

Кислотосупрессивная терапия в вопросах и ответах. Мнение специалистов



Открытие и внедрение в клиническую практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) стало одним из наиболее весомых достижений гастроэнтерологии XX ст. Сегодня, после более чем 20 лет применения, ИПП являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в клинике внутренней медицины — их принимают около 5% населения развитых стран мира — и занимают 1-е место в пятерке наиболее распространенных препаратов как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. Считается, что только ИПП способны обеспечить и удерживать необходимый для эффективного лечения кислотозависимой патологии интрагастральный уровень pH >3–4. Возможностям применения этой группы препаратов в гастроэнтерологии был посвящен один из докладов V Гастроэнтерологической недели, проходившей



19–20 сентября 2012 г. в Днепропетровске, в ходе которого **Юрий Степанов** (Ю.С.), доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (Днепропетровск), главный специалист НАМН Украины по специальности «Гастроэнтерология и диетология», вице-президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации, и **Сергей Ткач** (С.Т.), доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1 с курсом последипломной подготовки врачей по гастроэнтерологии и эндоскопии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (Киев), ответили на наиболее часто задаваемые клиницистами вопросы по данной теме.

В настоящее время существует 5 основных групп ИПП, применяемых в клинической практике, разрабатываются представители новой генерации. В связи с этим главный вопрос, которым в первую очередь задается практикующий врач:

— Все ли ИПП одинаковы и каковы различия между ними?

С.Т. — Безусловно, по механизму действия все ИПП одинаковы, будучи эффективными в лечении кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта за счет снижения продукции соляной кислоты посредством блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка протонной помпы — H⁺/K⁺-АТФазы. Однако они отличаются по своей химической структуре, фармакокинетике, pH-селективности, скорости действия, времени удержания интрагастрального уровня pH >4, клинической эффективности в отношении *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и язве желудка, метаболизму в системе цитохрома P450, профилю межлекарственных взаимодействий и уровню безопасности.

Большая часть показаний к применению ИПП — лечебная:

- лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ;
- предупреждение развития осложнений ГЭРБ (язва, кровотечение, стриктура);
- пищевод Барретта, предупреждение развития аденокарциномы пищевода;
- пептическая язва желудка;
- эрадикация *H. pylori*;
- профилактика и лечение гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- эмпирическое лечение при диспепсии;
- лечение и профилактика язвенных кровотечений, в том числе профилактика образования стрессовых язв;
- синдром Золлингера — Эллисона;

- уменьшение всасывания железа при гемохроматозе.

— Существуют ли показания к применению ИПП с диагностической целью?

Ю.С. — Диагностический тест с применением ИПП (ИПП-тест), присутствующий в стандартах диагностики многих стран мира, проводят, прежде всего, для дифференциальной диагностики ГЭРБ и болевого синдрома различного происхождения. ИПП-тест представляет курс пробного лечения каким-либо препаратом группы ИПП в обычной дозе. Чувствительность метода составляет 68–80%.

Согласно Римским критериям (2009), в алгоритме диагностики ГЭРБ ИПП-тест занимает важное место (рисунок).

Стандартная продолжительность ИПП-теста при применении омепразола в дозе 20 мг/сут — 14 дней, однако в последние годы считается, что во избежание «рикошетной» гиперсекреции и развития в дальнейшем зависимости от ИПП она не должна превышать 1 нед. Этого можно достичь путем применения ИПП в повышенных дозах, в частности препарата Омез® в капсулах по 40 мг (компания «Dr. Reddy's Laboratories»).

Показано, что применение ИПП в двойной дозе (для омепразола — 40 мг/сут) утром натощак обеспечивает достаточную диагностическую информативность теста при 3–5-дневном курсе (сохранение изжоги на фоне приема ИПП в двойной дозе в течение 2 нед может свидетельствовать о рефрактерной ГЭРБ или другой причине изжоги).

— В каких же случаях показано повышение дозы ИПП в процессе лечения?

