

С.И.ПИМАНОВ, д.м.н., профессор, **Е.В.МАКАРЕНКО**, д.м.н., доцент, **Е.А.РУСЕЛИК**, магистрант, ВГМУ, Витебск, Республика Беларусь

ФАРМАКОТЕРАПИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

ПРОВЕРЕННЫЕ ИСТИНЫ И НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Несмотря на то что основные принципы лечения кислотозависимых заболеваний были сформулированы около 15 лет назад при появлении в клинической практике ингибиторов протонной помпы (ИПП), продолжают разрабатываться новые международные согласительные документы, уточняющие оптимальное применение ИПП и нацеленные на достижение максимально эффективного лечения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Анализ новых рекомендаций и устоявшихся правил лечения кислотозависимых заболеваний явился предметом обсуждения в данной статье. Общим принципом медикаментозного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является назначение ИПП в дозировках, позволяющих устранить рефлюксную симптоматику с последующим снижением дозы до минимальной поддерживающей. Репарация гастродуоденальных язв достигается назначением стандартной дозировки ИПП на протяжении 4—8 недель. Эрадикационное лечение инфекции Helicobacter pylori должно осуществляться по положениям Маастрихт-4/Флорентийского консенсуса. Среди пациентов, использующих нестероидные противовоспалительные средства или аспирин и имеющих факторы риска, требуется постоянный профилактический прием ИПП. В случае необходимости сочетанного приема клопидогрела и ИПП препаратом выбора является пантопразол.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, Helicobacter pylori, ингибиторы протонной помпы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочная язва, дуоденальная язва, нестероидные противовоспалительные средства, антиагреганты

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К кислотозависимым заболеваниям относят прежде всего гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и гастродуоденальные язвы (ГДЯ) различной этиологии [1]. Учитывая тесные патофизиологические связи с желудочной секрецией, такую патологию, как функциональная диспепсия и хронический гастрит, ассоциированный с Helicobacter pylori (H. pylori), также обычно включают в группу кислотозависимых заболеваний. Как следует из самого названия группы заболеваний, ключевое значение в их возникновении имеет

избыточная кислотопродукция желудка. Таким образом, основной целью лечения становится уменьшение желудочной кислотопродукции.

Успехи гастроэнтерологии в последние годы позволили определить основные цели терапии, снижающей кислотосекреторную функцию желудка: достижение внутрижелудочной рН ≥ 3 для лечения ГДЯ; рН ≥ 4 для лечения ГЭРБ и стресс-индуцированных язв; рН ≥ 5 для эрадикации инфекции *H. pylori*; рН = 6 для консервативной терапии кровоточащих язв.

В настоящее время гастроэнтерологи имеют в своем распоряжении мощные антисекреторные лекарственные средства — ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые позволяют в несколько раз уменьшить желудочную кислотопродукцию, а также резко снизить пептическую активность желудочного сока. К этой группе препаратов относятся омепразол (20 мг), лансопразол (30 мг), пантопразол (40 мг), рабепразол (20 мг) и эзомепразол (20 и 40 мг). Указанная дозировка считается стандартной.



Вышеперечисленные ИПП отличаются по фармакокинетическим характеристикам, но схожи по фармакодинамическим эффектам.

Существующая во всем мире ситуация с предпочтением ИПП другим антисекреторным препаратам становится понятной, если учесть, что фермент Н+-К+-АТФаза, или протонная помпа, является конечным звеном кислотопродукции, точнее, поставки ионов Н+ париетальной клеткой в просвет желудка. Все ИПП представляют собой пролекарства, которые превращаются в активный сульфенамид в печени. При необратимом блокировании Н+-К+-АТФазы этим сульфенамидом многочисленные стимуляторы кислотопродукции не в состоянии оказать эффективное воздействие на париетальную клетку. В отличие от других ИПП в процессе связывания с протонной помпой пантопразол образует ковалентную связь с дополнительным цистеиновым остатком, в результате чего желудочная секреция после прекращения приема пантопразола восстанавливается дольше других ИПП.

