

## Фармакотерапія кислотозависимих захворювань

Т.Д. ЗВЯГИНЦЕВА, д. мед. н., професор; І.І. ШАРГОРОД, к. мед. н.

/Харьковская медицинская академия  
последипломного образования/

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) занимают значительную долю среди болезней органов пищеварения. Широкая распространенность КЗЗ среди населения всех стран (40–50%), частое развитие серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации, обуславливают актуальность данной проблемы.

В настоящее время к группе КЗЗ относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированные и не ассоциированные с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), функциональную диспепсию (ФД), гастропатию и дуоденпатию, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатии), а также симптоматические эндокринные язвы (синдром Золлингера-Эллисона, язвы при гиперпаратиреозе). КЗЗ объединяет общее патогенетическое звено – кислотная агрессия желудочного сока, а в основе их лечения лежит антисекреторная терапия.

Секреция соляной кислоты (НСІ) париетальными клетками слизистой оболочки (СО) желудка обусловлена трансмембранным переносом протонов, который осуществляется при помощи протонного насоса –  $H^+/K^+$ -зависимой АТФазы.

Перемещение протонной помпы связано с повышением цитоплазматической концентрации  $Ca^{2+}$ , уровня цАМФ, обусловленным возбуждением рецепторного аппарата клетки. Блокирование помпы полностью выключает секреторный процесс в париетальной клетке.

В регуляции работы протонной помпы участвуют 3 вида рецепторов: ацетилхолиновые, гастриновые и гистаминовые. В настоящее время выделяют 5 типов мускариновых рецепторов, два из которых участвуют в секреции НСІ:  $M_1$ -холинорецепторы, локализованные в нервных сплетениях желудка, и  $M_3$  – на наружной мембране париетальной клетки. Возбуждение данных рецепторов стимулирует кислотообразование.

Изучены три типа гистаминовых рецепторов, два из которых участвуют в регуляции кислотообразования:  $H_2$ -рецепторы локализируются на мембране париетальных клеток. Их возбуждение (связь с гистамином) приводит к активации аденилатциклазной системы париетальной клетки с последующим образованием циклического аденозина монофосфата (цАМФ). Последний выступает в качестве вторичного передатчика, активизирующего  $H^+/K^+$ -АТФазу. Кроме того, в цитозоле клетки повышается концентрация  $Ca^{2+}$ , который также активизирует протонную помпу.  $H_3$ -рецепторы локализируются на энтерохромофинноподобных (ЕСІ) клетках, секретирующих гистамин.

Возбуждение гастриновых рецепторов оказывает слабое влияние на секрецию НСІ.

В регуляции желудочного кислотообразования участвуют центральные и периферические механизмы. Центральная стимуляция желудочного кислотообразования опосредована актива-

цией гипоталамических ядер вагуса. Далее по волокнам вагуса нервный импульс передается нервным сплетениям в желудке и через него – париетальным, пепсинообразующим, эндокринным (G и D), энтерохромофинноподобным клеткам СО желудка. Медиатором вагусной стимуляции является ацетилхолин, который, связываясь с  $M_1$  и  $M_3$ -холинорецепторами, активизирует протонную помпу. Вагусные влияния индуцируют также выделение гистамина ЕСІ-клетками, что, в свою очередь, стимулирует секрецию НСІ. Таким образом, в центральной регуляции желудочной секреции участвуют 2 медиатора (ацетилхолин и гистамин) и 3 типа рецепторов ( $M_1$ ,  $M_3$ -холинергические и  $H_2$ -гистаминовые).

Доказана роль в регуляции кислотообразования *H. pylori*. Постоянное образование аммиака в процессе жизнедеятельности *H. pylori* вызывает непрерывное ощелачивание антрального отдела желудка, нарушает ингибиторный механизм секреции гастрина, что приводит к гиперсекреции гастрина, постоянной стимуляции обкладочных клеток и гиперпродукции НСІ; вместе с тем, ряд штаммов *H. pylori* выделяют цитотоксины, повреждающие СО.

Гиперпродукция соляной кислоты сопровождается:

- развитием спазма привратника, повышением внутрижелудочного давления и формированием язвенноподобного болевого синдрома;
- повышением агрессивности желудочного содержимого с образованием язв, эрозий и желудочной метаплазии в луковице ДПК;
- развитием рефлюкс-эзофагита при наличии несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера и забросов кислого желудочного содержимого в пищевод;
- повышенной продукцией гастроинтестинальных гормонов, участвующих в регуляции панкреатической секреции, моторики билиарной системы и кишечника.

Исходя из общего патогенетического механизма (повреждающее действие НСІ на СО верхних отделов желудочно-кишечного тракта – ЖКТ), ведущее место в лечении кислотозависимых заболеваний играют антисекреторные препараты.

