

Рациональный выбор ингибитора протонной помпы в практике гастроэнтеролога

По материалам V съезда Украинской гастроэнтерологической ассоциации (18-19 сентября, г. Киев)

В первый день работы съезда ведущие украинские ученые представили доклады, посвященные выбору антисекреторной терапии при распространенных заболеваниях – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хеликобактер-ассоциированном атрофическом гастрите, а также у пациентов с коморбидной патологией.



Директор Института гастроэнтерологии НАМН Украины (г. Днепрпетровск), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов остановился на современных критериях выбора терапии ГЭРБ.

Существующие подходы к лечению пациентов с ГЭРБ по возрастанию эффективности лектор ранжировал следующим образом: изменение образа жизни и диеты → антациды → прокинетики → блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов → ингибиторы протонной помпы (ИПП). Возможности каждой медикаментозной опции были рассмотрены более детально.

Антациды и альгинаты обычно используются для купирования симптомов «по требованию», их эффект развивается быстро, но действие непродолжительно. Злоупотребление антацидами может привести к диарее или запору, а у пациентов с почечной недостаточностью – к накоплению в организме магния и алюминия. Поэтому в последних консенсусах по лечению ГЭРБ антациды и альгинаты не включены в терапию 1-й и 2-й линии.

Блокаторы гистаминовых рецепторов исчерпали свой потенциал в лечении ГЭРБ. Есть сообщения о том, что их добавление на ночь к приему ИПП дополнительно блокирует ночную секрецию кислоты, однако доказательства преимуществ по сравнению с монотерапией ИПП спорные.

Прокинетики влияют на тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС), то есть на один из патогенетических аспектов ГЭРБ. Однако консенсус Американской коллегии гастроэнтерологов (AGA, 2013) говорит о том, что терапия прокинетики или баклофеном обоснована только у определенной части больных после дополнительного обследования, при подтверждении несостоятельности НПС и спонтанной релаксации кардиального отдела. Только в этом случае лечение прокинетики или спазмолитиком будет эффективным.

Первой линией терапии ГЭРБ остается контроль желудочной секреции путем назначения ИПП. Стандартный 8-недельный курс ИПП является терапией выбора при эрозивном эзофагите. Для максимального контроля кислотности ИПП следует принимать за 30-60 мин до еды. У пациентов с частичным ответом следует рассмотреть возможность удвоения дозы или коррекции времени приема.

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает широкий выбор ИПП. У каждого препарата есть отличительные свойства, что позволяет подбирать терапию индивидуально. Однако самым назначаемым ИПП в мире для лечения ГЭРБ является эзомепразол.

В рекомендациях AGA (2013) отмечено, что эзомепразол показал увеличение вероятности устранения симптомов ГЭРБ в течение 4 нед на 8% по сравнению с другими ИПП. Такие различия обусловлены преимуществами метаболизма при первом прохождении через печень и более высокой биодоступностью левовращающего изомера омепразола, которым является эзомепразол (Andersson T. et al., 2001).

Доза эзомепразола 40 мг обеспечивает поддержание внутрижелудочного pH > 4 в течение 17 ч, а на протяжении суток – медиану pH 4,9. Такой кислотосупрессивный эффект обуславливает полное купирование изжоги на 5-й день и заживление эрозивного эзофагита у 94,1% больных в течение 8 нед лечения (Kahrilas P.J. et al., 2000; Richter J.E. et al., 2001). В поддерживающей дозе 20 мг/сут в течение 6 мес эзомепразол предупреждал рецидивы рефлюкс-эзофагита у 93,2% пациентов (Johnson D.A. et al., 2001) В ряде исследований показана высокая эффективность эзомепразола у больных, которые плохо отвечали на предыдущую терапию ГЭРБ (Jones R. et al., 2008).

Кроме того, высокая эффективность эзомепразола доказана при других кислотозависимых заболеваниях: в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* (Hsu P.I. et al., 2005; Goldstein J.L. et al., 2005), у пациентов с НПВП-ассоциированными язвами желудка.

В Маастрихтском консенсусе IV (2012), который регламентирует современные подходы к ведению больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, указано, что применение в схемах антихеликобактерной терапии эзомепразола в дозе 40 мг повышает эффективность эрадикации на 8-12%.

