечером, ночью, ожирение, курение, инфекции. Определенную роль также играют наследственные факторы: врожденная гиперплазия париетальных клеток слизистой оболочки желудка, повышенное содержание пепсиногена I в сыворотке крови.

В современных неблагоприятных условиях наметилась тенденция к прогрессированию патологического процесса и развитию тяжелых форм гастродуоденитов, нередко с их трансформацией в язвенную болезнь. У 60-80% взрослых лиц формирование эрозивно-язвенного процесса начиналось в детском возрасте.

У детей можно выделить некоторые особенности пептических язв. Язвы желудка в большинстве случаев располагаются в пилороантральном отделе (78%), чаще обнаруживаются у девочек. Язвенные дефекты в луковице двенадцатиперстной кишки в основном локализируются на передней стенке (у 35% больных), у 5% детей отмечается постлуковичная локализация язвенного дефекта.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты, дуодениты, гастродуодениты, НПВП-гастропатии (последствия приема нестероидных противовоспалительных препаратов), ФД, рефлюксная болезнь (рефлюкс-эзофагит) – при всех перечисленных кислотозависимых заболеваниях нарушается баланс между секрецией соляной кислоты в желудке, другими факторами агрессии и защитными механизмами слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта. Эта концепция хорошо известна как «весы Шейя» – соотношение факторов агрессии и защиты. Агрессивными факторами являются соляная кислота и пепсин, нарушение моторики, инфекция *Helicobacter pylori*, некоторые лекарственные средства. В защите слизистой оболочки от повреждения играют роль слизисто-бикарбонатный барьер, достаточное кровоснабжение, регенерация эпителия, иммунная защита и простагландины.

Отсюда основные задачи терапии кислотозависимых заболеваний:

- санация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от *H. pylori*;
- снижение секреции соляной кислоты (уменьшение агрессивного воздействия и создание условий для действия антибиотиков);
- предупреждение рецидивов и осложнений.

Схемы лечения хеликобактерной инфекции у детей регламентированы приказом МЗ Украины № 59 от 29.01.2013 года «Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». Согласно

унифицированному протоколу терапией первой линии является однедельная тройная схема с ингибитором протонной помпы – ИПП (у детей старше 12 лет):

ИПП + амоксициллин или кларитромицин + нифуратель или

ИПП + амоксициллин или кларитромицин + коллоидный субцитрат висмута.

В схемы эрадикационной терапии включены такие ингибиторы  $H^+/K^+$ -АТФазы (ИПП), как омепразол по 20 мг или пантопризол по 40 мг 2 раза в сутки (вторую таблетку препаратов следует принимать вечером за 1 час до еды в течение 7 дней). При необходимости терапия ИПП может быть продолжена еще на протяжении 7 дней.

Для обоснования выбора кислотосупрессивной терапии лектор рассмотрел основные пути стимуляции париетальной клетки и точки приложения эффектов антисекреторных средств. Стимуляция выработки соляной кислоты осуществляется центральными и периферическими механизмами, которые оказывают прямое или косвенное влияние на париетальные клетки желудка. Первая фаза секреции инициируется видом, запахом и вкусом пищи посредством центральной нервной системы и блуждающего нерва. Периферическая фаза секреции зависит от наличия пищи в желудке и управляется с помощью гуморальных стимуляторов. Открытие трех основных стимуляторов секреции соляной кислоты – ацетилхолина, гистамина и гастрин – было сделано еще в первой четверти XX века, но первая терапевтическая революция в лечении кислотозависимых заболеваний произошла после 1972 г., когда Джеймс Блэк синтезировал первый блокатор  $H_2$ -гистаминовых рецепторов – циметидин, снижающий секрецию соляной кислоты на 50-70% за счет блокады рецепторов к гистамину непосредственно на париетальных клетках. Широкое применение циметидина и более поздних представителей этой группы – ранитидина и фамотидина – позволило повысить качество жизни многих больных и в большинстве случаев отказаться от хирургического лечения язв. Однако  $H_2$ -гистаминоблокаторы имеют ряд очевидных недостатков. Альтернативные пути стимуляции кислотообразования (гастриновый, ацетилхолиновый) на фоне их применения сохраняются, поэтому клинический эффект в большинстве случаев остается недостаточным. Около 15-20% больных резистентны к лечению этими средствами. Для них характерны синдром отмены, частые рецидивы после лечения и на фоне поддерживающего приема, побочные эффекты, которые существенно ограничивают возможность длительного применения  $H_2$ -гистаминоблокаторов. Эти препараты обладают невысокой эффективностью при ГЭРБ, поскольку не блокируют стимулированную секрецию.

После открытия  $H^+/K^+$ -АТФазы (протонной помпы) на мембране париетальных клеток начался поиск химических соединений, которые могли бы специфически ее ингибировать. Первыми ИПП были синтезированные в 1976 и 1979 гг. тимопризол и омепразол. В настоящее время наряду с омепразолом широко применяются лансопризол, рабепразол, пантопризол и левовращающий изомер омепразола – эзомепразол.

