

Ингибиторы протонной помпы — эталон лечения кислотозависимых заболеваний

Гомельский государственный медицинский университет

В группу кислотозависимых заболеваний входят гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочная диспепсия (чаще язвенноподобный вариант), гастриты, дуодениты, желудочная, дуоденальная и гастроэюнальная язва, синдром Золлингера—Эллисона, симптоматическая патологическая гиперсекреция (например, при гиперпаратиреозе и других эндокринных заболеваниях), а также ряд обозначенных в МКБ 10-го пересмотра синдромов и болезненных состояний (изжога, абдоминальная боль и др.).

О широкой распространенности кислотозависимых заболеваний можно судить по следующим фактам: по данным многоцентровых исследований, симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отмечаются у 40–50% взрослого населения; клинические проявления в виде желудочной диспепсии среди взрослых составляют 30–35% (из них примерно 1/3 случаев диспепсии приходится на функциональные нарушения). Из-за отсутствия зависимости клинических проявлений от морфологических изменений слизистой оболочки желудка оценить истинную распространенность хронического гастрита достаточно сложно. По данным ведущих российских гастроэнтерологов, его распространенность в популяции достигает 80% (следует подчеркнуть, что диагноз «хронический гастрит» должен быть основан на гистологической верификации). Пептические язвы выявляются у 5–10% взрослого населения. С учетом гиперсекреторных состояний при эндокринных нарушениях, а также кислотоассоциированных синдромов и неуточненных состояний (изжога, абдоминальная боль и др.), практически не отраженных в официальной статистике, становится неопровержимым факт широкой распространенности кислотозависимых заболеваний, которая имеет тенденцию к росту. Исходя из этого высока актуальность их эффективной терапии.

Основа лечения кислотозависимых заболеваний — курсовая или поддерживающая терапия антисекреторными препаратами. Степень и продолжительность повышения значений рН являются прогностическими факторами при заболеваниях, связанных с избыточной продукцией кислоты. Так, оптимальным условием для заживления язвы двенадцатиперстной кишки является поддержание рН > 3 в течение 18 часов в сутки, для лечения рефлюкс-эзофагита — рН > 4, для эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* — рН > 5.

Секреция хлористоводородной кислоты клетками слизистой оболочки желудка осуществляется при помощи специфического транспортного белка-фермента париетальных клеток желудка — H⁺/K⁺-АТФазы (так называемого протонного насоса, или протонной помпы), функция которого заключается в пере-

носе протонов (ионов H⁺) из париетальной клетки, а ионов K⁺ — внутрь нее. Ион K⁺ в дальнейшем способствует электронейтральному переносу анионов Cl⁻, необходимых для образования хлористоводородной кислоты. Данный процесс активируется преимущественно биогенными веществами — гистамином, гастрином и ацетилхолином почти в равной степени. Вот почему применение блокаторов рецепторов париетальной клетки (H₂-гистаминовых, гастриновых и ацетилхолиновых) оказывается недостаточно эффективной мерой для подавления кислотопродукции. Поэтому некогда популярные препараты — блокаторы M-холино-, H₂-гистаминовых рецепторов — практически полностью уступили место более эффективным антисекреторным средствам — ингибиторам протонной помпы (ИПП). «Гистамин — это уже воспоминание о прошлом, а протонная помпа — это понимание настоящего», — такое заключение сделал в 1996 г. известный гастроэнтеролог I. Modilin после получения результатов использования ИПП у больных с пептической язвой.

Первые ИПП (тимопразол и омепразол) были синтезированы в 1976 г. Тимопразол не нашел широкого применения, а омепразол стал «виновником» переворота в лечении кислотозависимых заболеваний. Именно он был официально рекомендован для клинического применения в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме. Одной из причин признания омепразола стало подтверждение его эффективности в схемах эрадикации бактерии *Helicobacter pylori*, открытие которой в 1983 г. заставило пересмотреть взгляды на природу ряда гастродуоденальных заболеваний.

Но, несмотря на всеобщее признание омепразола как первого эффективного представителя ИПП, поиски в направлении его совершенствования продолжались, и в 1992 г. был синтезирован ИПП нового поколения — лансопразол. Спустя несколько лет в арсенале врачей всего мира появились ИПП следующих поколений: пантопразол, рабепразол, эзомепразол. По химическому строению все ИПП являются производными омепразола, точнее, его химической основы — бензимидазола и имеют единое молекулярное ядро, различаясь только химическими радикалами — «надстройкой» ядра, которая и придает им индивидуальные свойства. Эти свойства касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоснижающего эффекта, особенностей взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами (метаболизирующимися системой цитохрома P450 в печени).

