

Современные аспекты лечения кислотозависимых заболеваний

По материалам научно-практической конференции «Гастроэнтерология сегодня: успехи, проблемы и пути их решения»



Ингибиторы протонной помпы (ИПП) уже более 15 лет применяются для лечения кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и с каждым годом с появлением более современных представителей этого класса и новых данных об эффективности и безопасности их позиции все более укрепляются. Многочисленные исследования, систематические обзоры и метаанализы показали, что ИПП, как класс, обладают наиболее выраженным эффектом среди антисекреторных средств. Поэтому сегодня все больше внимания уделяется не столько вопросу целесообразности назначения ИПП при КЗЗ, сколько критериям выбора конкретного препарата при отдельных нозологиях и в разных клинических ситуациях. Данному вопросу был посвящен и целый ряд докладов в рамках научно-практической конференции «Гастроэнтерология сегодня: успехи, проблемы и пути их решения», посвященной 30-летию кафедры гастроэнтерологии и терапии ФПО Днепропетровской медицинской академии, проходившей 11-12 июня в Днепропетровске.

Новые возможности в лечении кислото-зависимой гастродуоденальной патологии представил в докладе **заведующий кафедрой гастроэнтерологии и терапии факультета последиplomного образования Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов.**



— Одной из не до конца решенных задач в лечении КЗЗ остается оптимизация фармакотерапии у пациентов с пептическими язвами. Во многом это обусловлено самим этиопатогенетическим механизмом их развития.

Развитие пептических язв тесно связано с инфицированием *H. pylori*. Этот микроорганизм является причиной возникновения 95% дуоденальных и около 70% желудочных язв. Решающую роль в процессе язвообразования играют вирулентные штаммы *H. pylori* (CagA, VacA) и большая плотность бактериальной колонизации.

Фармакотерапия пептических язв должна проводиться с соблюдением основных принципов: одинаковый подход к лечению желудочных и дуоденальных язв, обязательное проведение базисной антисекреторной терапии, выбор антисекреторного препарата, поддерживающего внутрижелудочный pH >3 около 18 ч в сутки, назначение антисекреторного препарата в строго определенной дозе, эндоскопический контроль с 2-недельным интервалом, длительность антисекреторной терапии в зависимости от сроков заживления язвы, эрадикационная антихеликобактерная терапия при H^p-положительных язвах, обязательный контроль эффективности антихеликобактерной терапии через 4-6 нед, повторные курсы антихеликобактерной терапии при ее неэффективности, поддерживающая противорецидивная терапия антисекреторным препаратом при H^p-негативных язвах, влияние на факторы риска плохого ответа на терапию (замена НПВП парацетамолом, селективными ингибиторами ЦОГ-2, сочетание НПВП с мизопростолом, обеспечение комплаентности больных и др.).

К сожалению, в лечении пептических язв до настоящего времени остается целый ряд нерешенных проблем. Особенно беспокоит тот факт, что в Украине в отличие от других европейских стран не только не снижается заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, но и отмечается отчетливое (в некоторых регионах в 1,5-2 раза) увеличение числа рецидивов и осложнений, в первую очередь желудочно-кишечных кровотечений.

Одной из причин высокой частоты рецидивов и осложнений пептических язв может быть медленное заживление язвенного дефекта. Известно, что на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в слизистой оболочке ЖКТ происходит целый ряд метаболических изменений. Они являются следствием нарушений микроциркуляции, гипоксии, активации свободнорадикального окисления липидов, воспаления (нейтрофильная инфильтрация в перилульцерозной зоне),

повышение уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов крови и др.

Достаточно сложной задачей является лечение КЗЗ, в частности пептических язв, у лиц пожилого возраста, так как для этой возрастной группы характерна полиморбидность, т.е. наличие нескольких заболеваний: сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия), ЦНС (перенесенный инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия), периферических сосудов (диабетическая ангиопатия, атеросклероз), ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, хронический колит). В патогенезе большинства этих заболеваний важную роль играет ишемия.

Традиционную противоязвенную терапию при наличии указанных факторов риска необходимо усиливать дополнительными фармакологическими средствами, способствующими более быстрому заживлению язвенного дефекта. Одним из таких препаратов является Актовегин, обладающий выраженным мультифакторным антигипоксическим действием. Этот препарат впервые зарегистрирован 8 июня 1976 года в Германии. В настоящее время Актовегин применяют в 17 странах мира.

