

## Достижения гастроэнтерологии в 2010 году

**В 2010 г. состоялось несколько масштабных научных форумов, на которых рассматривались актуальные вопросы гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии: Американская гастроэнтерологическая неделя (г. Новый Орлеан, США, май 2010 г.), Европейская гастроэнтерологическая неделя (г. Барселона, октябрь 2010 г.), Международный конгресс по заболеваниям печени (г. Вена, Австрия, апрель 2010 г.), Американский конгресс по заболеваниям печени (г. Бостон, США, ноябрь 2010 г.), ежегодный конгресс Европейского панкреатологического клуба (г. Стокгольм, Швеция, июнь 2010 г.) и объединенный конгресс Международной ассоциации панкреатологов и Японского панкреатологического общества (г. Фукуока, Япония, июль 2010 г.). На этих медицинских форумах были не только подытожены последние фундаментальные и прикладные достижения в области гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии, но и намечены основные направления ведения гастроэнтерологических больных в следующем десятилетии.**



С.М. Ткач

### Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

В настоящее время в развитых странах гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) не только является наиболее распространенной патологией среди заболеваний органов пищеварения, но и имеет ярко выраженную тенденцию к увеличению роста заболеваемости. За последние 20 лет распространенность этой патологии увеличилась не менее чем в 3 раза, продолжая стремительно нарастать с частотой примерно 5% в год. Систематический обзор популяционных исследований свидетельствует о том, что распространенность ГЭРБ за последние 2 десятилетия увеличилась как в Северной Америке (особенно в США), так и в Европе, а также в Сингапуре и Китае. Среди факторов, обуславливающих повышение частоты ГЭРБ, выделяют увеличение продолжительности жизни (время снижения эзофагеального рН <4 при 24-часовом амбулаторном рН-мониторинге увеличивается на 1,1% на каждую декаду жизни); увеличение распространенности сахарного диабета, ожирения (у больных с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> вероятность развития ГЭРБ увеличивается в 2 раза); употребление медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС); легкий доступ к ингибиторам протонной помпы (ИПП). Увеличение распространенности ГЭРБ сопряжено с ростом расходов на систему здравоохранения. В частности, в США прямые и непрямые затраты на ГЭРБ ежегодно оцениваются в 13 млрд долларов, из которых около 8 млрд расходуется на приобретение кислотоснижающих препаратов, в первую очередь ИПП.

В настоящее время кислотоснижающая терапия остается краеугольным камнем в лечении ГЭРБ. Так, увеличивается число приверженцев того, что ГЭРБ не следует рассматривать как классическое кислото-зависимое заболевание, поскольку в ее основе лежат дисфункция НПС и увеличение количества спонтанных релаксаций НПС (СРНПС), что приводит к повышенному кислотному воздействию на пищевод. Тем не менее сама этиология нарушения тонуса НПС до сих пор остается неясной. Одна из новых теорий предполагает ведущую роль в развитии этих нарушений инфекционного процесса.

Микробиоты, выделенные из биоптатов дистального пищевода, можно классифицировать на два типа. При типе 1 доминируют *Streptococcus*, которые выявляются в нормальных биоптатах; при типе 2 уровень *Streptococcus* значительно ниже, но резко увеличен уровень грамотрицательных анаэробов и микроаэрофилов (включая такие патогены, как *Samrulobacter*). Тип 2 ассоциируется с наличием эзофагита (ОР 15,4) и пищевода Барретта (ОР 16,5). Предполагается, что микробиота типа 2 может выступать в качестве провоцирующего фактора появления рефлюкса вследствие воздействия липополисахаридов (продуцируемых грамотрицательными бактериями), способных индуцировать

аномальную релаксацию НПС путем активации NO-синтазы.

Определение ведущей роли дисмоторных нарушений способствовало повышению интереса к препаратам, стимулирующим тонус НПС, таким как агонисты ГАМК<sub>B</sub>. Учитывая известные побочные эффекты баклофена со стороны ЦНС, такие как беспоконие, головокружение, сонливость, слабость и тремор, были синтезированы новые препараты этого класса: правовращающий изомер баклофена арбаклофен и лезогаберан. В клинических испытаниях эти препараты уже продемонстрировали эффективность, сравнимую с таковой ИПП.