### Лечение кислотозависимых заболеваний

Основной целью терапии КЗЗ является снижение факторов агрессии (продукция НСІ, пепсина) и повышение защитных свойств СО верхних отделов пищеварительного тракта. Степень и продолжительность повышения значений рН являются прогностическими факторами при заболеваниях, связанных с избыточной продукцией кислоты. Так, оптимальным условием для заживления язвы ДПК является поддержание  $pH > 3$  в течение 18 часов в сутки, для лечения рефлюкс-эзофагита –  $pH > 4$ , для эрадикации инфекции *H. pylori* –  $pH > 5$ .

# Квамател®

(фамотидин)

Пригнічує синтез  
і секрецію HCl у шлунку  
(базальну, стимульовану, нічну)

Р, п. № UA/2937/01/01, UA/2937/02/01(02). Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

**Склад.** 1 флакон містить 20 мг фамотидину; 1 ампула розчинника містить 5 мл 0.9 % розчину натрію хлориду, 1 таблетка містить відповідно 20 мг або 40 мг фамотидину. **Форма випуску.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій, Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів. **Код АТС** A02BA03. **Фармакологічні властивості.** Фамотидин є потужним конкурентним інгібітором H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів. Основною клінічно значущою фармакологічною дією фамотидину є інгібування шлункової секреції, Фамотидин знижує як концентрацію кислоти, так і об'єм шлункової секреції, в той час як вироблення пепсину залишається пропорційним обсягу виділеного шлункового соку. **Показання.** Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та інші стани, що супроводжуються гіперсекрецією (наприклад, синдром Золлінгера-Еллісона), Запобігання аспірації кислого шлункового вмісту (синдрому Мендельсона) при проведенні загальної анестезії, Профілактика рецидивів виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, Профілактика розвитку симптомів та ерозій або виразкоутворення, асоційованих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. **Побічні реакції.** З можливих побічних реакцій: запаморочення, головний біль, нудота, запор, Поодинокі: відчуття дискомфорту в животі, нудота, блювання, сухість у роті, артралгія, м'язові спазми. **Протипоказання.** Препарат протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до будь-якого компоненту препарату. Дитячий вік, в період вагітності та годування груддю (через відсутність необхідного клінічного досвіду). **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** 5 флаконів з ліофілізатом для розчину для ін'єкцій з 5 ампулами розчинника картонній упаковці, Таблетки по 20 мг, 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній упаковці, Таблетки по 40 мг, 14 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній упаковці. **Заявник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Н-1103, Будапешт, вул., Демреї, 19-21, Угорщина. **Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Будапешт, Угорщина.

Повна інформація про лікарський засіб міститься у інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією.

pH

Нормальна кислотність

ефективно,  
безпечно,  
вигідно



Забезпечить  
клінічно  
адекватну  
кислотосупресію



РІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1901 році

Препаратом выбора при КЗЗ является ингибитор протонной помпы (ИПП). ИПП являются производными бензимидазола. К ним относятся: эзомепразол, являющийся S-изомером омепразола (нексиум, эзолонг); пантопразол (контролок, проксиум); омепразол (омез); рабепразол (париет). Кроме того, существует ряд новых ИПП, находящихся на различных стадиях разработки и клинических испытаний. Наиболее известен из них и близок к завершению испытаний тенатопразол. Декслансопразол – оптический изомер лансопразола. Отличаются друг от друга они структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. Механизм действия всех ИПП одинаков, различия относятся, в основном, к фармакокинетике и фармакодинамике.

После приема внутрь всасывание ИПП происходит в тонкой кишке (препараты энтеросолюбильны), и препарат попадает в кровоток. Он транспортируется к месту действия – париетальной клетке СО желудка и путем диффузии накапливается в просвете секреторных канальцев. Там происходит их протонирование и превращение в активную форму – сульфенамид, благодаря чему становится возможным связывание с тиоловыми группами цистеина в составе протонной помпы и блокирование этого фермента. Выделение протона в просвет желудка не прекращается до тех пор, пока не будет синтезирована новая молекула  $H^+$ / $K^+$ -АТФазы. Поэтому ИПП обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств. ИПП контролируют интрагастральный рН, что доказано многочисленными исследованиями с 24-часовой внутрижелудочной рН-метрией.

После всасывания в тонкой кишке любой ИПП попадает в печень, где осуществляется метаболизм «первого прохождения» двумя изоферментами системы цитохрома Р450 – СYP2С19 и СYP3А4. Вариативность генотипов цитохрома Р450 определяет скорость и особенность метаболизма лекарственных препаратов. По скорости метаболизма определенного лекарственного препарата выделяют 2 типа людей: быстрые метаболитаторы и медленные метаболитаторы.

Ниже представлены факторы, определяющие эффективность ИПП.