ИПП являются производными бензимидазола и имеют в своей основе единое молекулярное «ядро». Химические радикалы – «надстройки ядра», определяющие различия свойств ИПП: стабильность в кислой среде, особенности взаимодействия с системой цитохрома P450 печени, особенности трансформации молекулы в активную форму, места связывания с молекулой  $H^+/K^+$ -АТФазы. Все ИПП являются

пролекарствами, их активация происходит при низком pH в канальцах париетальных клеток, где они превращаются в тетрациклический сульфенамид, который, связываясь с цистеиновыми группами протонной помпы, угнетает секрецию кислоты.

Все ИПП образуют связь с цистеином в положении 813, а уникальность пантопризола заключается в необратимом блокировании протонной помпы посредством связывания с цистеином дополнительно в положении 822. За счет этого пантопризол обеспечивает самый стабильный и длительный контроль секреции соляной кислоты в своем классе (Sachs G., Shin J.M., 2004).

Пантопризол оказывает меньшее по сравнению с другими ИПП влияние на активность ферментов системы цитохрома P450, чем объясняется отсутствие фармакокинетических конфликтов с препаратами других групп: антацидами, кофеином, этанолом, карбамазепином, контрацептивами, диазепамом, диклофенаком, напроксеном, пироксикамом, левотиросином, глибенкламидом, метопрололом, дигоксином, нифедипином, теофиллином, варфарином (Blume H. et al., 2006). Таким образом, пантопризол (Контролок) обеспечивает надежный и предсказуемый результат в составе любой комбинированной терапии кислотозависимых заболеваний.

Пантопризол в таблетках был одобрен к использованию для взрослых в Германии в августе 1994 г. По состоянию на февраль 2006 г. 425 млн пациентов во всем мире получили терапию препаратом Контролок. За это время оригинальный пантопризол был досконально изучен в большом количестве многоцентровых рандомизированных исследований.

Что касается применения ИПП в педиатрии, то результаты контролируемых исследований доказывают их хорошую переносимость и высокую эффективность для лечения ГЭРБ, язв гастродуоденальной зоны и ФД у детей разного возраста: новорожденных, недоношенных, детей в возрасте от 1 до 12 мес, от 1 до 11 лет, подростков, в том числе с применением высоких доз (Zhao J. et al., 2006; Gold B.D. et al., 2007; Omari T. et al., 2007; Kierkus J. et al., 2011).

По результатам шести многоцентровых рандомизированных исследований оригинального пантопризола в мае 2007 г. в инструкцию препарата Контролок® была внесена рекомендация о применении пероральных форм у детей в возрасте от 12 лет. Показания к назначению препарата Контролок® в педиатрии:

- рефлюксная болезнь (рефлюкс-эзофагит);
- профилактика и лечение гастропатий, обусловленных приемом НПВП;
- пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (в том числе в схемах эрадикации *H. pylori*).

Результаты исследования фармакокинетических особенностей пантопризола у детей продемонстрировали, что показатели площади под кривой концентрации, максимальной концентрации в плазме крови и периода полувыведения препарата ( $AUC$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$ ) являются сопоставимыми у детей и взрослых с ГЭРБ, поэтому дети могут получать те же дозы, которые одобрены для взрослых.

Лектор представил данные собственного исследования (Шадрин О.Г., Шутова Е.В., 2013) эффективности ИПП в лечении хронического гастродуоденита с или без желчнокаменной болезни (ЖКБ) у детей. У 38% пациентов, у которых гастродуоденит ассоциировался с НР-инфекцией, в качестве антисекреторной терапии применялись ИПП. Включение пантопризола в схему стандартной терапии хронического гастродуоденита в сочетании с ЖКБ в такой ситуации оказывало выраженный положительный клинический эффект, что проявлялось в ликвидации абдоминального болевого и диспепсического синдромов. Побочных реакций у детей при приеме ИПП не отмечено.

На основании рассмотренной доказательной базы лектор сделал следующие выводы:

- 1) необходимо шире, особенно у подростков, в практике лечения кислотозависимых заболеваний (в том числе ГЭРБ) использовать ИПП;
- 2) при назначении ИПП педиатру или гастроэнтерологу следует учитывать различия в эффективности и безопасности препаратов данной группы.

Подготовил Дмитрий Молчанов

CONT-PUB-082014-023

“ Что касается применения ИПП в педиатрии, то результаты контролируемых исследований доказывают их хорошую переносимость и высокую эффективность для лечения ГЭРБ, язв гастродуоденальной зоны и ФД у детей разного возраста: новорожденных, недоношенных, детей в возрасте от 1 до 12 мес, от 1 до 11 лет, подростков, в том числе с применением высоких доз ”