Сегодня в гастроэнтерологической практике все чаще наблюдаются случаи безуспешной терапии ИПП у пациентов с типичными или нетипичными/экстраэзофагеальными проявлениями ГЭРБ. Установлено, что у 10-40% больных с ГЭРБ прием стандартных доз ИПП позволяет достичь только частичного ответа или вовсе не эффективен. Многие практические врачи при изжоге сразу назначают ИПП, причем часто в дозе, превышающей стандартную. Так, на протяжении последних 7 лет (2003-2010) частота назначения ИПП в двойной дозе у пациентов с ГЭРБ увеличилась почти на 50%. Медикаментозная терапия эффективна менее чем у 50% больных ГЭРБ, и только 58% из принимающих ИПП полностью удовлетворены лечением. С учетом этого неэффективная терапия ИПП и рефрактерная ГЭРБ в настоящее время представляют важную клиническую проблему.

В последние годы некоторые изменения произошли и в лечебно-диагностическом алгоритме при ГЭРБ. Если пациент слабо или вовсе не отвечает на стандартные или двойные дозы ИПП, а при эзофагогастроэноскопии видимой патологии не выявляется, то больному отменяют ИПП и через 5-7 дней проводят суточный внутрипищеводный рН-мониторинг, позволяющий доказать связь симптомов (как типичных, так и атипичных) с гастроэзофагеальным рефлюксом. Еще более точные результаты позволяет получить внутрипищеводный рН-импеданс-мониторинг, при котором рефлюкс определяется путем регистрации изменений электрического сопротивления интралюминального содержимого пищевода. Этот метод дает возможность фиксировать эпизоды рефлюкса независимо от рН рефлюксата, то есть разграничивать кислотные и не кислотные рефлюксы, и в настоящее время признан новым золотым стандартом диагностики ГЭРБ. Если при указанных исследованиях подтверждается патологическое кислотное воздействие или имеется ассоциация изжоги с рефлюксом, устанавливается диагноз неэрозивной ГЭРБ. При отсутствии такой ассоциации больному проводится пищеводная манометрия, которая дает возможность измерить давление в зоне НПС и определить наличие таких нарушений моторики пищевода, как ахалазия или диффузный спазм пищевода.

Если дисмоторные нарушения пищевода не определяются, диагностируется функциональная изжога. В таких случаях основным патогенетическим механизмом является висцеральная гиперчувствительность («гиперсенситивный пищевод»), а лечебный эффект наблюдается не на фоне применения кислотоснижающих средств, а при назначении низких доз антидепрессантов.

### Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода

По-прежнему большое внимание уделяется вопросам ведения больных с пищеводом Барретта (ПБ) и возникающей на его фоне аденокарциномой пищевода. Последние исследования в этой области свидетельствуют о том, что доказанными факторами риска развития ПБ являются ожирение (в первую очередь – висцеральное), курение и злоупотребление алкоголем, мужской пол, принадлежность к европеоидной расе, средний возраст, а также ГЭРБ-ассоциированные факторы: развитие ГЭРБ в раннем возрасте, длительность симптомов более 5-10 лет, ночные симптомы (увеличение риска в 10,8 раза), осложненная ГЭРБ (язвы, стриктуры, кровотечения, тяжелые эзофагиты).

В диагностике ПБ все большее значение приобретают новые эндоскопические методы визуализации, позволяющие детально изучить микроархитектуру слизистой оболочки с целью выявления ранних признаков неоплазии и проведения дальнейшей прицельной биопсии или абляции. Технология эндоскопии с высоким увеличением и высокой разрешающей способностью в сочетании с хромоскопией позволяет выявить изменение узора ямок или ворсинок. Узкополосная визуализация дает возможность с высокой четкостью отобразить узор ямок и ворсинок, а также состояние микрососудов, не прибегая к хромоскопии. Методика флуоресценции заключается в том, что при помощи излучения голубого лазера флуорофоры тканей возбуждаются к аутофлуоресценции – излучению микроскопических количеств света. Это излучение различно у нормальных и неопластических тканей, что позволяет отличить одни от других при помощи компьютера и выполнить прицельную биопсию. С помощью эндоскопии и эндоскопической лазерной конфокальной микроскопии возможно проведение виртуального гистологического исследования. Эндоскопическая выполняется при помощи эндоскопического микроскопического зонда-катетера с увеличением в 1100 раз и позволяет изучать живые клетки поверхностных слоев тканей. Качество изображения при этом близко к таковому при обычном цитологическом исследовании. Эндоскопическая лазерная конфокальная микроскопия позволяет получать высококачественные изображения срезов по всей толщине ткани. Все вышперечисленные технологии являются еще одним шагом на пути к молекулярной эндоскопии – получению