1. Фармакодинамика (влияние препарата на организм – особенности механизма действия).
2. Фармакокинетика (ответ организма на введение препарата):
  - а) биодоступность;
  - б) время достижения максимальной концентрации в крови ( $T_{max}$ );
  - в) зависимость концентрации действующего вещества в плазме крови от дозы (линейная или нелинейная);
  - г) период полувыведения;
  - д) биотрансформация (особенности метаболизма в печени);
  - е) взаимодействие с другими препаратами.
3. Факторы, связанные с макроорганизмом.

В связи с открытием Уорреном и Маршаллом в 1983 году микроорганизма *H. pylori* изменились подходы к лечению язвенной болезни, а затем и других заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* [Маастрихтский консенсус-1 (1996), 2 (2000), 3 (2005), 4 (2011)] ИПП являются обязательными

компонентами схем эрадикационной терапии и первой («тройная») схема: ИПП + 2 антибактериальных препарата) и второй линии («квадротерапия»: ИПП + 2 антибактериальных препарата + препарат висмута). Коллоидный субцитрат (субсалицилат) висмута проникает в желудочную слизь, что позволяет ему уничтожать бактерии, находящиеся вне досягаемости других антибактериальных средств, и подавлять адгезию *H. pylori* к СО желудка.

## Антибактериальные препараты в лечении кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*

С позиций доказательной медицины из антибактериальных препаратов рекомендуются: кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, тетрациклин, фуразолидон 200 мг, соли висмута, левофлоксацин, рифабутин.

В схемах «тройной» терапии рекомендуют комбинации кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллина по 1000 мг 2 раза в сутки или кларитромицина и метронидазола по 500 мг 2 раза в сутки. В схеме «квадротерапии»: тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки, метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки, коллоидный субцитрат (субсалицилат) висмута по 120 мг 4 раза в сутки.

Смещение рН к более нейтральным значениям под влиянием ИПП оказывается абсолютно необходимым условием для антихеликобактерного эффекта антибиотиков.

Одним из положений III Маастрихтского соглашения явились рекомендации по продлению курса эрадикации с 7 до 14 дней, повышающие эффективность эрадикации на 9–12%. Однако согласно положениям IV Маастрихтского соглашения по результатам исследований последних лет эффективность эрадикации увеличилась только на 5%.

Выбор варианта лечения зависит от наличия индивидуальной непереносимости препаратов, а также чувствительности штаммов *H. pylori* к препаратам.

IV Маастрихтские рекомендации расширили показания к проведению эрадикационной терапии, определили методы диагностики *H. pylori* и стратегию терапии в зависимости от резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Применение кларитромицина в эрадикационных схемах возможно лишь в регионах, где резистентность к нему – менее 15–20%. В регионах с резистентностью >20% в качестве альтернативы квадротерапии в терапии первой линии для преодоления резистентности к кларитромицину рекомендуется последовательная терапия: ИПП + амоксициллин (5 дней), далее ИПП + кларитромицин + метронидазол (5 дней). Дозы эквивалентны схеме 1-й линии. В течение первого этапа лечения применение амоксициллина ослабляет клеточную стенку бактерии, что создает условия для действия кларитромицина и уменьшает вероятность развития резистентности. Объясняется это тем, что в популяции преобладают микстштаммы, поэтому при проведении последовательной терапии в течение первых 5 дней уничтожаются кларитромицин-резистентные штаммы, а в течение последующих 5 – все остальные с учетом высокой антихеликобактерной активности кларитромицина. По данным ряда исследований использование последовательного режима эрадикационной терапии повышает эффективность эрадикации с 76,9% при применении стандартной тройной терапии до 93,4%.

В отличие от европейских данных, в Украине и России штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, выявлено не было.

## Схемы эрадикации *H. pylori* (Маастрихт IV, 2011)

Показания для эрадикации *H. pylori*:

- неязвенная диспепсия;
- язвенная болезнь желудка и ДПК (в фазе обострения или ремиссии, включая осложненную язвенную болезнь);
- MALT-лимфома желудка;
- атрофический гастрит;
- состояние после резекции желудка по поводу рака;
- первая степень родства с пациентами с наличием рака желудка;
- желание пациента (по согласованию с лечащим врачом);
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- идиопатическая железододефицитная анемия;
- $V_{12}$ -дефицитная анемия.

Антацидные препараты при КЗЗ используются кратковременно в качестве симптоматических средств, не влияющих на продукцию НСІ.

Антацидные препараты:

- адсорбируют желчные кислоты и лизолецитин (участвующие в повреждении СО желудка и пищевода);
- обладают протективным эффектом, связанным со стимуляцией синтеза простагландинов;
- обладают способностью связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, стимулируя локальные репаративно-регенераторные процессы, клеточную пролиферацию и ангиогенез, что приводит к удлинению периода ремиссии.