Актовегин представляет собой высокоочищенный депротенинизированный гемодизилат. Он содержит только физиологические компоненты: низкомолекулярные пептиды, дериваты нуклеиновых кислот, аминокислоты, олигосахариды, гликолипиды, микроэлементы, электролиты. В составе препарата отсутствуют белковые и др. компоненты, обладающие антигенными или пирогенными свойствами. Макро- и микроэлементы, входящие в состав Актовегина, являются составной частью легко усваиваемых организмом биологических соединений (нейропептидов, ферментов, аминокислот). Они в отличие макро- и микроэлементных комплексных препаратов, содержащих элементы в виде неорганических и биологических соединений, лучше усваиваются и распознаются клетками, в том числе нейронами. Макро- и микроэлементный состав Актовегина наряду с аминокислотами, нейропептидами, ферментами определяет фармакологическую активность препарата.

В исследовании О.А. Громовой и соавт. (1999) было показано, что Актовегин обладает супероксиддисмутазной активностью. Известно, что этот фермент играет ключевую роль в антиоксидантной защите клеток и тканей при различных заболеваниях.

Под влиянием Актовегина улучшается транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода тканями. В экспериментальном исследовании А.Л. Верткина и соавт. (2006) было показано, что Актовегин более чем в 3 раза повышает потребление кислорода клетками. В свою очередь, поступление в клетку большого количества кислорода приводит к активации процессов аэробного окисления, что увеличивает ее энергетический потенциал.

Эффективность Актовегина при лечении пептических язв обусловлена следующими эффектами препарата:

- снижение выраженности воспалительного процесса в слизистой ЖКТ;
- уменьшение нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации в строме слизистой перилульцерозной зоны;

- стабилизация содержания углеводно-белковых компонентов слизи;

- достоверное увеличение пептидсвязанного оксипролина при одновременном, статистически значимом снижении свободного оксипролина (активация коллагенообразования);

- уменьшение содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов;

- восстановление энергетического баланса в слизистой ЖКТ;

- повышение секреции анаболических и снижение выработки катаболических гормонов.

Благодаря указанным свойствам Актовегин значительно сокращает длительность клинических симптомов, обусловленных язвенным дефектом. При благоприятном течении язвенной болезни применение Актовегина обеспечивает заживление язвенного дефекта на 5-7 дней раньше, чем в группе сравнения, при длительно рубцующихся вариантах пептических язв - на 7-12 дней раньше. Включение Актовегина в схему лечения язвенной болезни желудка двенадцатиперстной кишки позволяет снизить частоту рецидивов заболевания в 2,5 раза с 60,1% до 22,2% в течение первого года. В связи со значительно меньшей частотой рецидивов в течение года схема лечения пептической язвы с включением Актовегина является более экономически выгодной по сравнению со стандартной противоязвенной терапией (И.Н. Бойко, 2006).

В гастроэнтерологии Актовегин применяют по следующим схемам.

Хронический неатрофический гастрит:
Актовегин 4 мл (160 мг) 1-2 раза в день в/в или в/м в течение 15 дней, затем Актовегин 1 таб. (200 мг) 3 раза в день в течение 30 дней.

Хронический атрофический гастрит:
— Актовегин 5 мл (200 мг) 1-2 раза в день в/в или в/м в течение 15 дней;
— затем Актовегин 1 таб. (200 мг) 3 раза в день в течение 30 дней;

— повторный курс через 3 мес. - Актовегин 1 таб. (200 мг) 3 раза в день в течение 20 дней.

Пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки:

- Актовегин 10 мл (400 мг) 1 раза в день в/в;

- затем Актовегин 5 мл (200 мг) 1-2 раза в день в/в или в/м в течение 15 дней;

- затем Актовегин 1-2 таб. (200-400 мг) 3 раза в день в течение 30 дней;

- повторный курс через 3 мес. — Актовегин 1-2 таб. (200-400 мг) 3 раза в день в течение 15 дней.

Пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки (длительно рубцующаяся или часто рецидивирующая):

- Актовегин 5 мл (200 мг) 1 раз в 3 дня, трансэндоскопически в край язвенного дефекта (4-6 процедур);

- Актовегин 10 мл (400 мг) 1 раз в день в/в в течение 10 дней;

- затем Актовегин 5 мл (200 мг) 1-2 раза в день в/в или в/м в течение 15 дней;

- затем Актовегин 1-2 таб. (200-400 мг) 3 раза в день в течение 30 дней;

- повторный курс через 3 мес. — Актовегин 1-2 таб. (200-400 мг) 3 раза в день в течение 20 дней.

Пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки (сочетанная с сахарным диабетом):

- Актовегин 5 мл (200 мг) 1 раз в 3 дня, трансэндоскопически в край язвенного дефекта (4-6 процедур);

- Актовегин 10 мл (400 мг) 1 раз в день в/в в течение 15 дней;

- затем Актовегин 5 мл (200 мг) 1-2 раза в день в/в или в/м в течение 20 дней;

- затем Актовегин 1-2 таб. (200-400 мг) 3 раза в день в течение 30 дней;

- повторный курс через 3 мес. — Актовегин 1-2 таб. (200-400 мг) 3 раза в день в течение 20 дней.

Пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки (осложненная кровотечением):

- Актовегин 10% раствор 250 мл (1000 мг) 1 раз в день в/в в течение 10 дней;

- затем Актовегин 1 таб. (200 мг) 3 раза в день в течение 30 дней.

Таким образом, подытожив изложенную информацию, можно сделать вывод о том, что включение Актовегина в терапию больных с пептической язвой и хроническим гастритом повышает эффективность лечения, снижает частоту рецидивов и улучшает прогноз.

Патогенезу и основным принципам лечения эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) был посвящен доклад заместителя директора ДУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Галины Дмитриевны Фадеенко. Лекцию она начала с презентации показательного клинического случая.



— Мужчина 52 лет предъявляет жалобы на периодическую изжогу, чаще в ночное время (5-6 раз в неделю), периодические боли за грудиной, купирующиеся приемом антацидов (содей), затрудненное глотание, общую слабость.

Изжоги беспокоят около 18 лет, в анамнезе 3 эпизода рвоты кофейной гущей, мелены (1999, 2003, 2006), диагноз ГЭРБ был установлен в 2003 г. после эндоскопического исследования. Курит 10-15 сигарет в сутки, алкоголем не злоупотребляет. Общий анализ крови показал наличие у пациента анемии. Заключение эзофагогастродуоденоскопии: короткий пищевод, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, пептическая стриктура пищевода. Похожее заключение получено и после проведения рентгенологического исследования: фиксированная кардио-фундальная грыжа, пептическая стриктура пищевода.

На основании клинической картины и результатов лабораторных и инструментальных исследований поставлен диагноз: ГЭРБ, эрозивная форма. Эрозивно-язвенный эзофагит, осложненный неоднократными кровотечениями. Пептическая стриктура пищевода. Вторичный короткий пищевод. Кардио-фундальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Постгеморрагическая железодефицитная анемия.

ГЭРБ является очень важной медицинской проблемой. За последние десятилетия ее распространенность существенно увеличилась, что можно объяснить влиянием целого ряда факторов. Во-первых, за последние 70 лет кардинально изменился образ

жизни человека, и прежде всего питание. Средний рост увеличился на 1 см за каждые 10 лет с соответствующим увеличением массы тела, а, как известно, базальная и максимальная секреция соляной кислоты прямо зависит от массы тела. Установлено, что средние показатели желудочной секреции начиная с 70-годов прошлого столетия неуклонно возрастают независимо от наличия Н. pylori.

Важной особенностью ГЭРБ, объясняющей пристальное внимание гастроэнтерологов к этой патологии, является не только высокая распространенность во всех возрастных группах, включая стариков и младенцев, но и отсутствие тенденции к самоограничению, персистенция на протяжении нескольких лет и десятилетий, высокий риск осложнений, опасных для здоровья и жизни.

Сегодня принято выделять три основные формы ГЭРБ:

- эндоскопически негативная (неэрозивная рефлюксная болезнь, НЭРБ) – без видимых поражений пищевода, встречается приблизительно у 50-65% пациентов;
- эндоскопически позитивная (эрозивная рефлюксная болезнь, ЭРБ) – признаки эзофагита, встречается у 25-40% больных;
- пищевод Барретта.

Более актуальной становится проблема ЭРБ. Если по данным S.F. Assimakopoulos et al. (2007) относительная частота обнаружения язв в желудке при проведении эндоскопии за 15 лет снизилась с 15,9 до 4,6%, язв двенадцатиперстной кишки – с 39,1 до 9,3%, то частота выявления эрозивных форм ГЭРБ возросла с 3,1 до 16%.

Важно помнить, что пациенты с ЭРБ относятся к группе высокого риска эзофагеальных осложнений – кровотечений из эрозий и язв пищевода, стриктур пищевода, короткого пищевода, пищевода Барретта, аденокарциномы дистального отдела пищевода.

Со временем ЭРБ приводит к развитию так называемого короткого пищевода – приобретенного состояния, возникающего вследствие хронического воспаления и фиброза. По данным зарубежных авторов (Z.D. Awad et al., 2001) частота выявления короткого пищевода составляет 3-14% среди больных, направленных на хирургическое лечение ГЭРБ. Важным прогностическим признаком этого патологического состояния, требующего проведения гастропластики при антирефлюксном хирургическом лечении, является наличие пептической стриктуры пищевода.

Тяжелое течение ЭРБ может быть обусловлено грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, при этом степень тяжести зависит от размеров грыжи и тонуса нижнего пищеводного сфинктера.

Цели терапии НЭРБ и ЭРБ несколько отличаются, при ЭРБ они скромнее. Лечение пациентов с НЭРБ направлено на полное нивелирование симптомов заболевания, поддержание длительной ремиссии, предупреждение рецидивов и осложнений, улучшение качества жизни пациентов (J. Labenz et al., 2005). В то же время считается, что адекватная терапия ЭРБ должна обеспечивать контроль симптомов заболевания, заживление эрозий (при их наличии) и предупреждение развития осложнений (стриктур, пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода) (N. Fock et al., 2008).