Основные принципы лечения кислотозависимых заболеваний были сформулированы более 15 лет назад при появлении в клинической практике ИПП. Вместе с тем в последние годы появились сообщения об особенностях действия ИПП в различных клинических ситуациях, например при сопутствующем приеме клопидогрела. Разрабатываются новые международные согласительные документы, уточняющие оптимальное применение ИПП и нацеленные на достижение максимально эффективного лечения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Анализ новых рекомендаций и устоявшихся правил лечения кислотозависимых заболеваний явился предметом обсуждения в данной статье.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Специалисты в США и Западной Европе считают, что в гастроэнтерологии XX столетие было «веком язвы», а XXI — стало «веком ГЭРБ». Это связано со снижением заболеваемости и уменьшением числа осложнений гастродуоденальных язв и рака желудка при росте заболеваемости ГЭРБ и раком

пищевода в развитых западных странах. Такая же тенденция наблюдается и в России.

ИПП являются базисными препаратами при лечении ГЭРБ. В конце прошлого десятилетия было принято несколько международных консенсусов по ведению пациентов с ГЭРБ. Общим принципом медикаментозного лечения является назначение ИПП в дозировках, позволяющих устранить рефлюксную симптоматику с последующим снижением дозы до минимальной поддерживающей.

Новый алгоритм лечения ГЭРБ, предложенный ведущим европейским гастроэнтерологом G.N.Туt-gat и соавт. [2], при эпизодических симптомах ГЭРБ (реже 2 раз в неделю) предполагает применение пациентом самостоятельно антацидов-альгинатов, малых доз ИПП, $\rm H_2$ -блокаторов. Малые дозы ИПП — это половина стандартной дозы, которая обычно отпускается безрецептурно. Для пантопразола — это 20 мг (Контролок).

При эрозивном эзофагите целесообразно в начале лечения назначить ИПП в двойной дозе на 4 недели, затем рекомендовать прием препарата в стандартной дозе еще в течение 4—8 недель и только потом перейти на поддерживающую терапию.

В случае «ночных прорывов», т.е. при появлении симптоматики ГЭРБ в ночное время, дозу ИПП увеличивают (прием лекарства осуществляют дважды в день) или переходят на другой препарат, менее зависящий от генетического полиморфизма изоформ фермента СҮР2С19. Пантопразол в дозе 40 мг (Контролок) обеспечивает достаточный контроль симптомов ночного рефлюкса и в этом отношении сопоставим с эзомепразолом (W.C.Orr, 2005).

При наличии инфекции *H. pylori* многолетнее применение ИПП требует проведения эрадикационной терапии для исключения риска прогрессирования хронического гастрита с развитием атрофии слизистой оболочки желудка.

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ

Терапия пациентов, страдающих язвенной болезнью, остается в России одной из ведущих проблем гастроэнтерологии. В начале XX в. Karl Schwarz сформулировал известный афоризм: «Нет кислоты



— нет язвы», подчеркивая ведущее значение повышенной желудочной кислотопродукции в ульцерогенезе [1]. Если целью лечения является репарация гастродуоденальной язвы, антисекреторный препарат должен являться базисным независимо от этиологии язвы. На сегодняшний день этиологическая классификация гастродуоденальных язв достаточно простая (табл. 1) и предполагает, что абсолютное большинство язв возникает из-за присутствия в желудке пациента микроорганизма H. pylori или является следствием приема пациентом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или аспирина [3, 4].

Таблица 1. Классификация гастродуоденальных язв по этиологическому признаку [4, 5]

№ п/п	Этиологическая характеристика
1	H. pylori-ассоциированные
2	Аспирин/НПВС-ассоциированные
3	Другие ульцерогенные препараты (например, бисфосфонаты, препараты железа и др.)
4	Злокачественная опухоль (рак желудка, редко — лимфома и др.)
5	Тяжелые системные заболевания (стресс, облучение, ожоги)
6	Гастринома (синдром Zollinger — Ellison)
7	H. heilmannii
8	Другие инфекции (цитомегаловирус при иммунодефиците)
9	Болезнь Крона
10	Язва Cameron — Higgins (при пищеводной грыже)
11	Системный мастоцитоз

Примечание. Порядок следования этиологических факторов пл. 4—11 изменен автором с учетом частоты и значимости причин гастродуоденальных язв в Восточно-Европейском регионе.

