

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И РИСК КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Бордин Д. С., Машарова А. А., Лазебник Л. Б.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) широко применяются для лечения кислотозависимых заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). С момента внедрения ИПП в клиническую практику в конце 1980-х их потребление в мире ежегодно возрастает. Так, популяционное исследование, проведенное в Великобритании, показало, что потребление ИПП с 1991 по 1995 год возросло десятикратно [1]. Помимо увеличения потребления, возрастает и количество больных, которые нуждаются в длительном приеме ИПП. Несмотря на то что использование ИПП считается безопасным и допускается их длительное назначение, сохраняется определенное беспокойство и существенного внимания требует проблема безопасности такой терапии.

Одним из наиболее частых показаний к длительной терапии ИПП является ГЭРБ. Последними международными рекомендациями (Монреальский консенсус, 2006) ГЭРБ трактуется достаточно широко, в качестве болезни предложено рассматривать состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. Наиболее характерными симптомами заболевания являются изжога и регургитация (кислая отрыжка, срыгивание), а наиболее распространенным осложнением — рефлюкс-эзофагит [2]. Распространенность ГЭРБ значительна и в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 10–20% [3]. Подобная распространенность ГЭРБ в России продемонстрирована исследованием МЭГРЕ (2006–2007) — 13,3%.

Основными целями терапии ГЭРБ является купирование симптомов, улучшение самочувствия (качества жизни), лечение и предотвращение осложнений, прежде всего рефлюкс-эзофагита. В качестве альтернативных рассматриваются две стратегии медикаментозного лечения больных ГЭРБ: «поэтапно возрастающая» (step-up treatment) и «поэтапно снижающаяся» терапия (step-down treatment). Большинство экспертов в настоящее время рекомендуют

«поэтапно снижающуюся» стратегию, изначально предусматривающую терапию ИПП с последующим, после достижения клинического и эндоскопического эффекта, постепенным переходом на прием поддерживающих доз ИПП либо терапию по требованию. Такая тактика обосновывается результатами метаанализов работ, посвященных сравнительной оценке эффективности использования блокаторов желудочной секреции, в которых было показано, что частота заживления эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 12 недель лечения при применении ИПП превышает 80%, а при использовании блокаторов H_2 -рецепторов гистамина не достигает 50% [4]. В свою очередь эти данные объясняет правило Белла, согласно которому эрозии пищевода заживают в 80–90% случаев при поддержании уровня pH пищевода выше 4 не менее 16–22 часов в сутки [5]. Такой уровень подавления кислотопродукции желудка достигается лишь при использовании ИПП, в связи с чем они признаны наиболее эффективными препаратами в лечении ГЭРБ [6]. Продолжительность такой терапии определяется формой заболевания, даже при неосложненной (эндоскопически негативной) ГЭРБ она должна быть не менее 4–8 недель, а при эрозивно-язвенной форме и пищеводе Барретта больные нередко вынуждены принимать ИПП годами.

Известно, что подавление кислотопродукции желудка сопровождается гипергастринемией, наиболее выраженной при приеме ИПП. Это объясняется механизмом регуляции секреции соляной кислоты. Пептидный гормон гастрин образуется в G-клетках антрального отдела желудка. В ответ на снижение уровня кислотности он по механизму обратной связи стимулирует выделение энтерохроматофинными клетками гистамина, который в свою очередь повышает кислотопродукцию путем стимуляции гистаминовых рецепторов париетальных клеток [7]. Степень гипергастринемии весьма вариабельна, но может быть и значительно выраженной. Поэтому двух — шестикратное повышение уровня сывороточного гастрина считается довольно обычным явлением среди больных, получающих

длительную терапию ИПП [8, 9]. При этом практически у трети больных (20–30%) этот показатель может превышать 6 норм [10].

Гастрин обладает трофическим эффектом, он стимулирует рост клеток разного типа эпителия, включая эпителий желудка, поджелудочной железы, толстой кишки [11–13]. С биологической точки зрения вполне можно допустить, что трофические эффекты гастрина способны повышать вероятность единичных мутаций нормальных клеток и/или увеличивать пролиферацию и развитие новообразования.