В Украине компанией KRKA представлен препарат Эманера, биоэквивалентный оригинальному эзомепразолу, но производимый по собственной уникальной технологии KRKA (собственный синтез субстанции эзомепразола). Лекарственная форма препарата Эманера – таблетки с кислотоустойчивой оболочкой в капсулах – обеспечивают защиту действующего вещества от желудочного сока, высвобождение и всасывание препарата в тонкой кишке для повышения биодоступности и длительности действия. К преимуществам следует добавить также удобство приема: капсулу можно открыть, таблетки развести в воде и принять отдельно.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова Ирина Гордеевна Палий на клиническом примере обосновала возможность индивидуального подбора кислотоингибирующей терапии у пациентов с патологией ЖКТ.

Несмотря на многолетнюю историю изучения хронического гастрита (ХГ), при курации больных у врачей возникает множество вопросов, которые связаны с полиэтиологичностью заболевания, а также с разнообразием симптомов и разной степенью их выраженности. В странах постсоветского пространства и современной России ХГ принято считать клинико-морфологическим диагнозом, в то время как в западном мире доминирующей стало представление о ХГ только как о патоморфологическом диагнозе, который не имеет смысла без гистологической верификации. Сиднейская классификация ХГ (1990) и ее Хьюстонская модификация (1994) выделяют неатрофический поверхностный гастрит (хеликобактерный по этиологии), атрофический гастрит (как правило, также хеликобактерный) и особые формы ХГ (химический, лучевой и др.). Классификационная система OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), предложенная в 2005 г., дополнительно оценивает степень и стадию ХГ, а также его динамику и прогноз – от обратимого воспаления до выраженной атрофии, ассоциированной с повышенным риском рака желудка. Тем не менее перечисленные классификации не учитывают важные клинические характеристики ХГ – фазу заболевания (ремиссия, обострение), наличие осложнений и состояние кислотопродукции желудочной функции желудка.

В большинстве случаев встречается гастрит с повышением продукции соляной кислоты – гиперацидный. Исходя из этого ИПП в схемах лечения ХГ на сегодняшний день не имеют альтернативы. Совсем по-другому выглядит ситуация с анацидным гастритом, для которого характерна сниженная кислотность желудочного сока – pH 5-6, иногда даже 6,5-7. Подходы к коррекции гипо- и анацидных состояний остаются практически теми же, что и десятилетия назад. Это замещение соляной кислоты ее препаратами и назначение лекарственных средств и ферментных препаратов для стимулирования процессов пищеварения. Интересным клиническим случаем лектор проиллюстрировала ошибки, которые могут допускать врачи в лечении ХГ при недооценке кислотного фактора.

Клинический случай. Пациентка Р. 1952 г. р. обратилась к терапевту по месту жительства с жалобами на изжогу, выраженную отрыжку после еды, периодические боли в эпигастральной области режущего характера. Симптомы тревожили в течение последних 6 мес. Четырехмесячное самолечение антацидами и ранитидином приносило незначительное временное облегчение. После выполнения ФЭГДС было сделано заключение: аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), полипы желудка, эритематозная дуоденопатия.

Комментарий. Эритематозная дуоденопатия – эндоскопический симптом, видимые при ФЭГДС участки гиперемии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Эритематозная дуоденопатия может быть проявлением целого ряда заболеваний – дуоденита, язвенной болезни, желчного дуодено-гастрального рефлюкса при функциональных расстройствах желчевыводящих путей, желчнокаменной болезни, холецистите, а также острого панкреатита.

В настоящее время не существует единого представления об этиологии аксиальной грыжи ПОД. Неясно, что является первопричиной этой патологии: ГЭРБ, которая обуславливает грыжи, или грыжи, вызывающие клинику рефлюксной болезни.

Больной была проведена интрагастральная экспресс рН-метрия. Заключение: натощак базальная анацидность (pH 7,2-7,6); через 1,5 ч после еды – выраженная тотальная гипоацидность (pH 5,8-6,2). Исследование на инфицированность *H. pylori* не проводилось.