молекулярной характеристики ткани эндоскопическим путем, что достигается при помощи меченых моноклональных антител и других молекулярных маркеров для выявления мутаций и хромосомных изменений.

За последние 30 лет распространенность аденокарциномы пищевода увеличилась примерно в 6 раз, что напрямую связано с ростом распространенности ГЭРБ и ПБ. Так, при существовании ГЭРБ более 20 лет риск развития аденокарциномы на фоне ПБ увеличивается в 43,5 раза. Ежегодная вероятность развития аденокарциномы пищевода на фоне ПБ оценивается в 0,5%, а при наличии дисплазии высокой степени – в 5-8%. Длительное применение ИПП у больных с ПБ позволяет снизить частоту развития дисплазии в течение 10 лет с 58 до 21%.

Поскольку при наличии дисплазии высокой степени на протяжении 5 лет аденокарцинома пищевода развивается у 25-40% пациентов, большое внимание уделяется разработке новых методов ведения таких больных. Среди них выделяют интенсивное эндоскопическое наблюдение, различные эндоскопические методы абляции, эндоскопическую резекцию или диссекцию слизистой оболочки и превентивную эзофагэктомию. По-прежнему в сравнительном аспекте изучается эффективность различных методов абляции ПБ: нагревательных (лазерная, множественная диатермокоагуляция, аргоноплазменная коагуляция, радиочастотная абляция), замораживающих (жидкий азот или углекислый газ) и химических (фотодинамическая терапия). Среди этих методик лучшие результаты демонстрирует радиочастотная абляция, позволяющая полностью устранить дисплазию высокой степени у 81% больных, низкой степени – у 91% пациентов.

### Кислотоснижающая терапия: вопросы безопасности

В настоящее время особую актуальность приобретают вопросы нерационального применения ИПП и потенциальной зависимости от них. Накопленный клинический опыт использования ИПП показал, что широкое, а подчас и необоснованное их применение может приводить к развитию неблагоприятных явлений.

Полученные эпидемиологические данные подтверждают избыточное употребление ИПП. Согласно данным крупного популяционного исследования, проведенного в Нидерландах, примерно 25% пациентов, не имеющих показаний для поддерживающей терапии ИПП, принимают их в течение более чем 6 мес. Некоторые авторы заявляют, что необоснованное применение этих препаратов может приводить к появлению расстройств, которые сами ИПП призваны лечить. Ученые подчеркивают, что больные, у которых на фоне приема ИПП исчезают предшествующие кислото-зависимые симптомы,



продолжают прием этих препаратов, несмотря на отсутствие показаний для продолжения такой терапии. Необоснованный первичный прием ИПП вследствие «рикошетной гастриндуцированной гиперсекреции» провоцирует повторное появление кислотозависимых симптомов, заставляя пациентов, у которых ранее показаний к применению ИПП не было, продолжать прием препаратов для лечения вновь появившихся симптомов, что приводит к зависимости от ИПП.

Говоря о безопасности ИПП, следует отметить, что большое внимание в прошлом году уделялось вопросам сочетанного применения ИПП и клопидогреля, поскольку в нескольких исследованиях сообщалось о повышении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности среди пациентов с ишемической болезнью сердца, одновременно принимающих клопидогрель и ИПП. Как известно, клопидогрель назначается после острого инфаркта миокарда или установки коронарного стента, при этом часто для профилактики гастроинтестинального кровотечения назначаются и ИПП. Однако некоторые препараты этой группы (в частности, омепразол и лансопразол) ингибируют цитохромный изофермент P450 2C19, который участвует в биоактивации клопидогреля, в связи с чем могут потенциально снижать его эффективность. Тем не менее последние исследования показали, что пантопразол и эзомепразол не ассоциируются с ухудшением терапевтического ответа на клопидогрель.