In vitro было показано, что высокий уровень гастрина ассоциирован с ростом и пролиферацией культуры клеток рака толстой кишки [14, 15]. Подобные данные были получены в исследованиях на экспериментальных животных моделях, которые демонстрируют, что гастрин и/или его предшественники могут играть важную роль в развитии колоректального рака [16–18]. Так, на модели трансгенных мышей индуцированная олепразолом гипергастринемия привела к достоверному увеличению степени пролиферации колоректальной аденомы и достоверному снижению выживания [19]. Напротив, антагонисты гастрина (например, антигастроинная антисыворотка) тормозят рост рака толстой кишки как *in vitro*, так и на животных моделях [20, 21].

Исследования, проведенные у людей, более противоречивы. В нескольких из них было продемонстрировано повышение уровня гастрина среди больных с колоректальным раком или аденомой [22, 23], другие не выявили такой связи [24–26]. Опубликованное в 1998 г. популяционное исследование, в котором использовалась хранящаяся замороженной сыворотка крови, продемонстрировало наличие сильной положительной связи между гипергастринемией ($> 90 \text{ ng/mL}$) и риском колоректального рака [27]. Кроме того, заболевания, сопровождаемые гипергастринемией, такие как пернициозная анемия и синдром Золлингера — Эллисона, сопровождаются усилением пролиферационной активности колоректального эпителия [28]. Однако эти изменения не приводят к клинически значимому увеличению риска колоректального рака у больных синдромом Золлингера — Эллисона [29]. Вместе с тем у больных пернициозной анемией показана возможность увеличения риска колоректального рака в течение пяти лет после установления диагноза [30].

В целом приведенные данные, несмотря на определенную противоречивость, допускают возможность стимуляции гастринном пролиферации колоректального эпителия и развития рака. Поскольку прием ИПП, как показано выше, нередко существенно увеличивает уровень гастрина, а количество больных, которым показана длительная терапия этими препаратами, значительна, игнорировать такого рода опасения стало невозможно. В связи с этим возникла необходимость в доказательствах

безопасности приема ИПП. В 2007 году были опубликованы результаты двух популяционных исследований, проверявших гипотезу о возможной связи долгосрочной терапии ИПП и риска колоректального рака [31, 32]. Первое из них, проведенное в Великобритании, когортное популяционное исследование случай-контроль, включало больных старше 50 лет из электронной базы данных общей практики (1987–2002 г.г.), в которой репрезентативно представлена вся британская популяция. Одним из критериев включения в исследование было отсутствие у пациента в течение предварительного пятилетнего наблюдения колоректального рака. Проведен анализ больных, у которых в период наблюдения был выявлен колоректальный рак (4432 случая). Контролем служили пациенты с соответствовавшими факторами риска развития колоректального рака (44 292 больных). Изучалась связь длительного (более пяти лет) приема любого ИПП (в зависимости от срока приема и дозы препарата) и выявления колоректального рака. Установленная вероятность успешного исхода приема ИПП более пяти лет была 1,1 (95%-ный доверительный интервал, 0,7–1,9). Среди употреблявших высокие дозы ИПП (превышавшие более чем в 1,5 раза стандартные суточные дозы) наблюдалась статистически недостоверная тенденция к увеличению риска с увеличением длительности приема препарата ($p = 0,2$). У больных с пернициозной анемией также не было выявлено увеличения риска колоректального рака (установленная вероятность успешного исхода 0,9; ДИ 95%, 0,6–1,3). На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что длительная терапия стандартными дозами ИПП не приводит к достоверному увеличению риска развития колоректального рака.