Все антациды делят на всасывающиеся и невсасывающиеся.

Всасывающиеся антациды обладают феноменом «рикошета», т.е. стимулируют желудочную секрецию, поэтому их не назначают при КЗЗ.

Невсасывающиеся антациды обладают большей буферной (нейтрализующей) емкостью. Продолжительность их действия достигает 3 часов. Они подразделяются на три группы:

- алюминиевая соль фосфорной кислоты (фосфалюгель);
- алюминий-магниево-антациды (алмагель Нео, алмагель, маалокс, тальцид);
- алюминий-магниево-антациды с добавлением альгината (гавискон, топалкан).

Антациды ослабляют всасывание многих препаратов, снижая их биодоступность при приеме внутрь. Наиболее отчетливо это проявляется на примере бензодиазепинов, НПВП (индометацин и др.), антибиотиков (ципрофлоксацин, тетрациклин, метронидазол, нитрофурантоин), железа сульфата и др. Чтобы избежать нежелательного взаимодействия, антациды следует назначать за 1 час до или через 1 час после приема других препаратов.

Маалокс – назначают по 1–2 табл. (разжевывать или рассасывать во рту) или по 15 мл суспензии (1 пакетик) 4 раза в сутки через 1 час после еды и на ночь. Фосфалюгель – по 1–2 пакетика 4 раза в сутки через 1 час после еды и перед сном. Альмагель –

по 10–15 мл 4–6 раз в сутки. Альмагель А назначают только при наличии боли, продолжительность его применения не должна превышать 3–4 дней. Выпускаются и многие другие комбинированные антацидные препараты: алурастрин, гастралюгель, гастал, гелусил, гелусил-лак и др.

Основной механизм действия альгинатсодержащих препаратов (гавискон) – формирование механического барьера («плота»), который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, они способны длительно (более 4,5 часов) уменьшать количество патологических гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов, создавая тем самым условия физиологического покоя для СО пищевода. Гавискон обладает гемостатическим, цитопротективным свойствами. Альгиновая кислота, обволакивая стенки пищеварительной трубки, значительно ослабляет диспептические и болевые ощущения. Доказаны пребиотические свойства альгинатов, которые позволяют использовать их в целях коррекции различных нарушений микробиоценоза кишечника. Было установлено, что альгинаты способствуют поддержанию оптимального качественного и количественного состава кишечных микроорганизмов за счет увеличения содержания облигатных (бифидобактерии, лактобациллы) и уменьшения условно-патогенных и патогенных бактерий, таких как стафилококки, грибы рода *Candida* и др. Кроме того, известно, что натриевая и кальциевая соли альгиновой кислоты уменьшают чрезмерную перистальтику кишечника.

Гавискон принимают внутрь после каждого приема пищи и перед сном по 10–20 мл суспензии, максимальная суточная доза – 80 мл, или по 2–4 таблетки во время каждого приема пищи.

Прокинетики – группа препаратов, влияющих на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ. Прокинетики не воздействуют на желудочную секрецию, но улучшают барьерную функцию нижнего пищеводного сфинктера. Используются прокинетики в стандартной дозе (10 мг) 3–4 раза в сутки перед едой и на ночь в течение 1 месяца.

Современными селективными прокинетиками являются:

- итоприда гидрохлорид (праймер) – прокинетик 2-го поколения с комбинированным механизмом действия, является одновременно антагонистом периферических допаминовых (D2) рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Назначается по 1 табл. (50 мг) 3 раза в сутки перед едой, суточная доза – 150 мг;
- тримебутина малеат (трибудат) – синтетический агонист периферических  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ -опиоидных рецепторов, действует на энцефалическую систему ЖКТ. Трибудат модулирует висцеральную чувствительность, уменьшает висцеральную боль, оказывает прокинетическое, пропульсивное, спазмолитическое действие, регулирует перистальтику всего ЖКТ. Назначается в таблетках по 100–200 мг 3 раза в сутки (суточная доза – 600 мг), при значительном болевом синдроме вводится внутривенно или внутримышечно по 50–100 мг;
- мосаприда цитрат (мосид МТ) – селективный прокинетик последнего поколения, агонист  $5\text{-HT}_4$  рецепторов серотонина, эффективно усиливает перистальтику верхних отделов ЖКТ. Назначается по 5 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки до или после еды.

Одним из КЗЗ является ГЭРБ. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем катаральных, эрозивно-язвенных или функциональных нарушений.

С точки зрения клинической патофизиологии ГЭРБ – это любые клинические проявления гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), имеющего частоту более 50 эпизодов в сутки, или закисление пищевода (рН <4) более чем в течение 1 часа, существующие не менее 3 месяцев.