В настоящее время под эгидой FDA проводится исследование по установлению взаимосвязи между определенными генетическими факторами и приемом некоторых лекарств, включая ИПП, и эффективностью клопидогреля. До получения окончательных результатов исследования клиницистам рекомендуется переоценивать необходимость назначения или продолжения терапии ИПП (особенно безрецептурного омепразола) у пациентов, получающих клопидогрель.

Тем не менее Американская коллегия кардиологов, Американская ассоциация сердца и Американская коллегия гастроэнтерологов опубликовали объединенную резолюцию о том, что, поскольку межлекарственные взаимодействия между ИПП и клопидогрелем не изучены на большом числе пациентов, пока нет окончательных доказательств того, что применение ИПП снижает способность клопидогреля предупреждать коронарные синдромы; поэтому пациенты, получающие эти препараты, не должны менять свои медикаментозные режимы до тех пор, пока этого не порекомендует их лечащий врач.

Последние исследования в области безопасности ИПП показали, что длительный прием этих средств повышает риск перелома бедра (примерно в 1,4-1,5 раза; при применении высоких доз — в 2,6 раза), а также риск инфицирования *Clostridium difficile* (примерно в 2 раза), *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* и *Escherichia coli* (примерно в 3,3 раза), развития негоспитальных и госпитальных пневмоний (в 1,3 раза).

#### Пути оптимизации антисекреторной терапии и новые кислотоснижающие средства

Несмотря на высокую эффективность ИПП в подавлении кислотной секреции при ГЭРБ, эти препараты имеют определенные недостатки. Для достижения максимального эффекта ИПП необходимо принимать за 30 мин до еды, поскольку количество  $H^+/K^+$ -АТФаз (протонных помп) максимально после продолжительного голодания. Кроме того, период полужизни у некоторых ИПП короткий и составляет всего около 1-2 ч, поэтому при приеме препарата 1 р/сут к концу междозового интервала в крови циркулирует только незначительное количество действующего вещества.

Для преодоления этих ограничений предлагаются различные стратегии. Прием ИПП 2 р/сут увеличивает площадь под кривой «концентрация—время» в плазме и продолжительность кислотосупрессивного эффекта. Применение изомеров существующих ИПП позволяет улучшать фармакокинетику и клиническую эффективность препаратов, что уже показано на примере эзомепразола (левовращающего изомера омепразола), деклансопразола (правовращающего изомера рабепразола). Устранение кишечнорастворимой оболочки может ускорить высвобождение и всасывание ИПП. Так, омепразол с немедленным высвобождением (буферизированный бикарбонатом натрия, без кишечнорастворимой оболочки) способен быстро нейтрализовать кислоту и поддерживать желудочный pH >4 в течение >18 ч. Комбинация ИПП с другими кислотоснижающими агентами, такими как блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, также может повысить эффективность лечения. В настоящее время на всех стадиях разработки находятся около 40 новых кислотоснижающих соединений (большинство — во II фазе исследований).

**Важной стратегией повышения эффективности ИПП при ГЭРБ является создание новых форм с пролонгированным высвобождением ИПП, так как они будут полезны для потенциального подавления секреции кислоты в ночное время ввиду их контролируемого и длительного высвобождения.**

Так, разрабатываются новые пероральные формы доставки омепразола с контролируемым высвобождением, направленные на устранение ночного кислотного прорыва (НКП). Эта форма имеет потенциальные возможности при употреблении с вечерним приемом пищи, когда препарат находится в желудке в течение 4-6 ч, а затем высвобождается и доставляется его вторая доза, благодаря чему пик содержания действующего вещества в крови достигается в 2-3 часа ночи, когда обычно возникает НКП. Подобные стратегии использовались для разработки R-изомера лансопразола с модифицированным высвобождением — деклансопразола. Исследования по его фармакокинетике продемонстрировали, что временной профиль препарата характеризуется двумя различными пиками плазменной концентрации, возникающими через 1-2 и 4-5 ч после приема, а при 24-часовом интрагастральном pH-мониторинге было зафиксировано более длительное подавление секреции различными дозами препарата (60; 90 и 120 мг). Исследования показали, что дозировки деклансопразола 60 и 90 мг имели преимущество перед стандартной дозой лансопразола (30 мг) при заживлении эрозивных эзофагитов, а также по сравнению с плацебо в поддержании заживления эзофагитов и разрешения изжоги в течение 6-месячного периода. Кроме того, разработан рабепразол с замедленным высвобождением для лечения нарушений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, который проходит исследования II фазы.