Второе популяционное исследование было проведено в Северной Ютландии (Дания). По данным Регионального госпитального регистра были выявлены случаи колоректального рака в период 1989–2005 гг. С использованием выборок с учетом факторов риска (*risk set sampling*) была отобрана контрольная группа из Датской гражданской регистрационной системы, сопоставимая по возрасту и полу. Факт использования ИПП устанавливали по данным рецептурной базы данных Северной Ютландии. Полученная информация была обработана статистическими методами. Всего в исследование было включено 5589 случаев колоректального рака, в группу контроля вошли 55 890 больных. При сравнении постоянно употреблявших и никогда или редко (≤ 30 таблеток в период наблюдения) принимавших ИПП не было выявлено доказательств увеличения риска (установленная вероятность

успешного исхода 1,11; ДИ 95%, 0,97–1,27). При сравнении наиболее часто принимавших ИПП (чаще чем через день) с никогда или редко принимавшими также не было выявлено увеличения риска развития рака, как в случае короткого (установленная вероятность успешного исхода 1,07; ДИ 95%, 0,86–1,34), так и длительного (> 7 лет) приема ИПП (установленная вероятность успешного исхода 1,09; ДИ 95%, 0,58–2,06).

Таким образом, в ходе двух крупных популяционных исследований была проверена гипотеза