Тщательно собирая анамнез у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, мы убедились, что большинство пациентов не ассоциируют возникновение осложненных желудочно-кишечных язв с приемом «кардиологического» аспирина или эпизодическим использованием НПВС как анальгетиков (табл. 2).

Непреложным правилом ведения пациентов с язвой желудка является соблюдение обязательного требования: необходимость исключения изъязвлен-

Таблица 2. Группы риска желудочно-кишечной токсичности НПВС в соответствии с руководством Practice Parameters комитета ACG

Высокий риск				
1	В анамнезе осложненная язва (особенно недавно)			
2	Множественные (> 2) факторы риска			
Умеренный риск (1—2 фактора)				
1	Возраст > 65 лет			
2	Высокая доза НПВС			
3	В анамнезе неосложненная язва			
4	Сопутствующий прием аспирина (включая малые			
	дозы), кортикостероидов или антикоагулянтов			
Низ	Низкий риск			

ной формы рака желудка. С этой целью осуществляется биопсия краев язвы и патоморфологическое исследование нескольких гастробиоптатов. При неинформативных ответах морфолога (клетки поверхностного эпителия, детрит) и предположениях эндоскописта в отношении рака желудка по визуальной картине при отрицательном ответе патолого-морфологического исследования необхо-

димо как можно скорее повторить гастробиопсию.

Нет факторов риска

Лечение неосложненной гастродуоденальной язвы в современных условиях очень простое: одна капсула/таблетка ИПП целиком (не разжевывая) в стандартной дозе (омепразол — 20 мг, пантопразол— 40 мг, лансопразол — 30 мг, рабепразол — 20 мг и эзомепразол — 40 мг) утром натощак за 30—60 минут до завтрака [5]. По нашему мнению, возможно увеличение дозы препарата в два раза (двукратный прием) в первые дни лечения, особенпри использовании дженерика Длительность антисекреторного лечения желудочной язвы в большинстве стран Европы и в Японии составляет до 8 недель, дуоденальной — 4 недели в Европе и 6 недель в Японии [6].

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ, ОСЛОЖНЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Применение ИПП при язвенном кровотечении имеет убедительное патофизиологическое обосно-





вание. При рН около 6 желудочный сок теряет протеолитическую активность, что предупреждает растворение тромба, а кровь сохраняет способность к коагуляции. Кроме того, снижение продукции хлористо-водородной (соляной) кислоты обеспечивает условия для репарации язвы.

Достичь требуемого при язвенном кровотечении существенного повышения внутрижелудочной рН можно при внутривенном введении ИПП. За рубежом как стандарт консервативной терапии рекомендуется внутривенное введение болюсом 40—80 мг омепразола или другого ИПП (эзомепразол, пантопразол) с последующей внутривенной инфузией препарата 8 мг/ч в течение 72 часов и переходом в дальнейшем на прием стандартной дозы ИПП внутрь. Снижение смертности пациентов с язвенным кровотечением и уменьшение необходимости оперативного вмешательства особенно существенно достигается при комбинации такой фармакотерапии ИПП и эндоскопических методов гемостаза.

Для парентерального (внутривенного) введения в клинической практике применяются омепразол (20 мг), эзомепразол (20 мг) и пантопразол (40 мг). Следует учитывать, что пантопразол (Контролок) в отличие от других ИПП не взаимодействует с другими лекарственными препаратами, что делает его использование предпочтительным при полифармакотерапии. Эта особенность пантопразола (Контролока) имеет существенное значение при лечении пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии и получающих большое количество препаратов.

ПЕЧЕНИЕ СТРЕССОВЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

Факторами риска развития эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях отделения интенсивной терапии являются сепсис, шок различной этиологии, обширная травма или ожоги, синдром полиорганной дисфункции, дыхательная недостаточность и проведение длительной (> 48 часов) искусственной вентиляции легких, черепно-мозговая травма и тетраплегия. При этом немаловажное значение имеет

язвенный анамнез и прием ульцерогенных препаратов.

Обычно в условиях реанимационного отделения предпочтительным путем введения является парентеральный (внутривенное введение 20 мг омепразола, или 20 мг эзомепразола, или 40 мг пантопразола), а при восстановлении естественного питания — прием препаратов внутрь. Чаще используют ИПП в стандартной дозе 2 раза в день.