Основные цели терапии ГЭРБ предусматривают устранение факторов риска возникновения и обострения заболевания, защиту СО пищевода от патологических изменений, эпителизацию имеющих эрозий и язв, профилактику осложнений, удлинение сроков ремиссии. Продолжительность основного курса терапии составляет от 4 до 8 недель при неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) и стадии ГЭРБ А и В и не менее 8 недель – при стадии С и D. Курс поддерживающей терапии составляет 3–6 месяцев.

Для лечения ГЭРБ применяются три группы лекарственных препаратов:

- снижающие агрессивные свойства рефлюктата – антисекреторные, ИПП, нейтрализующие соляную кислоту желудочного сока, невсасывающиеся антациды: маалокс, фосфалюгель, альмагель-нео, альгинаты: топалкан, гавискон; препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – урсофалк, урсолизин, урсосан, урсохол при желчном рефлюксе;
- средства, улучшающие защитные свойства СО пищевода: мизопролол, гемодериват из телячьей крови депротенинизированный (актовегин), ребамипид (мукоген);
- средства, нормализующие моторную функцию пищевода – прокинетики: домперидон (мотилиум), итоприда гидрохлорид (праймер), тримебутин (трибудат), баклофен.

В лечении ГЭРБ центральное место занимает антисекреторная терапия – ИПП длительным курсом.

Пациенту с ГЭРБ неэрозивной и эрозивной формы рекомендуется назначить ИПП в стандартной дозе. При рефлюкс-эзофагите А и В степени продолжительность терапии составляет от 4 до 8 недель, при С–D степени – не менее 8 недель. В случае положительного ответа на проводимую терапию пациентам с НЭРБ и ГЭРБ А и В степени рекомендуется в дальнейшем поддерживающая терапия «по требованию» с использованием ИПП в стандартной дозировке на протяжении 3–6 мес.

При негативном ответе пациентов НЭРБ и ГЭРБ А–D степени на медикаментозную терапию необходимо назначать двойную дозировку ИПП, увеличив длительность приема препарата до 8–12 недель.

При неэрозивной форме ГЭРБ назначают: омепразол – 20 мг в сутки, пантопразол – 20 мг в сутки, рабепразол – 10 мг в сутки в течение 4 недель.

При эрозивной форме ГЭРБ назначают: эзомепразол – 40 мг в сутки, пантопразол – 40 мг в сутки, рабепразол – 20 мг в сутки, омепразол – 80 мг в сутки в течение 4–8 недель.

При эрозивной форме ГЭРБ с выраженным болевым синдромом и изжогой, при стадии В–D следует назначать ИПП в инъекционной форме (для внутривенного введения) в течение 5–7 дней, так как при этом обеспечивается более быстрое подавление секреции НС: эзомепразол (нексиум) 80 мг внутривенно (в/в), пантопразол (контролок) 40 мг в/в, омепразол (омез) – 40 мг в/в.

Постоянная поддерживающая терапия ГЭРБ: эзомепразол (нексиум) 20 мг 1 раз в сутки, пантопразол (контролок) 20 мг в сутки, рабепразол (париет) – 10 мг в сутки, лансопразол (ланзап) по 15–30 мг в сутки, омепразол – 10–20 мг 1 раз в сутки.

Терапия «по требованию» (при возникновении симптомов): эзомепразол (нексиум) 20 мг в сутки, рабепразол (париет) 10 мг в сутки (в среднем 2–3 раза в неделю), иногда 1 раз в 5–7 дней.

В начале курса терапии ГЭРБ рекомендуется комбинация ИПП с альгинатами или антацидами до достижения стойкого контроля симптомов (изжоги и регургитации).

При классическом рефлюксном синдроме (эндоскопически негативной ГЭРБ), а также при неэффективности ИПП используют монотерапию альгинатами продолжительностью не менее 6 недель.

Язвенная болезнь рассматривается как полиэтиологическое заболевание, ведущую роль в возникновении которой играет *H. pylori*, агрессивные свойства желудочного сока и снижение защитных механизмов, которые обеспечивают целостность СО ЖКТ. К агрессивным факторам относят: НСЛ и пепсин (ацидопептическая агрессия), *H. pylori* (бактериальные токсины, воспаление), желчные кислоты, НПВП, алкоголь. Защитные механизмы включают: слизисто-бикарбонатный барьер, продукцию простагландинов, постоянную регенерацию клеток СО.

К редким причинам относят:

- заболевания, сопровождающиеся повышением уровня сывороточного гастрина (синдром Золлингера–Эллисона, множественная эндокринная неоплазия, резекция тонкой кишки);
- заболевания, сопровождающиеся повышением сывороточного гистамина: системный мастоцитоз, базофильная лейкопения, гиперплазия тучных клеток/базофилов;
- вирусные и другие инфекции;
- болезнь Крона;
- нарушение абдоминального кровотока;
- генетические нарушения (амилоидоз III типа, порфирия и др.);

Частота развития НПВП-ассоциированных язв составляет 25%, эрозий – 50%, риск кровотечений возрастает в 3 раза.