о возможной связи приема ИПП и развития колоректального рака. Несмотря на то что гастрин и его предшественники могут быть важными патогенетическими факторами колоректального рака, гипергастринемия при приеме ИПП не приводит к клинически значимому увеличению риска рака толстой кишки. Было показано, что прием ИПП, как кратковременный, так и длительный, даже в случае употребления высоких доз безопасен и не ассоциирован с увеличением риска развития рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bashford, J. N.* Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database//J. N. Bashford, J. Norwood, S. R. Chapman//Br. Med. J. — 1998. — Vol. 317. — P. 452–456.
2. *Vakil, N.* The Montreal Definition and Classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus//N. Vakil, S. V. van Zanden, P. Kahrilas et al.//Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
3. *Dent, J.* Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review//J. Dent, H. B. El-Serag, M. A. Wallander et al.//Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.
4. *Holtmann, G.* The clinical usefulness of PPIs: Are they all the same? (Yes) In: «PPIs: Are they all the same? — The Ultimate Debate»/G. Holtmann. — 10 UEGW, Abstract Book. — Geneva, 2002. — P. 10–11.
5. *Bell, N. J. V.* Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease//N. J. V. Bell, D. Burget, C. W. Howden et al.//Digestion. — 1992. — Vol. 51 (Suppl. 1). — P. 59–67.
6. *Moss, S. F.* GERD 2003 — a consensus on the way ahead//S. F. Moss, D. Armstrong, R. Arnold et al.//Digestion. — 2003. — Vol. 67, №3. — P. 111–117.
7. *Wolfe, M. M.* The physiology of gastric acid secretion//M. M. Wolfe, A. H. Soll//N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 1707–1715.
8. *Koop, H.* Serum gastrin levels during long-term omeprazole treatment//H. Koop, M. Klein, R. Arnold//Aliment Pharmacol. Ther. — 1990. — Vol. 4. — P. 131–138.
9. *Jansen, J. B.* Effect of long-term treatment with omeprazole on serum gastrin and serum group A and C pepsinogens in patients with reflux esophagitis//J. B. Jansen, E. C. Klinkenberg-Knol, S. G. Meuwissen et al.//Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99. — P. 621–628.
10. *Lamberts, R.* Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis//R. Lamberts, W. Creutzfeldt, H. G. Struber et al.//Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104. — P. 1356–1370.
11. *Guo, Y. S.* Role of gastrointestinal hormones in pancreatic cancer//Y. S. Guo, C. M. Townsend Jr.//J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. — 2000. — Vol. 7. — P. 276–285.
12. *McWilliams, D. F.* Coexpression of gastrin and gastrin receptors (CCK-B and delta CCK-B) in gastrointestinal tumour cell lines//D. F. McWilliams, S. A. Watson, D. M. Crosby et al.//Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 795–798.
13. *Miyake, A.* Characterization of cloned human cholecystokinin-B receptor as a gastrin receptor//A. Miyake, S. Mochizuki, H. Kawashima//Biochem. Pharmacol. — 1994. — Vol. 47. — P. 1339–1343.
14. *Watson, S. A.* The in vitro growth response of primary human colorectal and gastric cancer cells to gastrin//S. A. Watson, L. G. Durrant, J. D. Crosbie et al.//Int. J. Cancer. — 1989. — Vol. 43. — P. 692–696.
15. *Smith, J. P.* Effects of gastrin, proglumide, and somatostatin on growth of human colon cancer//J. P. Smith, T. E. Solomon//Gastroenterology. — 1988. — Vol. 95. — P. 1541–1548.
16. *Koh, T. J.* Gastrin deficiency results in altered gastric differentiation and decreased colonic proliferation in mice//T. J. Koh, J. R. Goldenring, S. Ito et al.//Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113. — P. 1015–1025.
17. *Singh, P.* Incomplete processing of progastrin expressed by human colon cancer cells: role of noncarboxyamidated gastrins//P. Singh, Z. Xu, B. Dai et al.//Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 266. — G459–468.
18. *Klingensmith, M. E.* Gastrin-mediated effects of omeprazole on rat colon mucosa//M. E. Klingensmith, L. J. Neville, E. Delpire et al.//Surgery. — 1999. — Vol. 125. — P. 272–278.
19. *Watson, S. A.* Hypergastrinemia promotes adenoma progression in the APC± mouse model of familial adenomatous polyposis//S. A. Watson, A. M. Smith//Cancer Res. — 2001. — Vol. 61. — P. 625–631.
20. *Watson, S. A.* Anti-gastrin antibodies raised by gastrin immune inhibit growth of the human colorectal tumour AP5//S. A. Watson, D. Michaeli, S. Grimes et al.//Int. J. Cancer. — 1995. — Vol. 61. — P. 233–240.
21. *Beauchamp, R. D.* Proglumide, a gastrin receptor antagonist, inhibits growth of colon cancer and enhances survival in mice//R. D. Beauchamp, C. M. Townsend Jr., P. Singh et al.//Ann. Surg. — 1985. — Vol. 202. — P. 303–309.
22. *Smith, J. P.* Elevated gastrin levels in patients with colon cancer or adenomatous polyps//J. P. Smith, J. G. Wood, T. E. Solomon//Dig. Dis. Sci. — 1989. — Vol. 34. — P. 171–174.
23. *Seitz, J. F.* Elevated serum gastrin levels in patients with colorectal neoplasia//J. F. Seitz, M. Giovannini, J. Gouvernet et al.//J. Clin. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 13. — P. 541–545.
24. *Suzuki, H.* Serum levels of gastrin in patients with colorectal neoplasia//H. Suzuki, K. Matsumoto, H. Terashima//Dis. Colon. Rectum. — 1988. — Vol. 31. — P. 716–717.
25. *Yapp, R.* Gastrin and colorectal cancer. Evidence against an association//R. Yapp, I. M. Modlin, R. R. Kumar et al.//Dig. Dis. Sci. — 1992. — Vol. 37. — P. 481–484.
26. *Kikendall, J. W.* Serum gastrin is not higher in subjects with colonic neoplasia//J. W. Kikendall, A. R. Glass, L. H. Sobin et al.//Am. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 87. — P. 1394–1397.
27. *Thorburn, C. M.* Gastrin and colorectal cancer: a prospective study//C. M. Thorburn, G. D. Friedman, C. J. Dickinson et al.//Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 275–280.
28. *Renga, M.* Rectal cell proliferation and colon cancer risk in patients with hypergastrinemia//M. Renga, G. Brandi, G. Paganelli et al.//Gut. — 1997. — Vol. 41. — P. 330–332.
29. *Orbuch, M.* Prolonged hypergastrinemia does not increase the frequency of colonic neoplasia in patients with Zollinger-Ellison syndrome//M. Orbuch, D. J. Venzon, I. A. Lubensky et al.//Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41. — P. 604–613.
30. *Talley, N. J.* Risk for colorectal adenocarcinoma in pernicious anemia. A population-based cohort study//N. J. Talley, C. G. Chute, D. E. Larson et al.//Ann Intern Med. — 1989. — Vol. 111. — P. 738–742.
31. *Yang, Y.-X.* Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer//Y.-X. Yang, S. Hennessy, K. Probert et al.//Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 748–754.
32. *Robertson, D. J.* Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: A population-based, case — control study//D. J. Robertson, H. Larsson, S. Friis et al.//Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 755–760.