С.Т. — Несмотря на то что ИПП являются высокоэффективными агентами для лечения пациентов с кислотозависимой патологией, в настоящее время мы вынуждены констатировать, что до 30% больных по той или иной причине не дают адекватного терапевтического ответа на их применение в стандартной дозе (эквивалентная стан-

дартная доза для омепразола и рабепразола — 20 мг/сут, лансопразола — 30 мг/сут, пантопразола — 40 мг/сут, эзомепразола — 20 или 40 мг/сут). Например, у 30% пациентов с ГЭРБ, не ответивших на лечение H₂-блокаторами гистаминовых рецепторов (ранитидин в дозе 150 мг 2 раза в сутки) в течение 6 нед, сохраняется умеренная или выраженная изжога и в ответ на применение ИПП в стандартной дозе в течение 8 нед. У 15–23% больных эрозивным эзофагитом при приеме ИПП в стандартной дозе в течение 8 нед заживления эрозий не происходит, у 15–60% отсутствуют симптомы полного разрешения. После получения начального терапевтического ответа на прием ИПП у 10–45% пациентов с эрозивным эзофагитом в течение 52 нед возникает рецидив, несмотря на постоянное поддерживающее лечение ИПП в стандартной дозе.

Выделяют следующие причины неадекватного терапевтического эффекта на применение ИПП в стандартной дозе:

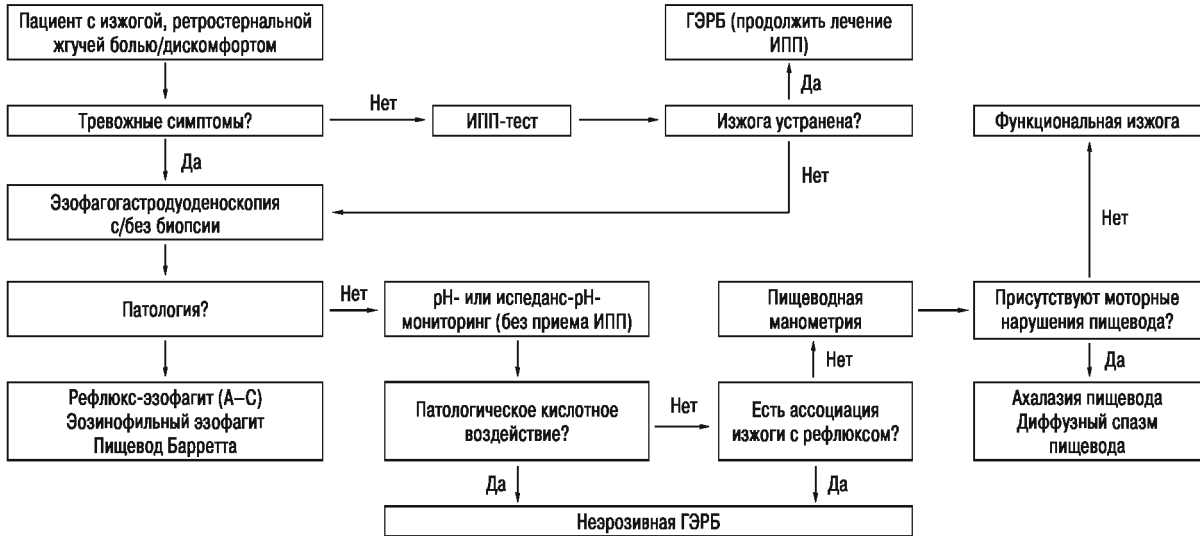
1. Связанные с пациентом:

- плохая приверженность терапии;
- неправильное время применения препарата по отношению к приему пищи;
- особенности CYP2C19-генотипа («быстрые» и «сверхбыстрые метаболизаторы»).

2. Связанные с характером заболевания:

- неправильный диагноз (функциональная изжога, нарушения моторики пищевода, парез желудка);
- «ночной кислотный прорыв» (феномен снижения интрагастрального уровня pH >4 в ночное время суток непрерывно в течение >1 ч, несмотря на применение ИПП);
- персистирующий или ИПП-индуцированный патологический дуоденогастроэзофагеальный или постпрандиальный некислотный рефлюкс;

Рисунок



Алгоритм диагностики ГЭРБ (Rome Foundation, 2009)

- персистирующий, но не выявленный кислотный рефлюкс;
 - пищевод Барретта (возможно), ларингофарингеальный рефлюкс;
 - продолжающееся применение НПВП.
3. Связанные с фармакологическими факторами:
- необъяснимый дозозависимый феномен;
 - ускоренный метаболизм ИПП у «быстрых» и «сверхбыстрых метаболизаторов»;
 - одновременное применение препаратов других групп;
 - необъяснимая индивидуальная резистентность к какому-либо ИПП.