Для лечения ГЭРБ, как правило, применяют три группы лекарственных средств

- снижающие агрессивные свойства рефлюктата – антисекреторные (ИПП, H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов), нейтрализующие соляную кислоту желудочного сока, не всасывающиеся антациды (альгинаты), препараты урсодезоксиголевой кислоты;

- средства, улучшающие защитные свойства слизистой оболочки пищевода (мизопростол и др.);

- средства, нормализующие моторную функцию пищевода (прокинетики, баклофен и др.).

Рекомендаций по изменению образа жизни и назначения диеты при ЭРБ не достаточно, так как эти мероприятия зачастую не только не устраняют симптомы

заболевания, но иногда даже не уменьшают их выраженности. В большинстве случаев требуется достаточно длительная медикаментозная терапия. Предпочтение следует отдавать ИПП, так как согласно результатам ряда систематических обзоров они обладают наиболее высокой эффективностью и обеспечивают стойкий эффект (J.P. Galmiche et al., 1998; N. Chiba et al., 1997; J.M. Inadomi et al., 2001).

Согласно Гштадскому руководству по лечению ГЭРБ (2008) вид терапии и ее продолжительность зависят от результатов верхней эндоскопии. При НЭРБ, ГЭРБ степени А, В, С, D пациенту рекомендуется назначить ИПП в стандартной дозе. Длительность терапии зависит от степени повреждения слизистой пищевода – при рефлюкс-эзофагите степени А и В продолжительность медикаментозного лечения составляет от 4 до 8 нед, при С и D – не менее 8 нед. В случае положительного ответа на проводимую терапию пациентам с НЭРБ и ГЭРБ степени А, В рекомендуется в дальнейшем поддерживающая терапия «по требованию» с использованием ИПП в стандартной дозе на протяжении 3-6 мес. Больным с ГЭРБ степени С, D необходима длительная поддерживающая терапия с применением ИПП в стандартной дозировке (длительность проводимой терапии не регламентируется).

Необходимость проведения длительной поддерживающей терапии в таких случаях подтверждается результатами многоцентровых исследований (J.R. Breiter et al., 1999; E. Brossard et al., 1992; M.L. Cloud et al., 1998). Частота рецидивов ГЭРБ без поддерживающей терапии или при ее неадекватности в ближайшие 26 нед после окончания основного курса лечения составляет около 80%, а в течение первого года – 90-98%. Полная отмена ИПП после достижения клинического эффекта приводит к рецидиву в течение 6 мес у 90% больных ЭРБ и у 75% больных НЭРБ.

Препаратом выбора для лечения ЭРБ среди ИПП может быть пантопризол (Контролок). Его эффективность доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. По клиническим и эндоскопическим критериям и длительности ремиссии пантопризол не уступает эзомепразолу (EMANCIPATE, EXPO) и превосходит омепразол (Lauritsen et al., 2002).

В отличие от других ИПП пантопризол на более продолжительный период времени связывается с протонной помпой и, следовательно, дольше подавляет секрецию соляной кислоты (около 46 ч по сравнению с 28 ч для эзомепразола и омепразола, 12 ч для лансопризола; J.M. Shin, G. Sachs, 2004). Было установлено, что из этих ИПП только пантопризол связывается с цистеином в положении 822 – одной из ключевых структур транспортной зоны протонной помпы париетальных клеток желудка. По всей видимости, это уникальное свойство пантопризола и обуславливает столь длительный антисекреторный эффект.

На украинском фармацевтическом рынке представлен оригинальный препарат пантопризола Контролок. Он выпускается как в таблетированной форме (20 и 40 мг), так и в инъекционной (для внутривенного введения). Для лечения ЭРБ рекомендуется использовать пантопризол в инъекционной форме (с дальнейшим переходом на таблетированную), так как это позволяет избежать травматизации слизистой оболочки пищевода твердой лекарственной формой препарата, обеспечивает более быстрое подавление секреции соляной кислоты и лучший контроль терапии.

Тему ГЭРБ продолжил **заведующий кафедрой последипломного образования врачей-терапевтов Украинской медицинской стоматологической академии, доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник.**

– Если XX век был назван веком язвенной болезни, то XXI – веком ГЭРБ, что отражает не только постоянно растущую распространенность этого заболевания,



но и высокую социально-медицинскую значимость данной проблемы.

Те или иные симптомы ГЭРБ отмечаются у 40-50% взрослого населения. Изжогу периодически испытывают 61,7% мужчин и 63,6% женщин.