Ингибиторы протонной помпы избирательно накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки (рН от 0,8 до 1), где их концентрация в 1000 раз превосходит

концентрацию в крови. В секреторных канальцах эти лекарственные средства претерпевают ряд изменений и переходят в активную форму (сульфенамид). К протонному насосу, состоящему из двух белковых субъединиц — а и b, как раз и прикрепляются все ИПП (а именно к SH-группе его b-субъединицы), создавая прочные ковалентные связи, исключая возможность конформационных переходов фермента, и необратимо блокируют его работу, несмотря на стимуляцию гистаминовых, гастриновых и ацетилхолиновых рецепторов париетальной клетки. 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 pH, что доказано многочисленными исследованиями с 24-часовой внутрижелудочной pH-метрией. Влияние этих лекарственных средств на кислую продукцию и pH дозозависимо. Стандартная доза ИПП (20 мг) при ежедневном приеме позволяет снизить интрагастральную кислотность на 80%. Для сравнения: снижение интрагастральной кислотности при применении стандартных доз ранитидина 300 мг или фамотидина 40 мг составляет 69% и 70% соответственно.

Все вышесказанное объясняет лидирующее положение данного класса лекарственных препаратов в терапии кислотозависимых заболеваний.

Лансопризол доступен по стоимости для пациентов и удовлетворяет врачей своей высокой эффективностью и безопасностью, сравнимыми с более поздними и дорогостоящими представителями ИПП (соотношение «цена—качество» для лансопризола наиболее адекватно). Являясь слабым основанием, лансопризол может всасываться только из тонкой кишки, поэтому выпускается в кислотоустойчивых капсулах. Имея большую по сравнению с омепразолом липофильность, препарат быстро проникает внутрь париетальной клетки. Лансопризол, как и другие ИПП, относится к предшественникам лекарств. Активация лансопризола происходит в кислой среде благодаря реакции протонирования, в результате которой молекула вещества приобретает положительный заряд, превращаясь в циклический сульфенамид — активную форму лансопризола. Последняя немедленно вступает в ковалентную связь с SH-группами протонной помпы, блокируя кислую продукцию. Лансопризол способен превращаться в активную форму при pH не выше 4,0. Чем ниже pH, тем быстрее и в более полном объеме активируются молекулы лансопризола, и наоборот. Что это означает? В организме человека клетки некоторых органов (дистальные отделы кишечника, эпителий желчных ходов, почечные канальцы, эпителий роговицы, сосуды гладких мышц, нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты, остеокласты, митохондрии сердца и печени, гранулы хромаффина) содержат лизосомы и секреторные гранулы, pH внутри которых может составлять 4,5–5,0, а некоторые из них — еще и структуры, подобные протонной помпе. У отдельных ИПП (например, рабепразола) слишком большой диапазон pH, при котором происходит адекватная активация ИПП, — от 1,0 до 5,0, и это повышает вероятность развития нежелательных реакций в субклеточных структурах (в виде торможения их функции), особенно в лизосомах неспецифической иммунной системы, составляющей первую линию защиты против бактериальных и вирусных инфекций (что влечет за собой повышение частоты ОРВИ, ринитов, фарингитов на фоне лечения и после него).