При недостаточной терапевтической эффективности ИПП в стандартных дозах при определенных кислотозависимых состояниях целесообразно применять их в повышенных (двойных, тройных, четвертных) дозах. В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке появились ИПП, содержащие в одной капсуле двойную дозу препарата. В Украине к таким препаратам, в частности, относится Омез® (капсулы по 40 мг).

Рекомендации по применению ИПП в высоких дозах представлены в табл. 1.

Ю.С. — Стоит подчеркнуть, что, исходя из позиций Консенсуса Маастрихт-IV (Malfertheiner P. et al., 2012), возможность достижения эрадикации *H. pylori* при применении ИПП в двойной дозе 2 раза в сутки составляет 8%, а повышение длительности приема ИПП с 7 до 10–14 дней позволяет повысить эффективность терапии на 5% (уровень доказательности А).

В практическом плане важен следующий вопрос:

— Какой режим приема ИПП более предпочтителен: двойная доза 1 раз в сутки или стандартная 2 раза в сутки?

С.Т. — Прежде всего, следует отметить, что хорошо спланированных доказательных исследований на эту тему в настоящее время не существует, а имеющиеся результаты противоречивы.

У здоровых добровольцев лучшего контроля интрагастрального уровня pH удавалось достичь при распределении двойной дозы ИПП на 2 приема, однако лишь у «быстрых метаболизаторов» (то есть эффект зависел от особенностей CYP 2C19-генотипа). А вот у больных ГЭРБ каких-либо различий в эффективности приема омепразола или лансопразола в дозе 40 и 60 мг/сут соответственно, принимаемых однократно или в 2 приема, не наблюдали. Таким образом, режим применения ИПП в двойной дозе 1 раз в сутки считают более предпочтительным.

Как известно, основными причинами возникновения пептических язв и повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной области являются *H. pylori*-инфекция и применение НПВП, причем у каждого фактора — свой тип поражения слизистой оболочки. В Украине *H. pylori*-зависимые повреждения составляют подавляющее большинство (90%) всех эро-

зивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области, в странах Западной Европы — 70–80%, в США — 50%.

— *Какая стратегия предпочтительна при сочетании H. pylori-инфекции и применения НПВП: эрадикация H. pylori, применение ИПП или и то, и другое?*

Ю.С. — Согласно данным статистики, сегодня мы наблюдаем тенденцию к общему снижению заболеваемости язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Тем не менее, следует понимать, что классический путь развития пептической язвы на фоне *H. pylori*-инфекции все более сменяется влиянием применения НПВП.

H. pylori и НПВП, безусловно, являются синергистами, оказывающими повреждающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. *H. pylori*-инфекция, согласно имеющимся данным, четко ассоциирована с повышенным ри-

Таблица 1 Рекомендации по применению ИПП в высоких дозах (Harris R.P. et al., 2001; Goodman F., 2005)

Уровень доказательности	Показания
А (показаны во всех случаях)	- Лечение доброкачественной язвы желудка; - эрадикация <i>H. pylori</i> -инфекции с целью снижения частоты рецидивов дуоденальных и желудочных язв (как составная часть тройной/четвертной или других видов анти- <i>H. pylori</i> -терапии); - лечение при патологических гиперсекреторных состояниях (ИПП в двойных/тройных/четвертных дозах); - пробная эмпирическая терапия в течение 2 нед как диагностический тест при ретростеральной боли, предположительно обусловленной рефлюксом
В (могут быть полезными/эффективными)	- Лечение тяжелого (степень тяжести С, D) рефлюкс-эзофагита; - у пациентов с ГЭРБ, не отвечающих на применение ИПП в стандартных дозах; - продление поддерживающего противорецидивного лечения ГЭРБ применением ИПП в эффективных заживляющих дозах; - предупреждение рецидивов язвенных кровотечений после эндоскопического гемостаза (четвертные дозы пероральных ИПП)
С (могут быть показаны)	- Эмпирическое лечение при предполагаемой неосложненной ГЭРБ (хотя точный диагноз останется неопределенным); - эмпирическая диагностика и лечение ларингофарингеального рефлюкса; - ИПП в высоких дозах для лечения при ГЭРБ-зависимом хроническом неспецифическом кашле

ском развития НПВП-зависимых гастроинтестинальных осложнений.