Частота рефлюкс-эзофагита в общей популяции составляет 4-5%, что в 4 раза меньше, чем диагностируется эндоскопически (12-16% случаев). Немаловажным является тот факт, что приблизительно у 80% больных снижено качество жизни (P. Wahlgvist, 2001; В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, 2001).

Согласно Монреальскому консенсусу (2005) проявления ГЭРБ разделяют на пищеводные и внепищеводные. В свою очередь, среди эзофагеальных проявлений выделяют:

- симптоматические синдромы – типичный рефлюксный синдром, синдром рефлюксной загрудинной боли;
- синдромы с повреждением пищевода – рефлюкс-эзофагит, рефлюксная стриктура, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода.

У менее чем 40% пациентов с ГЭРБ обнаруживают эзофагит (ЭРБ), при этом у 35% отсутствуют осложнения со стороны пищевода, а у оставшихся 5% обнаруживаются стриктуры пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома. Более чем в 60% случаев имеет место НЭРБ с гетерогенными проявлениями: микроскопическая ГЭРБ, «чувствительный пищевод», функциональная изжога. В патогенезе этой формы ГЭРБ немаловажную роль играет не кислотный рефлюкс (агрессивным фактором являются желчные кислоты).

Повышенный риск развития ГЭРБ связывают с целым рядом факторов: применение лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем, курение, употребление пищи с консервантами и красителями, поздний или ночной прием пищи и т.д.

В лечении ГЭРБ центральное место занимает антисекреторная терапия – ИПП длительным курсом, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. Открытым остается вопрос эрадикации Н. pylori при тяжелых формах ГЭРБ, поскольку персистенция инфекции способствует снижению кислотности и риска рецидива ГЭРБ.

Разработано две основные стратегии антисекреторной терапии ГЭРБ. «Step up» терапия подразумевает назначение блокатора H₂-гистаминовых рецепторов или прокинетики. В случае неэффективности повышают дозу препарата или рекомендуют более сильное кислотоингибирующее средство (ИПП). «Step down» терапия заключается в применении ИПП с последующим переходом на менее сильный кислотоингибирующий препарат. «Step up» терапия считается менее дорогостоящей (A. Sonnenberg et al., 1999).

ИПП, применяемые в большинстве случаев ГЭРБ, должны соответствовать определенным критериям (система оценки «STEPS»):

- S – safety – высокий профиль безопасности (минимальное количество побочных эффектов);
- T – tolerability – хорошая переносимость (минимальная частота отказов от лечения из-за побочных эффектов);
- E – efficacy – высокая эффективность (клиническая, эндоскопическая, экономическая);
- P – price – оптимальная стоимость лечения (сумма затрат);
- S – simplicity – простота применения.

С точки зрения переносимости и безопасности этим критериям соответствуют препараты последнего поколения, в частности пантопризол.

До настоящего времени серьезной проблемой при применении ИПП являются так называемые эпизодические кислотные прорывы, в первую очередь ночной

кислотный прорыв (снижение pH <4 в пищеводе более 60 мин у пациентов, принимавших ИПП). Эпизодические кислотные прорывы являются причиной сохранения симптомов ГЭРБ, несмотря на проводимую терапию.

В исследовании PROGERD было установлено, что почти половина пациентов с ГЭРБ испытывали ночную изжогу хотя бы один раз за 3 года исследования, 21% – в течение 3 лет исследования. Среди механизмов возникновения ночных симптомов ГЭРБ – уменьшение частоты глотаний во время сна, снижение секреции слюны и бикарбонатов, отсутствие гравитационного эффекта и др. Ночная изжога существенно снижает качество жизни пациентов с ГЭРБ.

Лечение пациентов с ночными симптомами ГЭРБ должно проводиться стандартными дозами ИПП, характеризующихся наиболее продолжительным подавлением секреции соляной кислоты, например пантопризолом. Согласно сертификату Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США только в сертификате пантопризола из всех ИПП указано, что препарат обеспечивает «полное устранение дневных и ночных симптомов изжоги и отрыжки начиная с первого дня лечения».

Известно, что распространенность симптомов ГЭРБ увеличивается с возрастом (Stanghellini et al., 1999). К факторам, которые могут утяжелять течение ГЭРБ у пожилых больных, относятся: увеличение массы тела, ухудшение моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, увеличение частоты хиатальной грыжи, ослабление защитной функции эпителия пищевода, уменьшение секреции слюны и бикарбонатов, прием лекарственных средств и др.

У пожилых пациентов значительно чаще встречаются эрозивные эзофагиты, а также чаще отмечаются «атипичные» симптомы: дисфагия, анорексия, снижение массы тела, рвота (A. Pilotto et al., 2006). С возрастом отмечается определенное несоответствие между выраженностью симптомов (изжоги) и степенью поражения слизистой оболочки пищевода, определяемой эндоскопически. Так выраженность изжоги максимальна в 31-40 лет, после чего она постепенно снижается, в то время как частота случаев тяжелого эзофагита с возрастом прогрессивно увеличивается (Johnson et al., 2004).