Примечательно, что лансопризол имеет большее число участков связывания в париетальной клетке в сравнении с омепразолом (4 против 3), лучшую биодоступность и липофильность, меньшее время, требующееся для достижения максимальной концентрации в плазме крови, с чем связано более быстрое достижение антисекреторного эффекта. Наибольшая биодоступность лансопризола отмечается в утренние часы, прием пищи и антацидов может влиять на нее (хотя и незначительно), поэтому рекомендуется принимать лансопризол до еды. Период полувыведения лансопризола выше, что оказывает влияние на продолжительность антисекреторного эффекта, которая у него также несколько больше, чем у омепразола. Степень ингибирования соляной кислоты лансопризолом в 2,4 раза выше, чем у омепразола в той же самой дозе, что объясняет более выраженное действие лансопризола на уровень секреции в желудке. Так, в ряде исследований показано, что лансопризол более стойко и длительно удерживает pH желудка на уровне 4,0 (что способствует ускорению заживления пептических язв и более раннему уменьшению клинических симптомов заболевания в сравнении с омепразолом и пантопризолом). Лансопризол более выраженно ингибирует уреазу *Helicobacter pylori* в сравнении с омепразолом и пантопризолом, что следует из его более низкой минимальной ингибирующей концентрации (6,25 мг/л для лансопризола, 50 мг/л для омепразола и 128 мг/л для пантопризола). В сочетании с антибактериальными препаратами, рекомендованными Маастрихтскими консенсусами, антипролиферативная активность лансопризола в отношении *Helicobacter pylori* в несколько раз превышает таковую у омепразола. Лансопризол повышает оксигенацию слизистой оболочки желудка, стимулирует выработку бикарбонатов, что в сочетании с торможением синтеза пепсина оказывает выраженное гастропротекторное действие, повышая потенциал защитных факторов слизистой оболочки желудка, особенно при длительной поддерживающей терапии. Однократная дневная доза лансопризола (30 мг) обеспечивает заживление дуоденальных язв через 2 недели у 75–80% больных, через 4 недели — у 93–95%. Лансопризол способствует более быстрому заживлению дуоденальных язв, чем омепразол (процент заживления через 2 недели — 74% против 53% для омепразола). При длительно незаживающих язвах желудка лансопризол также более эффективен, чем омепразол (заживление через 8 недель у 93% больных против 82% при применении омепразола), а при рефлюкс-эзофагитах быстрее устраняет или облегчает симптоматику. В двойном слепом контролируемом плацебо-исследовании Rasmussen et al. показали, что прием омепразола в дозе 40 мг ежедневно приводил к снижению моторно-эвакуаторной функции желудка, связанному с уменьшением уровней мотилина, гастрина и холецистокинина в плазме крови. Многие авторы склоняются к мнению, что данный феномен может быть причиной возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни после эрадикационной терапии. Лансопризол в дозе 30–60 мг в сутки не вызывал нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка при длительном использовании.

Метаболизм большинства ИПП осуществляется преимущественно в печени с участием двух изоформ цитохрома P450 — 2C19 и 3A4. Метаболизуясь в печени, большинство антисекреторных препаратов, в том числе омепразол, оказывают влияние на микросомальные ферменты гепатоцитов, изменяя моноокси-

дазную активность системы цитохрома P450 (изоформы 2C19), и могут замедлять метаболизм многих лекарственных средств, таких как диазепам, фенитоин, варфарин, β -адреноблокаторы, дигоксин, диклофенак, этанол, фенацетин, ацетаминофен, кларитромицин и др. Лансопризол проявляет большую селективность при влиянии на микросомальные ферменты печени и поэтому в значительно меньшей мере, чем омепризол, метаболизируется через изоформу 2C19 системы цитохрома P450. Это обуславливает практическое отсутствие клинически значимого воздействия на метаболизм перечисленных лекарственных препаратов, что делает лечение лансопризолом более безопасным (тем не менее требуется контроль при одновременном приеме теофиллина). При длительном применении лансопризола (более 3 лет в дозе 30 мг) не выявлено достоверных признаков изменения морфологии слизистой оболочки желудка (увеличения плотности энтерохромафиноподобных клеток), что свидетельствует о безопасности лансопризола в отношении развития неопластических процессов.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) ранее относили к рефлюксному варианту желудочной диспепсии. В настоящее время ГЭРБ является самостоятельной нозологической формой (в МКБ-10: K21.0 – гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом, K21.9 – гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита). Для лечения ГЭРБ применяют лекарственные препараты различных классов: антациды, алгинаты, прокинетики, H_2 -блокаторы рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы. Выбор терапии определяется формой ГЭРБ (эндоскопически негативная или протекающая с рефлюкс-эзофагитом) и тяжестью рефлюкс-эзофагита. Антацидные препараты и алгинаты малоэффективны как в отношении длительного купирования симптомов, так и в отношении морфологических проявлений эзофагита, поэтому имеют вспомогательное значение (используются «по требованию»). Традиционно эти препараты применяются как средство экстренной самопомощи, так как клинический эффект наступает быстро, а препараты доступны и имеются во многих домашних аптечках, что и определяет их популярность, несмотря на многочисленные недостатки.