В частности, метаанализ J.Q. Huang и соавторов (2002), включивший 1625 пациентов, показал, что сочетание *H. pylori*-инфекции и применения НПВП повышает риск развития язвенного кровотечения в 6,13 раза, тогда как по отдельности эти факторы повышают риск в 1,79 и 4,85 раза соответственно.

В другом метаанализе эрадикация *H. pylori* у 939 пациентов 5 независимых исследовательских центров, длительно применявших НПВП, давала существенные преимущества в предупреждении образования язв и связанных с ними осложнений (Vergara M. et al., 2005). Так, у больных, которым проводили эрадикацию *H. pylori*, развитие пептической язвы отмечено в 7,4% случаев против 13,3% в контрольной группе (отношение шансов (ОШ) 0,43; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,20–0,93). У пациентов, не применявших НПВП, показано значительное снижение частоты образования язв и их осложнений (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,49) по сравнению с принимавшими (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,53–1,72).

Обобщая результаты современных доказательных исследований, можно сделать вывод, что у первичных НПВП-пользователей превентивная эрадикация *H. pylori* может рассматриваться как эффективная стратегия первичной и вторичной профилактики язвообразования. Однако у хронических пользователей НПВП только лишь эрадикация *H. pylori*, проводимая с целью вторичной профилактики язвообразования и осложнений язв, не может считаться абсолютно эффективной и требует дополнительного применения гастропротекторных препаратов и ИПП. Риск повторных язвенных кровотечений у лиц, длительно принимающих ацетилсалициловую кислоту в низких дозах, после успешно проведенной эрадикации *H. pylori* низкий; при отсутствии других факторов риска (применение кортикостероидов, антикоагулянтов, антитромбоцитарных препаратов и др.) они не нуж-

даются в другой противоязвенной профилактике.

— *Каковы современные рекомендации к применению ИПП при диспепсии?*

С.Т. — Диспепсия является одним из показаний к применению ИПП. Стратегия терапии функциональной диспепсии (ФД) включает:

1. Немедикаментозное лечение (изменение образа жизни, диета, психотерапия).
2. Медикаментозное лечение: Терапия первой линии:

- эрадикация *H. pylori* при его наличии;
- терапия препаратами, снижающими продукцию соляной кислоты (ИПП) — при преобладании эпигастрального болевого синдрома;
- терапия прокинетики (метоклопрамид, домперидон, итоприд) — при преобладании постпрандиального дистресс-синдрома;

комбинация препаратов (ИПП + прокинетик) — при смешанном варианте. Терапия второй линии:

- антидепрессанты;
- фитотерапия, гомеопатия;
- ферментотерапия, антифлатуленты;
- спазмолитики;
- висцеральные анальгетики;
- антагонисты 5-НТ₃-рецепторов;
- психотерапия.

Дифференцированные подходы к лечению при ФД представлены в табл. 2.

— *Опасен ли длительный прием ИПП?*

Ю.С. — Риск длительного приема ИПП включает:

- нарушение всасывания витаминов (витамин В₁₂) и микроэлементов (кальций, железо, магний);
- развитие остеопороза и повышение риска переломов бедренной кости (повышение добавочного риска в 1,3–4,5 раза по мере увеличения дозы ИПП и длительности поддерживающей терапии);
- повышение риска кишечных инфекций (повышение добавочного риска для *Clostridium difficile* — в 1,95, *Salmo-*

nella, *Shigella*, *Campylobacter* и *Escherichia coli* — 3,3 раза);

- повышение риска развития пневмонии (повышение добавочного риска для негоспитальной и госпитальной пневмонии — в 1,9 и 1,4 раза соответственно);
 - необоснованное применение ИПП может вызвать кислотозависимые расстройства, которые сами же ИПП призваны устранять;
 - риск развития опухолей вследствие гипергастринемии (в экспериментальных условиях; у людей повышение риска развития рака желудка, поджелудочной железы и кишечника не подтверждено);
 - снижение эффективности других лекарственных средств (например клопидогрель).
- Таким образом:

1. Стандартные ИПП, применяемые в различных режимах, являются основными препаратами для лечения кислотозависимой патологии.