У пожилых пациентов имеются также особенности фармакокинетики ИПП – увеличивается период полувыведения и снижается клиренс (площадь под кривой «концентрация-время» увеличивается до 50-100%). В лечении пожилых пациентов среди ИПП преимущество имеет пантопризол (Контролок) – благодаря высокой эффективности и уникальному профилю безопасности.

Помимо ИПП в лечении ГЭРБ у пожилых рекомендуется применение препарата, обладающего антигипоксическим системным действием – Актовегина. Актовегин эффективен в лечении большинства заболеваний, в основе патогенеза которых лежит гипоксия/ишемия органов и тканей, обладает мультитропным антигипоксическим действием. Преимущество Актовегина заключается в его комплексном действии, что проявляется органонеспецифическим антигипоксическим и анаболическим действием.

Особенности лечения КЗЗ у пациентов с метаболическим синдромом (МС) осветил **доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Сергей Михайлович Ткач.** – КЗЗ – сравнительно большая группа заболеваний пищеварительного тракта, в патогенезе которых фактор кислотной агрессии может играть как главную, так и второстепенную роль. Кроме классических КЗЗ – ГЭРБ, пептические язвы желудка и 12-перстной кишки, НПВП-гастропатии,

Продолжение на стр. 10.

Современные аспекты лечения кислотозависимых заболеваний

По материалам научно-практической конференции

«Гастроэнтерология сегодня: успехи, проблемы и пути их решения»

Продолжение. Начало на стр. 8.

функциональная диспепсия, к этой группе относят и достаточно редкие состояния с патологической гиперсекрецией – синдромом Золлингера-Эллисона, гиперкальциемия, системный мастоцитоз, идиопатическая гиперсекреция. Хронические гастриты и панкреатиты не следует рассматривать как КЗЗ.



От 40 до 60% общей популяции страдает кислотозависимой патологией. Например, в Украине на диспансерном учете стоит более 1 млн больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки. Ежегодно язвенная болезнь диагностируется еще у 70 тыс. человек. Эпидемиологических данных по ГЭРБ, функциональной диспепсии и НПВП-гастропатиям в Украине, к сожалению, нет, поскольку официальная статистика по этим нозологиям не ведется.

Достаточно серьезной проблемой сегодня является выбор адекватной терапии КЗЗ при полипрагмазии (особенно у пожилых пациентов) и при наличии сопутствующей патологии, в частности МС.

Согласно современным представлениям основными компонентами МС являются абдоминальное ожирение, дислипидемия (снижение уровня липопротеинов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов), артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа.

Национальное исследование состояния здоровья и питания, проведенное в США в 1999-2000 гг. (NHANES III), показало, что 27% лиц в возрасте 20-74 лет отвечают критериям МС. Среди подростков распространенность МС уже достигла 6,4% (в NHANES II – 4,2%).

МС, избыточная масса тела и ожирение играют важную роль в развитии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), функциональной диспепсии, желчнокаменной болезни, патологии поджелудочной железы, рака толстого кишечника. В настоящее время установлена определенная связь между МС (в первую очередь ожирением) и возникновением, прогрессированием ГЭРБ.

Так, ГЭРБ встречается чаще в странах с высокой распространенностью ожирения и МС. Во многих эпидемиологических исследованиях показана положительная корреляция между ожирением (высоким индексом массы тела (ИМТ) и риском развития ГЭРБ, при этом чем больше ИМТ, тем выше риск.

Высокий риск развития ГЭРБ у лиц с ожирением можно объяснить повышенной предрасположенностью к образованию диафрагмальных грыж и механическому повреждению гастроэзофагеального соединения. Этому способствует повышенное интрагастральное давление и увеличение градиента давления между желудком и пищеводом, а также растяжение проксимального отдела желудка. При ожирении частота постпрандиальных спонтанных релаксаций НПС выше даже при отсутствии диафрагмальных грыж, НЭРБ и рефлюкс-эзофагита.

Установлена также связь ожирения (в первую очередь абдоминального) с риском развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. В основе этой связи, по всей видимости, лежит более высокая метаболическая активность висцерального

жира, который по сравнению с подкожным вырабатывает больше лептина и провоспалительных цитокинов. Указанные факторы, в свою очередь, ассоциируются с усилением пролиферации и угнетением апоптоза метапластически и диспластически измененных клеток при пищеводе Барретта и аденокарциноме пищевода. Отношение окружности талии/окружность бедра характеризуется более сильной корреляцией с риском развития этих заболеваний, чем ИМТ. Этим можно частично объяснить более высокую распространенность пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода среди мужчин, поскольку именно для них характерно преимущественно абдоминальное ожирение. Интересно, что повышение риска пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода при центральном ожирении не зависит от наличия симптомов ГЭРБ. Возможно, ожирение повышает риск развития этих заболеваний другими независимыми от ГЭРБ путями, такими как нарушение метаболической активности и воспаление.