Прокинетики – группа препаратов, влияющих на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта. Прокинетики (метоклопрамид, домперидон), не воздействуя на желудочную секрецию, но улучшая барьерную функцию нижнего пищеводного сфинктера, столь же эффективны, как и H_2 -гистаминоблокаторы. Используются прокинетики в стандартной дозе (10 мг) 3–4 раза в сутки перед едой и на ночь в течение месяца. При ГЭРБ без эзофагита или при легких формах заболевания применяют блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов в стандартных дозировках (ранитидин по 150 мг, фамотидин по 20 мг) 2 раза в сутки в течение 1–2 месяцев с постепенным снижением дозы до поддерживающей (как правило, половины лечебной). И все же лучшие результаты показали самые мощные блокаторы кислотной продукции – ингибиторы протонной помпы. Они превосходят и прокинетики, и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов в купировании симптоматики и в лечении эзофагита. В настоящее время этот класс лекарственных средств рекомендуют использовать в качестве начальной терапии любой формы ГЭРБ, начиная со среднетерапевтических доз (при тяжелой степени

эзофагита прием препаратов 2 раза в сутки в удвоенной дозе) с возможностью комбинации их с прокинетики и антацидами (последние – курсом не более 2–4 недель из-за возможных побочных эффектов) и последующим переводом пациента на поддерживающее лечение половиной стандартной дозы препарата. При эзофагите IV и V степени тяжести (по классификации Савари–Миллера) необходима консультация большого хирурга и онкологом в связи с возможностью развития метаплазии (пищевод Баррета), дисплазии. При неэффективности консервативной терапии в течение 3 месяцев или развитии осложнений (тяжелая дисплазия, подозрение на малигнизацию) рекомендуется хирургическое лечение.

Диспепсия

Синдром функциональной желудочной диспепсии (в МКБ-10: K30 – диспепсия) – обобщающее понятие, обозначающее расстройство пищеварения и предполагающее наличие в течение не менее 12 недель за последние 12 месяцев боли или дискомфорта в верхней части живота, не связанных с дефекацией или частотой и характером стула, если в процессе тщательного обследования пациента не удается выявить какое-либо органическое заболевание. Выделяют три основных варианта диспепсии: язвенноподобный, дискинетический (дисмоторный) и неопределенный (неспецифический).

При язвенноподобном варианте пациенты предъявляют жалобы на боли и ощущение дискомфорта в подложечной области, возникающие натощак или ночью и проходящие после приема пищи или антацидных препаратов. При дискинетическом (дисмоторном) варианте у больных отмечаются тяжесть и чувство переполнения в подложечной области после еды, вздутие, тошнота. При неспецифическом (неопределенном) варианте диспепсии жалобы, предъявляемые больными, иногда трудно отнести к язвенноподобной либо дисмоторной диспепсии. Возможны смешанные варианты диспепсии.

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). При язвенноподобном варианте можно начинать лечение с невсасывающихся антацидов коротким курсом, при их неэффективности – использовать блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов в стандартных дозировках. В случае *Helicobacter pylori*-ассоциированной диспепсии возможно этиотропное лечение – назначение эрадикационных схем согласно международным рекомендациям. При адекватном лечении диспепсии должно наступить в течение 2–4 недель (эмпирическая терапия может продолжаться до 6 недель). Отсутствие эффекта от проводимого лечения должно насторожить врача в плане наличия у пациента органического заболевания и необходимости проведения дополнительных диагностических мероприятий (особенно при наличии симптомов «тревоги», в том числе если симптомы диспепсии впервые появились в возрасте старше 40 лет).

Хронический гастрит

Хронический гастрит – хронический воспалительный процесс слизистой оболочки желудка (в МКБ-10: K29.3 – хрони-

ческий поверхностный гастрит, K29.4 — хронический атрофический гастрит). Современная гастроэнтерология предполагает обязательную морфологическую верификацию хронического гастрита при гистологическом исследовании гастробиоптатов в соответствии с критериями визуально-аналоговой шкалы Сиднейско-Хьюстонской классификации хронического гастрита (активность, степень атрофии, кишечной метаплазии и обсемененности *Helicobacter pylori*), а также эндоскопической (топической) оценкой распространенности (антральный, фундальный, пангастрит). Лечение хронического гастрита предусматривает устранение этиологического фактора (например, эрадикация *Helicobacter pylori* при геликобактер-ассоциированном гастрите, устранение билиарного рефлюкса и др.). Не имея практической возможности влиять на процессы атрофии в желудке, а лишь на активность воспаления, лечение гастрита преследует цель купирования клинической симптоматики в течение 1–4 недель и сопутствующих проявлений (например, назначение витамина В₁₂ при мегалобластной анемии). Оценка эффективности терапии предусматривает контроль эрадикации *Helicobacter pylori* (не ранее, чем через 2 месяца после окончания лечения), через 1 год — уменьшение степени активности воспаления. Важна также стабилизация других морфологических изменений слизистой оболочки желудка при адекватной терапии (атрофии и метаплазии). При прогрессировании вышеперечисленных морфологических изменений, появлении дисплазии кратность эндоскопических исследований с биопсией увеличивается до 4 раз в год, а при тяжелой степени дисплазии обязательна консультация больного онкологом. Эрадикация *Helicobacter pylori* у инфицированных лиц приводит к уменьшению или исчезновению воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка, стабилизации явлений атрофии, метаплазии, дисплазии и к снижению риска возникновения рака желудка.