Токсические эффекты НПВП на слизистую оболочку могут быть сгруппированы в две категории.

1. Местный эффект, или первая фаза действия. Токсические влияния, независимые от ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), участвующего в синтезе простагландинов, включаются с приема первой дозы препарата. В первую фазу, продолжающуюся в среднем до 2 недель, НПВП оказывают местно-раздражающее действие: проникают через мембрану эпителиальных клеток в цитоплазму, где накапливаются в очень высокой концентрации, вызывая локальные токсические эффекты. Возникают подслизистые геморрагии и эрозии, которые в условиях ацидопептической агрессии трансформируются в язвы.

Токсические эффекты уменьшаются при использовании препаратов в энтеросолюбильной оболочке, а также при парентеральном и ректальном введении.

- Системные эффекты, или вторая фаза действия. Токсические влияния обусловлены ингибированием ЦОГ, включаются через 10–14 дней от начала приема препарата. При использовании НПВП сроком более 3 месяцев, в том числе в энтеросолюбильной оболочке, а также при парентеральном и ректальном введении резко возрастает риск нарушений простагландин-зависимых механизмов защиты СО желудка от ацидопептической агрессии с образованием эрозий и язв. Токсические эффекты снижаются при использовании селективных НПВП, ингибирующих преимущественно ЦОГ-2, оказывают на СО желудка менее токсический эффект.

## Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*

*Лечение H. pylori в эру повышения резистентности к антибиотикам*

**I линия.** Используются схемы с частотой эрадикации *H. pylori* более 90%.

- Одновременный прием 2 раза в сутки в течение 10 дней: одного из ИПП в стандартной дозировке: эзомепразол (нексиум) 40 мг, пантопразол (контролок) 40 мг, рабепразол (париет) 20 мг, омепразол 20 мг, за 0,5 часа до завтрака и ужина + во время завтрака и ужина амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг + метронидазол или тинидазол 500 мг.
- Последовательный прием в течение 10 дней: 5 дней ИПП + амоксициллин, затем следующие 5 дней ИПП + кларитромицин + метронидазол или тинидазол.
- Классическая висмутсодержащая квадротерапия в течение 10 дней: ИПП 2 раза в сутки + субцитрат висмута (де-нол 240 мг 2 раза в сутки) + тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки + метронидазол или тинидазол 500 мг 3 раза в сутки.
- Модифицированная квадротерапия в течение 10 дней: ИПП 2 раза в сутки до еды + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + препарат висмута (де-нол) 240 мг 2 раза в сутки. Принимать в течение 10 дней.

Резервные схемы эрадикации *H. pylori*:

- ИПП + левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки 14 дней;
- ИПП + рифабутин 150 мг + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки 14 дней.

**II линия.** Проводится при отсутствии эрадикации *H. pylori* после лечения больных одним из вариантов терапии первой линии.

*Второй вариант.* Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с нитрофурановым препаратом: фуразолидоном (100 мг 4 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки) продолжительностью 10–14 дней.

*Третий вариант.* Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), рифаксимин (400 мг 2 раза в сутки), висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки) в течение 14 дней.

**III линия.** При отсутствии эрадикации *H. pylori* после лечения препаратами второй линии рекомендуется подбор терапии только после определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

В качестве адьювантной терапии для уменьшения побочных действий антихеликобактерной терапии необходимо в схемы лечения добавить пробиотики и пребиотики.

## Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с *H. pylori*

Антисекреторные препараты: один из ингибиторов протонной помпы (эзомепразол (нексиум) 40 мг, пантопразол (контролок) 40 мг, рабепразол (париет) 20 мг, омепразол 20 мг 1–2 раза в сутки) в течение 2–3 недель.

Гастропротекторы: висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки), сульфат по 0,5–1,0 г 4 раза в сутки 14–28 дней.

Антациды (невсасывающиеся – маалокс, содержащий гидроксид алюминия и магния, и фосфалюгель, в состав которого входит фосфат алюминия) могут применяться в комплексной терапии в качестве симптоматического средства и в монотерапии – до проведения pH-метрии и диагностики *H. pylori*. Антациды целесообразно назначать через 1–1,5 часа после еды 3–4 раза в сутки перед сном.

Эрозивно-язвенные поражения СО желудка, ассоциированные с приемом НПВП (*H. pylori*-ассоциированные):

- всем больным, которым предстоит длительное лечение обычными НПВП, коксибами или ацетилсалициловой кислотой, рекомендуется использование стратегии *test&reat* (диагностировать *H. pylori* и проводить эрадикацию);
- при *H. pylori* + проводится четырехкомпонентная эрадикационная терапия (ИПП 2 раза в сутки + 2 антибиотика + препарат висмута) в течение 10–14 дней;
- продолжение терапии ИПП стандартными дозами 2 раза в сутки до 1 месяца (до заживления язв и эрозий).