Пациентке были назначены коллоидный субцитрат висмута по 120 мг 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 20 дней и ферментная терапия таблетированным панкреатином в дозе 10 тыс. ЕД липазы 1 раз в день во время обеда в течение 10 дней. На фоне лечения больная ощутила кратковременное улучшение, но после 20 дней изжога и боль в эпигастрии возобновились. В связи с этим пациентка обратилась к семейному врачу, который назначил настойку чистотела, омепразол 20 мг 2 раза в день в течение 2 дней, затем по 20 мг 1 раз в день на протяжении 7 дней, метронидазол по 1 таблетке 3 раза в день в течение 7 дней, кларитромицин по 1 таблетке 3 раза в день 7 дней, панкреатин в дозе 10 тыс. ЕД липазы 3 раза в день 5 дней. После курса лечения изжога и боль продолжали беспокоить больную, и она обратилась на кафедру внутренней и семейной медицины ВНМУ им. Н.И. Пирогова.

При сборе анамнеза отягощающие факторы не выявлены, при объективном обследовании обращали на себя внимание ожирение, болезненность при пальпации и напряжение мышц живота под мечевидным отростком.

На УЗИ органов брюшной полости выявлены жировой гепатоз, застой желчи в желчном пузыре.

Учитывая жалобы пациентки на изжогу, отрыжку и боли в эпигастральной области, ей был выполнен трехчасовой многоканальный эзофагогастральный рН-мониторинг со стандартизованным завтраком. По результатам исследования диагностированы патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (11 кислых рефлюксов при норме до 7), патологическая ацидификация пищевода, умеренная субтотальная интрагастральная гиперацидность. То есть, результаты рН-мониторинга оказались прямо противоположными результатам предшествующего экспресс-измерения рН в желудке.

На основании результатов обследования больной был установлен диагноз «ГЭРБ, эндоскопически негативная».

Назначено лечение: пантопрозол (Нольпаза) 40 мг 1 раз в день за 40 мин до завтрака.

Комментарий. Из ИПП для данной пациентки был выбран именно пантопрозол в связи с особенностями метаболизма лекарств у больных с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. Пантопрозол в отличие от других ИПП характеризуется самым незначительным ингибированием ферментов системы цитохрома P450 печени, поэтому практически не взаимодействует с прочими широко назначаемыми в терапевтической практике лекарственными средствами.

При выборе препарата пантопрозола предпочтение было отдано Нольпазе (KRKA) в связи с особенностями технологии производства. Группа исследований KRKA получила серебряную награду торгово-промышленной палаты Dolenjska и Bela Krajina (Словения) за процедуру синтеза вещества, которое используется для получения активного пантопрозола. Инновационная процедура синтеза KRKA находится в процессе получения патента в Европейском бюро патентной защиты. Фармацевтическая композиция, которая содержит гранулированный пантопрозол, защищена патентом Украины на изобретение № 86541 от 27.04.2009 г. Нольпаза имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному пантопрозолу.

На фоне приема пантопрозола (Нольпаза) пациентка ощутила улучшение состояния, перестали тревожить изжога, эпигастральная боль и отрыжка после еды. Клинически значимое подавление кислотности желудочного сока было подтверждено результатами повторного рН-мониторинга.

Таким образом, современные методы оценки кислотообrazующей функции желудка и ее нарушений существенно расширяют возможности индивидуального подбора оптимальной медикаментозной терапии заболеваний верхних отделов ЖКТ. Мониторинг рН в пищеводе и желудке позволяет выявить гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, избежать случаев ложной диагностики и неэффективного лечения.

Продолжение на стр. 32.

Рациональный выбор ингибитора протонной помпы в практике гастроэнтеролога

По материалам V съезда Украинской гастроэнтерологической ассоциации (18-19 сентября, г. Киев)

Продолжение. Начало на стр. 31.



В рамках секции «Заболевания поджелудочной железы» президент Украинского клуба панкреатологов, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергриц обосновала выбор антисекреторной терапии у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП), ожирением и коморбидной ГЭРБ.

Коморбидность ожирения, ГЭРБ и ХП встречаются достаточно часто, что обусловлено наличием общих звеньев патогенеза. Антисекреторная терапия при сочетанной патологии является не только главным условием заживления эрозивного эзофагита, но и частью комплексного лечения обострений панкреатита.