ИПП являются основой лечения КЗЗ независимо от их этиологии. Эти препараты обладают уникальным двойным механизмом действия: мощным и стойким кислотоснижающим и самостоятельным антихеликобактерным эффектом.

Адекватная терапия КЗЗ должна обеспечивать достижение оптимальных значений рН и длительности их сохранения в желудке. Так, для эффективного лечения пептической язвы необходимо поддерживать рН желудочного сока >3 на протяжении 16-18 ч в сутки, ГЭРБ – >4 на протяжении 16-18 ч в сутки, эрадикации *H. pylori* – >5 на протяжении 9 ч в сутки, остановки и предупреждения желудочно-кишечного кровотечения – >6 в первые 3 суток.

Из современных ИПП на рынке Украины представлены препараты рабепразола 20 мг, эзомепразола 20 мг, омепразола 20 мг, лансопразола 30 мг и пантопразола 40 мг (Контролок). Все ИПП одинаковы по механизму действия, однако имеют целый ряд важных отличий по химической структуре, фармакокинетике, скорости действия, времени удержания рН>4, антихеликобактерному эффекту, клинической эффективности (при ГЭРБ и язвах желудка), метаболизму (система цитохрома Р450), профилю межлекарственных взаимодействий и безопасности.

Механизм действия ИПП на организм можно условно разделить на стадии:

- абсорбция препарата;
- концентрирование в секреторных канальцах париетальных клеток;
- внутриклеточная активация под действием кислоты (зависит от рН внутри клетки, обеспечивает селективность и безопасность ИПП);
- ковалентное связывание с SH-группами протонной помпы.

Пантопразол (Контролок) является наиболее рН-селективным и безопасным ИПП, медленно активирующимся в диапазоне рН 1,0-3,0. Омепразол и другие ИПП обратимо связывают цистеин протонной помпы в положении 813, что приводит к ее ковалентной блокаде. Пантопразол связывается с цистеином сразу в двух положениях – 813 и 822, что обеспечивает устойчивость этой связи, продолжительность ингибирования протонной помпы и продукции кислоты. После прекращения приема пантопразола рН возвращается на исходный уровень медленно – не за счет прерывания химической связи с протонной помпой, а за счет синтеза новых протонных помп, на что необходимо определенное время. Так, время восстановления секреции кислоты после приема лансопразола составляет

15 ч, омепразола и рабепразола – 30 ч, а пантопразола – 46 ч. Кроме того, Контролок характеризуется высоким профилем безопасности и минимальным спектром межлекарственных взаимодействий, имеет лучшую переносимость по сравнению с другими ИПП, особенно в составе антихеликобактерной терапии, может применяться длительно, обеспечивает достаточный контроль интрагастрального рН, необходимый для заживления дуоденальных и желудочных язв.

Проведение длительной кислотоснижающей терапии ИПП у больных с ГЭРБ и пищеводем Барретта на фоне ожирения имеет свои особенности, связанные с возможными различиями в фармакокинетике и эффективности различных ИПП у таких больных. Это может быть обусловлено наличием у большинства больных с ожирением НАЖБП. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с НАЖБП изменена активность печеночной системы цитохрома Р450, а именно подсемейства СYP3А, которое является медиатором метаболизма более чем 50% препаратов, подвергающихся окислительной биотрансформации в печени, в том числе ИПП. Больные с МС ввиду мультиорганности поражения часто вынуждены принимать одновременно несколько препаратов, что резко увеличивает вероятность межлекарственных взаимодействий (особенно при сопутствующей НАЖБП) и, следовательно, изменения фармакологического эффекта принимаемых препаратов. Поэтому больным КЗЗ с ожирением и МС необходимо назначать ИПП с наименьшим взаимодействием с системой цитохрома Р450 печени и не характеризующимся клинически значимыми перекрестными реакциями с другими препаратами. К таким препаратам относится Контролок, применение которого у пациентов с МС и ожирением дает более выраженный и предсказуемый кислотоснижающий эффект.

О лекарственном взаимодействии между ИПП и клопидогрелем, а также рациональном выборе ИПП для пациентов, принимающих антиагреганты, рассказала президент Крымской ассоциации гастроэнтерологов, заведующая кафедрой терапии и семейной медицины факультета последипломного образования Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, доктор медицинских наук, профессор Ирина Львовна Клярская.