Назначается поддерживающая терапия ИПП в стандартных дозах 1 раз утром на период приема НПВП для пациентов с наличием в анамнезе КЗЗ.

В терапии эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и ДПК блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина и М-холиноблокаторы не используются.

Пациентам с функциональной диспепсией проводят эрадикационную терапию при *H. pylori* + амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки 7–10–14 дней. Пациентам после эрадикационной терапии в качестве второй линии следует применять ИПП (эзомепразол (нексиум) 40 мг, пантопразол (контролок) 40 мг, рабепразол (париет) 20 мг, омепразол 20 мг).

При ФД в сочетании с эпигастральным болевым синдромом (ЭБС) и постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС) назначают комбинированные препараты, включающие ИПП + прокинетики: омепразол + домперидон (омез-Д) – 1 капсула 3 раза в сутки до еды, лимзер 1 капсула 1 раз в сутки, домстал-О по 1 капсуле 3–4 раза в сутки за 15 минут до еды.

При значительных дисмоторных функциональных нарушениях (при ПДС) назначают прокинетики – чаще всего антагонисты

допаминовых рецепторов (домперидон, метаклопрамид) и агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов серотонина (итоприд, мосаприд) по 10 мг (1 табл.) 3 раза в сутки в течение 2 недель, затем по 1 табл. в режиме «по требованию».

Препараты повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливают сократительную способность желудка и препятствуют его релаксации, ускоряют эвакуацию из желудка, улучшают антродуоденальную координацию.

#### Препараты второй линии для лечения ФД

1. Антидепрессанты: этифоксин (стрезам) – по 1 капсуле (50 мг) 3 раза в сутки, сертралин (серлифт) – по 1 табл. (50 мг) 1 раз в сутки независимо от приема пищи, мirtазапин (ремерон) – по 1 табл. (15 мг) 1–2 раза в сутки, дулоксетин (симбалта) по 1 капсуле в суточной дозе 30–60 мг. Согласно рекомендациям Римского консенсуса III продолжительность терапии антидепрессантами должна быть не менее 1 года.
2. Антациды: альмагель-нео, альмагель Т, маалокс 3–4 раза в сутки.
3. Пеногасители, которые содержат симетикон: гвайазулен (экстракт ромашки) 4 мг + симетикон 3 мг (пепсан) по 1 пакетик 3 раза в сутки за 40 минут до еды, или эспумизан по схеме: 3 капсулы 3 раза в сутки 5–7 дней, потом 3 капсулы 2 раза в сутки 5–7 дней и 3 капсулы 1 раз в сутки 5–7 дней, дисфлатил по 20–30 капель 3 раза в сутки. Симетикон обладает антифлатульным эффектом, ингибирует рост *H. pylori*.

С целью устранения желудочного дискомфорта следует применять комбинированные фитопрепараты: венгеро-нова – применяется при ЭБС у больных с ФД по 3 табл. 2–3 раза в сутки за 2 часа до или через 2 часа после приема пищи, запивая небольшим количеством воды; комбинированный препарат, содержащий жидкие экстракты фитопрепаратов (гастритол), назначается по 25–30 капель 3 раза в сутки; комбинированный фитопрепарат (иберогаст) – по 20–30 капель с водой 3 раза в сутки перед приемом пищи; препарат, содержащий экстракт ампилописа кантониенсиса (ампилоп) – назначается по 1–2 капсуле 3 раза в сутки после еды при ФД с ЭБС, мелатонин (в виде препарата вита-мелатонина или мелаксена) применяется при ЭБС у больных ФД в дозе 3 мг на ночь в течение 3 недель и в дозе 1,5 мг 1–2 раза в сутки соответственно.

Таким образом, выбор терапии диспепсии определяется ее вариантом. «Базисными» препаратами при всех вариантах диспепсии являются ИПП. При дисмоторном варианте добавляют прокинетики в стандартных дозировках в течение 2–4 недель или другие препараты, влияющие на симптомы болезни (например, невсасывающиеся антациды).

В случае *H. pylori*-ассоциированной диспепсии возможно этиотропное лечение – назначение эрадикационных схем согласно международным рекомендациям.

Синдром Золлингера–Эллисона является проявлением гастрин-секретирующей нейроэндокринной опухоли (гастроиномы) поджелудочной железы или ДПК, вырабатывающей большие количества гастрина, в результате чего появляется изъязвление гастродуоденальной СО. Синдром Золлингера–Эллисона является редким заболеванием, которое обнаруживается менее чем

у 1% больных с язвами желудка или ДПК любого происхождения. Различают два типа синдрома Золлингера–Эллисона. При типе 1 имеется резко выраженная гиперплазия G-клеток в антральном отделе желудка, при типе 2 – гормонально-активная опухоль.