Обострение панкреатита сопровождается феноменом «уклонения» панкреатических ферментов в кровь. При аутолизе функционирующих ацинусов железы ферменты из ацинарных клеток попадают в кровоток, наблюдается гиперферментемия и ферментурия. Такая ситуация требует временного подавления внешнесекреторной функции поджелудочной железы, создания функционального покоя органа для обеспечения оптимальных условий репарации повреждений. Исходя из современных представлений о механизмах регуляции панкреатической секреции важным условием обеспечения функционального покоя поджелудочной железы являются подавление желудочной секреции соляной кислоты и предупреждение закисления дуоденального содержимого путем назначения ИПП.

Ссылаясь на работы М. Lerch (2013) и С.М. Ткача (2009), Н.Б. Губергриц перечислила другие ситуации, когда целесообразно назначение ИПП у пациентов с ХП:

- при наличии сопутствующих кислотозависимых заболеваний (пептической язвы, ГЭРБ);
- для снижения риска развития НПВП-гастропатии при длительном приеме анальгетиков с целью купирования панкреатической боли;
- при недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии (итальянский и испанский консенсусы по диагностике и лечению ХП, австралийские рекомендации по лечению внешнесекреторной недостаточности ПЖ предусматривают назначение ИПП в двойных дозах при отсутствии контроля стеатореи на фоне приема панкреатических ферментов);
- для предупреждения инактивации в желудке и усиления действия ферментных препаратов (особенно безоболочечных), которые применяются в высоких дозах для купирования панкреатического болевого синдрома.

Среди ИПП докладчик отметила пантопразол (препарат Нольпаза) и перечислила его преимущества у пациентов с ХП и коморбидной ГЭРБ:

- биоэквивалентность оригинальному пантопразолу;
- рН-селективность (действует только на протонные помпы париетальных клеток желудочного эпителия);
- минимальная вероятность побочных эффектов;
- стабильная биодоступность;
- быстрое начало и длительность действия;
- уменьшение риска рецидивов ГЭРБ;
- наличие пероральной и парентеральной лекарственных форм, различных дозировок, что позволяет проводить ступенчатую терапию;
- оптимальное соотношение «стоимость/эффективность».

Н.Б. Губергриц представила результаты выполненного под ее руководством клинического исследования, в котором изучалась эффективность пантопразола (препарат Нольпаза) в сравнении с эквивалентными дозами омепразола у больных с обострением ХП и коморбидностью. Всего было обследовано 362 пациента с ХП давностью от 3 до 22 лет на фоне ожирения, из них у 154 (42,5%) также была диагностирована ГЭРБ. 80 больных с коморбидной патологией получали препарат Нольпаза сначала в виде внутривенных инфузий в дозе 40 мг 2 раза в сутки курсом 5-7 дней, затем перорально по 20-40 мг 2 раза в сутки еще 10-12 дней. Во второй группе (74 пациентов) применяли омепразол по аналогичной схеме.

В группе с использованием препарата Нольпаза у большей части больных отмечалось значительное уменьшение или полное исчезновение абдоминального болевого синдрома (55 и 33,8% соответственно) по сравнению с группой омепразола (47,3 и 18,9% соответственно) (рис. 1).

На фоне лечения отмечалось улучшение эндоскопической картины пищевода (в результате лечения препаратом Нольпаза заживления язв и эрозий достигнуто в 86,2%, а в группе сравнения – в 66,7%), функционального состояния поджелудочной железы (нормализация результатов фекального эластического теста достигнута при лечении препаратом Нольпаза в 1,39 раза чаще, чем в группе сравнения) и качества жизни больных, а также уменьшение сонографических изменений поджелудочной железы. После терапии

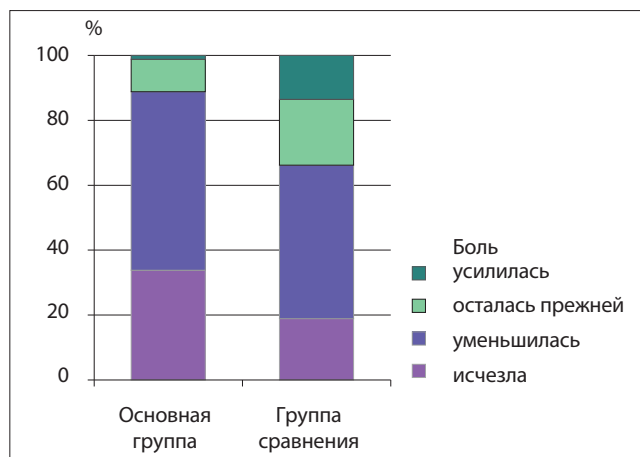


Рис. 2. Динамика выраженности абдоминальной боли у обследованных больных под влиянием двух вариантов лечения