2. В последние годы отмечена четкая тенденция к повышению доз ИПП, особенно в составе эрадикационной терапии *H. pylori*.

3. Как монотерапия ИПП, так и эрадикация *H. pylori* являются эффективными стратегиями первичной и вторичной профилактики НПВП-гастропатий.

4. ИПП как при монотерапии, так и в сочетании с прокинетики, являются эффективным методом лечения ФД.

5. При применении ИПП, особенно продолжительно, следует учитывать соотношение польза — риск.

Список использованной литературы

Goodman F. (2005) Summary of Literature Review: Criteria for Use of High-dose Oral Proton Pump Inhibitors (<http://www.pbm.va.gov/Clinical%20Guidance/Criteria%20For%20Use/Proton%20Pump%20Inhibitors.%20High-dose,%20Criteria%20for%20Use.pdf>).

Harris R.P., Helfand M., Woolf S.H. et al.; Methods Work Group, Third US Preventive Services Task Force (2001) Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am. J. Prev. Med.*, 20(3 Suppl.): 21–35.

Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. (2002) Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*, 359(9300): 14–22.

Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al.; European Helicobacter Study Group (2012) Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, 61(5): 646–664.

Rome Foundation (2009) Rome Foundation Diagnostic Algorithms for Common Gastrointestinal Symptoms (http://www.romecriteria.org/education/algorithm/pdfs/Recurrent_heartburn.pdf).

Vergara M., Catalán M., Gisbert J.P., Calvet X. (2005) Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 21(12): 1411–1418.

*Ивета Щербак,
фото автора*

Таблица 2 Дифференцированные подходы к лечению при ФД

<i>H. pylori</i> -инфекция	Боль в области эпигастрия	Раннее насыщение	Вздутие живота	Ощущение переполнения в животе	Смешанный вариант
Присутствует	Эрадикация <i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>	Эрадикация <i>H. pylori</i>
	ИПП ТЦА/СИОЗС Прокинетики?	Прокинетики А5-НТ ₃ ИПП ТЦА/СИОЗС Прокинетики?	ИПП ТЦА/СИОЗС Прокинетики? Пробиотики?	ИПП ТЦА/СИОЗС Прокинетики? Пробиотики?	Прокинетики ИПП ТЦА/СИОЗС Пробиотики? ТЦА/СИОЗС
Отсутствует	ИПП ТЦА/СИОЗС Прокинетики?	Прокинетики Антагонисты А5-НТ ₃ ИПП ТЦА/СИОЗС Пробиотики?	ИПП ТЦА/СИОЗС Прокинетики? Пробиотики? Антибиотики?	Прокинетики ИПП ТЦА/СИОЗС Пробиотики? Антибиотики?	ИПП Прокинетики? Пробиотики? Антибиотики? ТЦА/СИОЗС

ТЦА — трициклические антидепрессанты; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; А5-НТ₃ — антагонисты НТ₃-рецепторов.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Омез®

Р.с. ЦА/0235/02/02 от 25.06.2009 г.

Общая характеристика: 1 капсула содержит омепразола 10; 20; 40 мг. Фармакологические свойства. Антисекреторное, противоязвенное средство, ингибитор Н⁺/К⁺-АТФазы (протонного насоса). Угнетает заключительную фазу секреции соляной

кислоты в париетальных клетках, тормозит как базальную, так и стимулированную пентагастринном секрецию. За счет значительного и продолжительного снижения кислотности желудочного сока способствует быстрому заживлению язвенного дефекта. Побочные эффекты: диарея, запор, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм, головная боль, боль в груди, тахикардия, брадикардия, сыпь на коже, аллергические реакции и др.