Доступные в настоящее время ИПП назначаются перорально как гастропротекторные средства. Препараты с различными кишечнорастворимыми покрытиями (гранулированные, покрытые желатиновой капсулой таблетки или слоистые таблетки, содержащие в медиальном слое микрокапсулы с активным веществом, необходимые для защиты кислотонестойчивых ИПП от разрушения кислотой в желудке) характеризуются задержкой абсорбции действующего вещества, вследствие чего такие формы ИПП были признаны препаратами с отсроченным высвобождением (ОВ). Недавно одобренная FDA форма омепразола немедленного высвобождения (НВ) демонстрирует различную фармакокинетику

и фармакодинамику по сравнению со стандартными препаратами ОВ. Эти формы (доступные в виде саше, капсул или жевательных таблеток) содержат чистый порошок омепразола (40 или 20 мг в дозе) с 1680 мг натрия бикарбоната (содержащего 460 мг натрия). Антисекреторный эффект омепразола НВ проявляется быстрее, чем у классических ИПП ОВ. Однократный утренний прием этой лекарственной формы обеспечивает значительно более эффективный 24-часовой контроль pH по сравнению с лансопразолом и пантопразолом, тогда как прием перед сном — более эффективный контроль ночной секреции кислоты по сравнению с лансопразолом и эзомепразолом.

В последние годы синтезировано также несколько новых ИПП, большинство из которых еще проходят доклинические испытания. Илапразол является бензимидазоловым соединением, синтезированным в Южной Корее. Его антисекреторная активность в 2-3 раза превосходит таковую омепразола, а период полужизни в плазме в 2-3 раза продолжительнее. Несмотря на то что препарат уже поступил на рынок в Южной Корее, в США только завершились клинические испытания II фазы.

AGN 201904-Z является натриевой солью кислотостабильного предшественника омепразола. Амбулаторный 24-часовой внутрижелудочный pH-мониторинг у здоровых *N. pylori*-негативных мужчин-добровольцев, что AGN 201904-Z обеспечивает более быструю и выраженную кислотосупрессию по сравнению с эзомепразолом на 1-й и 5-й день. Данный препарат может быть полезен у пациентов с ночными симптомами и у больных, которым необходимо быстрое и полноценное подавление кислотности (лица с рефрактерной ГЭРБ, пищеводной симптоматикой и язвенными кровотечениями).

Тенатопразол (TU-199) в данный момент находится в процессе активной разработки. В отличие от остальных ИПП это вещество не является бензимидазоловым производным и состоит из одного имидазопиридинового кольца, соединенного с пиридиновым кольцом сульфидометил-цепью. В исследованиях фармакокинетики свойств тенатопразола был показан длительный период его полужизни в плазме ( $8,7 \pm 2,6$  ч при повторном назначении 40 мг). Исследования фармакодинамики продемонстрировали, что повышение внутрижелудочного pH при применении тенатопразола 40 мг/сут в течение 7 дней было более значимым ( $p < 0,05$ ), чем наблюдаемое при том же режиме приема эзомепразола: средний уровень pH составлял  $4,6 \pm 0,9$  и  $4,2 \pm 0,8$  соответственно.

Дальнейшие исследования подтвердили и дополнили предыдущие данные, продемонстрировав при использовании тенатопразола большую продолжительность подавления кислотопродукции. В метаанализе четырех фармакодинамических исследований было показано, что применение 60 мг S-тенатопразола натрия 1 р/сут является более эффективным, чем эзомепразола в стандартной дозе (40 мг 1 р/сут), и соответствуют эзомепразолу, принимаемому дважды в сутки. Эти данные подтверждают, что тенатопразол по сравнению с существующими ИПП имеет наиболее длительный период полужизни в плазме и наибольшую продолжительность антисекреторного действия.