у больных основной группы реже, чем в группе сравнения, встречались увеличение ПЖ, снижение экзогенности, неоднородность структуры, неровность контуров органа. Это свидетельствует об уменьшении отека, инфильтрации ПЖ и соответствует уменьшению «уклонения» ферментов в кровь и частоты верхнего обтурационного типа секреции ПЖ под влиянием основного варианта терапии.

По результатам исследования сделаны выводы:

- Нольпаза – эффективный препарат для создания функционального покоя ПЖ, уменьшения феномена уклонения панкреатических ферментов в кровь и купирования болевого синдрома при обострениях ХП у пациентов с коморбидной ГЭРБ и ожирением;

- Нольпаза эффективна в отношении заживления эрозий и язв пищевода при пептическом эзофагите у больных с сочетанными заболеваниями;

- включение в терапевтический комплекс препарата Нольпаза способствует улучшению качества жизни больных.

Лектор также обратила внимание слушателей на пантопразол (Нольпазу) как оптимальный ИПП для назначения пациентам с избыточной массой тела и инсулинорезистентностью. Больные с ожирением часто страдают неалкогольной жировой болезнью печени, при которой нарушается работа ферментных систем, ответственных за метаболизацию лекарств. Пантопразол является исключением среди ИПП, его метаболизм не требует участия ферментов системы печеночного цитохрома P450. Поэтому пантопразол демонстрирует постоянную биодоступность и незначительное влияние на метаболизм других лекарственных средств. При лечении пантопразолом врач может быть уверен в отсутствии уменьшения эффекта других препаратов.



Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Приднепровского научного центра НАН Украины и МОН Украины (г. Днепрпетровск) Максим Юрьевич Зак представил концепцию мониторинга пациентов с атрофическим гастритом.

С момента внедрения в практику классификации ХГ по системе OLGA клиницисты и патологи получили четкие патоморфологические критерии выраженности и стадийности атрофического гастрита. Вместе с тем существуют и объективные проблемы биопсийной диагностики. Поверхность всей слизистой оболочки желудка составляет 80 тыс. мм², а площадь одного биоптата – 2-3 мм². Поскольку атрофические изменения носят очаговый характер, даже несколько биоптатов не могут гарантировать обнаружение изменений. Кроме того, при контрольной ФЭГДС технически невозможно взять биоптат из одного и того же участка слизистой оболочки, чем затрудняется сопоставление результатов в динамике наблюдения. Поэтому в настоящее время активно развивается направление серологической диагностики атрофии, которая успешно дополняет патоморфологическое исследование и повышает эффективность диагностики предраковых состояний желудка.

В качестве маркеров атрофии в крови определяются пепсиноген I, который вырабатывается главными клетками тела желудка, и гастрин-17, продуцируемый клетками слизистой оболочки антрального отдела желудка.

Лектором были представлены результаты собственного исследования, в котором осуществлялся статистический корреляционный анализ для определения интервалов значений пепсиногена I и гастрин-17 в зависимости от стадии атрофии в антральном отделе и теле желудка. На основании результатов анализа разработаны критерии прогнозирования риска развития дистального рака желудка (рис. 2).

Доказано, что аденокарцинома желудка формируется в условиях резкого повышения клеточной пролиферации на фоне сниженной активности апоптоза. Исследование

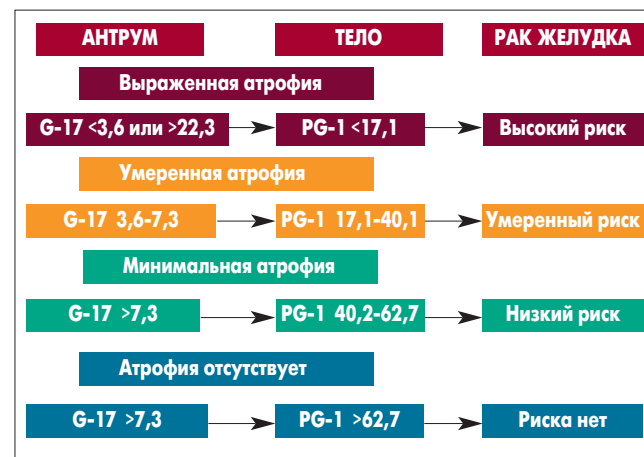


Рис. 2. Критерии прогнозирования риска развития дистального рака желудка по серологическим маркерам