В анестезиологической практике использование 40 мг пантопразола (Контролока) позволяет снизить риск аспирационных осложнений (N.Bhatia, 2011).

РЕКОМЕНДАЦИИ МААСТРИХТ-4/ФЛОРЕНТИЙСКОГО КОНСЕНСУСА ПО ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

В настоящее время убедительно доказано, что эрадикация микроорганизма *H. pylori* многократно снижает частоту образования гастродуоденальных язв, улучшает течение функциональной диспепсии, способствует излечению хеликобактерного гастрита, предупреждает развитие предраковых изменений слизистой оболочки желудка и снижает вероятность возникновения рака желудка.

Последний, 4-й консенсус по ведению хеликобактерной инфекции обсуждали на собрании экспертов 11—13 ноября 2010 г. во Флоренции [7].

Учитывая актуальность для практических врачей конкретных дозировок препаратов, приводим развернутое содержание рекомендованных консенсусом (рис.) протоколов эрадикации.

Стандартная ИПП-кларитромицинсодержащая тройная терапия: ИПП (в стандартной дозе 2 раза в день), кларитромицин (500 мг 2 раза в день), амоксициллин (1 000 мг 2 раза в день) или метронидазол (400 или 500 мг 2 раза в день). Все препараты принимают за 20—30 минут до еды (метронидазол принимают во время еды). Продолжительность лечения 7, 10 или 14 дней.

Последовательная (sequential) терапия. 1-й этап (5 дней): ИПП (в стандартной дозе 2 раза в день) + амоксициллин (1 000 мг 2 раза в день). 2-й этап (5 дней): ИПП (в стандартной дозе 2 раза в день) + кларитромицин (500 мг 2 раза в день) + тинидазол или метронидазол (500 мг 2 раза в день).



Квадротерапия без препаратов висмута (concomitant — сопутствующая): ИПП (в стандартной дозе 2 раза в день) + амоксициллин (1 000 мг 2 раза в день) + кларитромицин (500 мг 2 раза в день) + тинидазол или метронидазол (400—500 мг 2 раза в день) — 10 дней. Указанные дозировки обычно используются в европейских странах, в Юго-Восточной Азии нередко применяют меньшие дозы антибиотиков. Этот протокол применяется редко.

Квадротерапия на основе препаратов висмута: ИПП (в стандартной дозе 2 раза в день) + препарат коллоидного субцитрата висмута (120 мг 4 раза в день за 20—30 минут до еды) + тетрациклин (500 мг 4 раза в день до еды) + метронидазол (500 мг 3 раза в день во время еды). Основной эксперт консенсуса по проблеме лечения инфекции *Н. руюті* F. Медгаи указал на оптимальную длительность лечения — 10 дней, хотя обычно этот протокол используют 7 дней, редко — 2 недели.

ИПП-левофлоксацинсодержащая тройная терапия: ИПП (в стандартной дозировке 2 раза в день) + левофлоксацин (500 мг 2 раза в день) + амоксициллин (1 000 мг 2 раза в день) — 10 дней.

В наших условиях в большинстве случаев определение резистентности микроорганизма обычно невозможно, поэтому приходится руководствоваться советами F.Megraud и H.Lamouliatte (2003). Речь

идет о применении протокола с ранее неиспользовавшимися антибиотиками, увеличении длительности лечения, увеличении дозы ИПП, применении пробиотиков и повышении приверженности пациента фармакотерапии.

Основные положения Маастрихт-4/Флорентийского консенсуса по эрадикационной терапии с высоким уровнем доказательности приведены ниже.

- Использование высокой дозы (дважды в день)
 ИПП повышает эффективность тройной терапии.
- Если у пациента имеется аллергия к препаратам группы пенициллина, то
 - в регионах с низкой распространенностью кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* в качестве первой линии эрадикации следует использовать комбинацию ИПП кларитромицин метронилазол:
 - в регионах с высокой распространенностью кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* предпочтительна висмутсодержащая квадротерапия.
- При неосложненной дуоденальной язве после проведения эрадикации последующее назначение ИПП не рекомендуется.
- При желудочной язве или осложненной дуоденальной язве после проведения эрадикации рекомендуется последующее назначение ИПП.