Оперативное лечение – удаление локализованной опухоли – является наиболее благоприятным с прогностической точки зрения методом лечения, однако это не всегда возможно, например, наличие множественных метастазов гастриномы в печень исключает такую тактику. Поэтому большинству больных с синдромом Золлингера–Эллисона проводится симптоматическое лечение, целью которого является контроль гиперсекреции, рубцевание эрозивно-язвенных дефектов и профилактика их возникновения. До появления активных антисекреторных препаратов (ИПП) единственной возможностью подавления желудочной секреции было проведение тотальной гастрэктомии.

Доза ИПП подбирается индивидуально («титруется») до уровня фиксирования базальной кислотной продукции ниже 10 ммоль/ч. Суточная доза превышает стандартные в 2–6 раз (40–120 мг омепразола). ИПП вводят парентерально.

В заключение можно сделать вывод, что при выборе оптимального препарата для терапии КЗЗ необходимо, прежде всего, учитывать его клиническую эффективность, основанную на скорости купирования симптомов, скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов, в соответствии с последними рекомендациями Маастрихта-4, что позволит добиться быстрого наступления клинического эффекта.

## Литература

1. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И., Чернобай А.И. та ін. Кислотозалежні захворювання. Навч. посібник. – Харків, 2005. – 150 с.
2. Звягинцева Т.Д. та др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. – Харьков, 2005. – 40 с.
3. Васильев Ю.В., Машарова А.А., Янова О.Б. и др. Опыт применения Гевискона в устранении желудочно-пищеводного рефлюкса у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2007. – №2.
4. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Изжога как острое состояние // *Медицина неотложных состояний.* – 2007. – №4. – С. 24–27.
5. Ткач С.М. Исследование эффективности пантопризола в дозе 20 мг // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2009. – Т. 2, №2. – С. 66–67.
6. Передерий В., Ткач С. и др. Кислотозависимые заболевания. – К., 2008. – 425 с.
7. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Функциональные нарушения моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта и их патогенетическая коррекция // *Новости медицины и фармации.* – 2009. – №294. – С. 7–11.
8. Харченко Н.В. Функциональная диспепсия – актуальная проблема гастроэнтерологии // *Gastroenterology.* – 2009. – №4. – Р. 2–6.
9. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении ГЭРБ // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2009. – Т. 19, №2. – С. 79–84.
10. Звягинцева Т.Д. та ін. Функціональні захворювання органів травлення. Навч. посібник. – Харків: Точка, 2010. – 167 с.
11. Апина Т.Л. Две цели лечения язвенной болезни – заживление язвы и эрадикация *Helicobacter pylori* // *Сучасна гастроентерологія.* – 2010. – №3. – С. 48–53.
12. Ткач С.М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий // *Сучасна гастроентерологія.* – 2011. – №6. – С. 56–65.
13. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135. – P. 1383–1391.
14. Anand G., Katz P.O. Gastroesophageal reflux disease and obesity // *Rev. Gastroenterol. Disord.* – 2008. – Vol. 8 (4). – P. 233–239.
15. Kinoshita Y., Ashida K., Miwa H., Hongo M. The impact of live style modification on the health-related quality of life of patients with reflux esophagitis receiving treatment with a proton pump inhibitor // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104 (5). – P. 1106–1111.

# Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

## Випуск 4/2012

**Фах:** гастроентерологія

**Модератор:** кафедра гастроентерології ХМАПО

**Термін відправлення відповідей:** протягом одного місяця з дати отримання журналу

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

### Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ \_\_\_\_\_  
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) \_\_\_\_\_

#### 3. Професійні дані

Спеціальність \_\_\_\_\_ Звання \_\_\_\_\_ Посада \_\_\_\_\_

Останнє удосконалення (вид) \_\_\_\_\_ Останнє удосконалення (років) \_\_\_\_\_

#### 4. Місце роботи

Повна назва закладу \_\_\_\_\_

Повна адреса закладу \_\_\_\_\_

**Відомча належність** (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. \_\_\_\_\_

#### 5. Домашня адреса

Індекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_ Район \_\_\_\_\_ Місто \_\_\_\_\_

Вулиця \_\_\_\_\_ Будинок \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

#### 6. Контактні телефони

Домашній \_\_\_\_\_ Робочий \_\_\_\_\_ Мобільний \_\_\_\_\_

7. E-mail \_\_\_\_\_

Особистий підпис \_\_\_\_\_

Я, \_\_\_\_\_ (П.І.Б.), надаю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

\_\_\_\_\_ Ваш підпис

Надсилати лише оригінали тестів

#### Правила відповідей на тести:

Позначаєте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

#### Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.