показателей клеточного обновления в очагах метаплазии/дисплазии позволяет прогнозировать риск развития неоплазии и оценивать эффективность терапии. Для этого вычисляются индексы пролиферации (ИП) и апоптоза (ИА), а также коэффициент соотношения ИП/ИА.

На основании результатов биопсии и серологической диагностики предложен алгоритм наблюдения пациентов с атрофическим гастритом. При атрофии I-II ст. по системе OLGA без метаплазии и/или при умеренном риске по серологическим маркерам показано 1 раз в год проводить контрольные эндоскопии с биопсией и морфологическим исследованием.

При III-IV ст. атрофии без метаплазии и/или высоком риске по серологическим маркерам следует 1 раз в год кроме эндоскопии с биопсией определять уровни гастрин-17 и пепсиногена I (как дополнительные маркеры эффективности лечения).

При III-IV ст. атрофии с выраженной метаплазией или дисплазией желудочного эпителия контроль следует проводить каждые 6 мес, кроме эндоскопии и биопсии определять коэффициент соотношения ИП/ИА. При отсутствии положительной динамики со стороны морфологических и иммуногистохимических показателей на фоне адекватной терапии следует рекомендовать консультацию хирурга-онколога.

Эрадикация хеликобактерной инфекции остается главным направлением терапии пациентов с атрофическим гастритом. А базисным препаратом в схемах эрадикационной терапии является ИПП. Существует ложное убеждение, что при атрофии слизистой оболочки желудка нет необходимости в антисекреторной терапии, поскольку секреция и так снижена. Но на самом деле это не соответствует действительности. ИПП являются необходимым компонентом антихеликобактерной терапии у пациентов с атрофическим гастритом по ряду причин:

- они действуют синергично с кларитромицином на уровне изоферментов цитохрома P450;
- значительно повышают стабильность антибиотиков в желудке;
- уменьшают вязкость желудочной слизи;
- ингибируют бактериальный фермент уреазу *H. pylori* (in vitro);
- подавляют размножение *H. pylori* (in vitro).

Для эффективной эрадикации гастральная pH >5 должна поддерживаться более 75% времени суток (Sachs G. et al., 2000). Мониторинг кислотности у 128 пациентов с I-II ст. атрофии показал, что pH >4 сохраняется в течение 9,1±1,2% суток, а у 112 больных с более выраженной атрофией (III-IV ст.) – 17,3±1,6% времени. То есть, снижение кислотности необходимо даже у пациентов с выраженной атрофией.

Известно, что эффективность разных ИПП в схемах антихеликобактерной терапии неодинакова. И.В. Маев и соавт. (2007) при сравнении эффективности стандартной 7-дневной схемы эрадикации на основе пантопразола или омепразола в комбинации с кларитромицином и амоксициллином установили, что схема с пантопразолом обеспечивала эрадикацию у 82,9% больных, а с омепразолом – у 67,1%.

В исследовании, которое проводили М.Ю. Зак и соавт., схема с пантопразолом (Нольпаза), кларитромицином и амоксициллином в течение 10 дней обеспечивала эрадикацию у 94,7% пациентов по сравнению с 78,1% по результатам лечения без ИПП (субитрат висмута + кларитромицин + амоксициллин).

Лектором также было отмечено, что Нольпаза была выбрана как препарат с доказанной биоэквивалентностью оригинальному пантопразолу, в том числе проводилось исследование биоэквивалентности при приеме препарата после еды (с учетом возможных нарушений комплаенса).

Таким образом, результаты клинических исследований обосновывают целесообразность кислотоингибирующей терапии пантопразолом в схемах эрадикации *H. pylori* у пациентов с атрофическим гастритом.

Подготовил Дмитрий Молчанов

3