Helicobacter pylori Регионы Регионы с низкой распространенностью с высокой распространенностью кларитромицин-резистентных штаммов кларитромицин-резистентных штаммов H. pylori (< 20%) H. pylori (> 20%) Тройная терапия: Висмутсодержащая квадротерапия ИПП — кларитромицин — амоксициллин/метронидазол, (если невозможна последовательная 1-Я ЛИНИЯ последовательная (sequential) терапия (sequential) или квадротерапия, или висмутсодержащая квадротерапия не содержащая препаратов висмута Висмутсодержащая квадротерапия или 2-Я ЛИНИЯ ИПП — левофлоксацин — амоксициллин ИПП — левофлоксацин — амоксициллин 3-Я ЛИНИЯ Выбор лечения основывается на определении чувствительности



Таблица 3. Руководство Practice Parameters комитета Американской коллегии гастроэнтерологов по предупреждению НПВС-зависимых язвенных осложнений

	Желудочно-кишечный риск		
	Низкий	Умеренный	Высокий
Обычный сердечно-сосудистый риск	НПВС без других препаратов (наименее ульцерогенный в минимальной дозе)	НПВС + ИПП	Если возможно — альтернативная терапия или селективный ингибитор ЦОГ-2 + ИПП
Высокий сердечно- сосудистый риск	Напроксен + ИПП	Напроксен + ИПП	Избегать НПВС, включая селективный ингибитор ЦОГ-2. Альтернативная терапия

 В случаях язвенного кровотечения эрадикация Н. pylori должна начинаться при восстановлении питания per os.

нпвс-гастропатии

За последние годы принято несколько международных консенсусов по снижению гастроинтестинального риска от антиагрегантной терапии и НПВС. Одним из наиболее авторитетных является консенсус 2008 г. ACCF (American College of Cardiology Foundation) / ACG (American College of Gastroenterology)/ AHA (American Heart Association) [8]. Там, в частности, указывается, что использование совместно с кардиологическими дозами аспирина любого НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (сЦОГ-2), традиционные и безрецептурного отпуска, повышает риск появления осложненных гастродуоденальных язв и требует протективной терапии при наличии желудочно-кишечного риска у пациента. Применение аспирина в таблетках с кишечно-растворимым покрытием не снижает риск желудочно-кишечных кровотечений, а их рост отмечается вместе с увеличением дозы аспирина. Поэтому при постоянном применении аспирина доза препарата, как правило, не должна превышать 81 мг.

В дальнейшем были выработаны обновленные профилактические рекомендации по использованию НПВС (*табл. 3*). Выбор напроксена из группы НПВС обусловлен тем, что именно этот препарат не усиливает агрегацию тромбоцитов.

При необходимости профилактики эрозивноязвенных поражений на фоне применения НПВС/ аспирина используют ИПП в стандартной дозе в течение всего времени применения ульцерогенного препарата, т.е. нередко пожизненно.

КЛОПИДОГРЕЛ И ВЫБОР ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

В последние годы кардиологи используют клопидогрел все чаще, однако он почти также опасен в плане ульцерогенеза, как и аспирин. Разумеется, сочетанное применение ИПП с антиагрегантами способствует снижению частоты образования язв. Однако оказалось, что не всякий ИПП может при этом использоваться.

Клопидогрел, как и ИПП, является пролекарством, которое конкурентно взаимодействует с ферментной системой СҮР2С19. Пантопразол в отличие от омепразола может метаболизироваться другими путями независимо от СҮР2С19, что позволяет его использовать вместе с клопидогрелом.

Хотя однозначного подтверждения опасности фатального сочетания ИПП и клопидогрела нет, учитывая имеющиеся настораживающие данные, эксперты не рекомендуют назначать омепразол или эзомепразол совместно с клопидогрелом. В то же время пантопразол (Контролок) не влияет на благоприятные антиагрегантные эффекты клопидогрела и успешно предотвращает язвенные кровотечения при назначении в стандартной суточной дозе, т.е. 40 мг.

Ключевое значение в лечении кислотозависимых заболеваний имеют ИПП. Режим применения ИПП должен учитывать характер патологии и данные исследований, отраженные в соответствующих международных консенсусах.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.