Следующим поколением препаратов, угнетающих желудочную кислотность, наиболее вероятно станут  $K^+$ -конкурентные блокаторы кислоты (ККБК), имеющие структурное сходство с  $K^+$ -связывающей областью  $H^+/K^+$ -АТФазы. ККБК представляют собой гетерогенный класс препаратов, включающий четыре химических подкласса: имидазопиридины, пириимидины, имидазоафтиридины и хинолоны.

Сравнительно недавно опубликованы расширенные фармакологические исследования некоторых из этих веществ.

ККБК являются липофильными слабыми основаниями с высокими значениями  $pK_a$  и остаются стабильными при низком значении pH. Это сочетание свойств позволяет им концентрироваться в кислотном окружении. Например, концентрация ККБК с  $pK_a = 6,0$  теоретически будет в 100 тыс. раз выше в каналах париетальных клеток (при pH 1,0), чем в плазме (при pH 7,4). Концентрации ККБК в слизистой желудка представлены в исследованиях *in vitro* и *in vivo* с лансопразолом (AZD0865) и ревапразолом. При попадании в кислую среду ККБК немедленно протонируются, в такой форме связываются и ингибируют фермент. Это означает, что данные агенты будут приводить к более быстрому и выраженному подавлению кислотности и смогут повысить уровень pH в желудке более значимо, чем ИПП. Однако пока неизвестно, как скоро эти уникальные фармакодинамические свойства будут преобразованы в клинические преимущества. Несмотря на большое количество материалов, представленных на недавних гастроэнтерологических конференциях, и два завершённых клинических испытания применения препарата при ГЭРБ, изучение лансопразола было прервано. То же относится и к CS526. Тем не менее существует несколько последующих соединений сорапразана, одно из которых в настоящее время находится на стадии клинического исследования.

Что касается  $H_2$ -блокаторов, то, несмотря на их меньшую эффективность, они до сих пор применяются в лечении ГЭРБ. Так, установлено, что большинство пациентов с ГЭРБ отмечают улучшение ночных симптомов при использовании  $H_2$ -блокаторов перед сном (в дополнение к терапии ИПП). В связи с этим были разработаны фиксированные комбинации ИПП и  $H_2$ -блокатора в форме быстрорастворимых таблеток для перорального применения. В настоящее время в Европе проводятся клинические испытания II фазы по изучению этой лекарственной формы. Также была запатентована комбинация  $H_2$ -блокатора с новым ИПП тенатопразолом. В перекрестном клиническом исследовании была проверена гипотеза о том, что совместное назначение фамотицина (10 мг/сут) и омепразола (20 мг/сут) приводит к быстрому кислотосупрессивному действию без снижения эффективности ИПП. На 1-й день приема фамотидин и омепразол в комбинации улучшили продолжительность и время достижения внутрижелудочного pH >4 по сравнению с омепразолом.

В настоящее время значительное внимание уделяется антисекреторным соединениям — донаторам NO, которые также обладают защитной активностью по отношению к слизистой оболочке. Различные NO-высвобождающие агенты (нитроксидбутил, фуросан или нитрозотиоловые группы) присоединяются к традиционным антисекреторным препаратам, что приводит к изменению физико-химических свойств и NO-высвобождающей способности гибридных молекул. Как и для органических нитратов, для NO-ИПП необходима метаболическая деградация тканевыми ферментами (преимущественно эстеразами кишечной стенки и печени), но высвобождение NO при этом происходит значительно медленнее по сравнению с другими донаторами оксида азота. Так, обогащенный NO лансопразол (NMI-826) был значительно более эффективным, чем его исходная молекула, в заживлении кислотоиндуцированных язв желудка у крыс. В течение 7-дневного периода при применении NMI-826 отмечалось заживление язв желудка в 90% случаев по сравнению с 50% для исходной молекулы лансопразола. Подобные результаты были получены и с другими ИПП.

Продолжение следует.