– Прием клопидогреля наряду с терапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) является стандартным подходом к предотвращению тромбозов у больных острым коронарным синдромом и после стентирования коронарной артерии. Предыдущие исследования (S. Yusuf et al., 2001; M.L. Ackman et al., 2008; O. Sheehy et al., 2008 и др.) показали, что устойчивость к клопидогрелю ассоциируется с более высокой частотой развития повторных кардиоваскулярных событий, так как снижение антитромбоцитарной активности этого препарата повышает риск тромботических осложнений.

Необходимо напомнить, что антитромбоцитарной активностью обладает не сам клопидогрель, а его активный метаболит, который замедляет агрегацию тромбоцитов, необратимо связывая тромбоцитарный рецептор дифосфата аденозина. В условиях *in vivo* 85% клопидогреля инактивируется плазматическими эстеразами, а оставшиеся 15% – в два этапа посредством системы цитохрома Р450. Главная роль в этом процессе принадлежит изоферментам цитохрома Р450 2С19 и 3А4. Одним из механизмов устойчивости к клопидогрелю является генетический полиморфизм изоферментов цитохрома Р450, проявляющийся их недостаточной ферментативной активностью для оптимального преобразования клопидогреля в активный метаболит.

Антитромбоцитарная двойная терапия АСК + клопидогрель часто используется совместно в комбинации с ИПП с целью

профилактики желудочно-кишечных кровотечений. В то же время известно, что ИПП снижают эффективность клопидогреля, возможно, за счет конкурентного взаимодействия с изоферментом 2С19 системы цитохрома Р450.

Целью рандомизированного клинического исследования было оценить влияние омепразола на эффективность клопидогреля. В этом исследовании пациенты, перенесшие стентирование коронарной артерии и принимающие стандартную антиагрегантную терапию (АСК 75 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут), были разделены на две группы: первая в течение первых 7 дней принимала дополнительно омепразол 20 мг/сут, вторая – плацебо. Эффективность клопидогреля оценивали на 1-й и 7-й день лечения в обеих группах путем измерения уровня фосфорилированного тромбоцитарного вазодилаторно-стимулированного фосфопротеина (VASP), выраженного как индекс реактивной способности тромбоцита (ИРСТ). Согласно критериям Bagagan и др., «хорошим» считается ответ на терапию клопидогрелем, если активность тромбоцитов снижается на 50% и более, «плохим» – менее чем на 50%. В первый день исследования ИРСТ практически не отличался и составил 83,2% в группе плацебо и 83,9% в группе омепразола. На 7-й день исследования этот показатель значительно различался в обеих группах. Так, в группе плацебо ИРСТ снизился до 39,8%, тогда как в группе омепразола до 51,4% (p<0,001). При этом вариабельность ИРСТ в группе плацебо составила -43,3%, а в группе омепразола -32,6%. В итоге на терапию клопидогрелем на 7-й день не ответили 60,9% пациентов, получавших омепразол, и 26,7% пациентов, получавших плацебо. Необходимо отметить, что риск тромбозов в группе пациентов с «плохим» ответом на терапию клопидогрелем возрастал более чем в 4 раза по сравнению с группой пациентов с «хорошим» ответом.

Межлекарственные взаимодействия между ИПП и клопидогрелем были также изучены в исследовании M.J. Allen, P. McLean-Veusey (2009), в котором принимали участие пациенты с инфарктом миокарда, получавшие в течение 90 дней после выписки клопидогрель и ИПП. Было отмечено увеличение риска повторного инфаркта миокарда на 40% в группе пациентов, принимавших ИПП, ингибирующие изофермент 2С19 системы цитохрома Р450, по сравнению с контролем. От 7 до 14% повторных госпитализаций из-за рецидива инфаркта миокарда в течение 90 дней после выписки могли быть связаны с одновременным применением клопидогреля и ИПП. Исключением был только пантопразол (Контролок), для которого не отмечалось повышение риска повторного инфаркта миокарда и повторной госпитализации. Это связано с тем, что пантопразол потенцирует ингибирование преимущественно Р450 2С9, а не 2С19, что свойственно другим ИПП.

В другом исследовании (E. Pezalla et al., 2008) 1 тыс. пациентов, получавших ИПП и клопидогрель, были разделены на две группы – принимавшие ИПП меньше 6 мес (малая экспозиция) и принимавшие ИПП в течение 6 мес и более (длительная экспозиция). Группу контроля составили 5 тыс. пациентов, получавших клопидогрель без ИПП. Частота острого инфаркта миокарда составила 1,38% в контрольной группе, 3,08% в группе с малой экспозицией и 5,03% в группе с длительной экспозицией (p<0,05).

Таким образом, можно сделать вывод, что одновременное использование ИПП и клопидогреля должно быть ограничено пациентами с четкими клиническими показаниями. Препаратом первого выбора в таких случаях может быть пантопразол (Контролок), так как ни в одном исследовании не была показана ассоциация между приемом этого ИПП и повышением риска сердечно-сосудистых событий.

Подготовила Наталья Мищенко