Пептические язвы

Язва является следствием нарушения равновесия между защитными (секреция слизи, простагландинов, бикарбонатов, кровообращение, клеточное обновление) и повреждающими (кислота, пепсин, *Helicobacter pylori*, желчные кислоты, панкреатические ферменты) факторами. И по сей день знаменитый постулат К. Шварца «без кислоты нет язвы» продолжает оставаться актуальным. Язва — макроскопически определяемый дефект стенки желудка или 12-перстной кишки, захватывающий слизистую и подслизистый слой, который может распространяться и в глубже лежащие слои. Вместо термина «язвенная болезнь» в настоящее время используется термин «пептическая язва». В МКБ-10: K25 — язва желудка (включая эрозии желудка), K26 — дуоденальная язва (включая эрозии двенадцатиперстной кишки), K28 — гастроэюнальная язва или эрозия. Используются также подгрупповые характеристики остроты развития и тяжести течения от 0 до 9.

Лечение пептической язвы включает устранение этиологических и повреждающих факторов (эрадикация *Helicobacter pylori* и др.), блокирование агрессивных факторов желудочного сока, в первую очередь хлористоводородной кислоты, гастроцитопroteкцию, стимуляцию защитного слизеобразования, нормализацию моторики желудочно-кишечного тракта (подавление дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса), симптоматическое лечение проявлений диспепсии.

При рецидиве дуоденальной язвы применяют блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин 300 мг, фамотидин 40 мг) в 1 или 2 приема в течение 1–1,5 месяца с последующим снижением дозы до поддерживающей (как правило, половины лечебной) или (лучше) самые мощные блокаторы кислотной продукции — ИПП в стандартной суточной дозе на протяжении 1–1,5 месяца с последующим снижением дозы до поддерживающей (половины лечебной). При рецидиве желудочной язвы применяют блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин 300 мг, фамотидин 40 мг) в 1 или 2 приема в течение 2–3 месяцев с последующим снижением дозы до поддерживающей (как правило, половины лечебной) или (лучше) самые мощные блокаторы кислотной продукции — ИПП в стандартной суточной дозе 2–3 месяца с последующим снижением дозы до поддерживающей (половины лечебной). Дополнительный вариант — использование гастроцитопroteкторов в стандартных дозировках в течение 1–1,5 месяца. Невсасывающиеся антациды применяют «по требованию».

Установление факта ассоциации пептической язвы с *Helicobacter pylori* является показанием к эрадикации микроорганизма. В случае дуоденальной язвы возможно проведение эмпирического курса эрадикационной терапии, если она ранее не назначалась.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* (Маастрихтский консенсус-1 (1996), -2 (2000), -3 (2005)) ингибиторы протонной помпы являются обязательными компонентами схем эрадикационной терапии и первой («тройная» схема), и второй линии («квадротерапия»). При гастритах, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в качестве терапии первой линии рекомендуется использовать тройные схемы на основе ИПП в стандартной дозе 2 раза в день. Повышение и фиксирование pH на уровне выше 5 достаточно для синергического действия ИПП и двух антибактериальных препаратов (в сочетании с препаратом висмута при «квадротерапии») в уничтожении *Helicobacter pylori*. Из антибактериальных препаратов с позиций доказательной медицины рекомендуются комбинации кларитромицина по 500 мг 2 раза в день (лучше в конце приема пищи) и амоксициллина по 1000 мг 2 раза в день или кларитромицина и метронидазола (тинидазола) по 500 мг 2 раза в день в схемах «тройной» терапии и тетрациклина по 500 мг 4 раза в день, метронидазола (тинидазола) по 500 мг 2 раза в день, коллоидного субцитрата (субсалицилата) висмута по 120 мг (в пересчете на окись висмута) 4 раза в день — в схеме «квадротерапии». Мощный антисекреторный эффект ИПП важен для ликвидации микроорганизма, занимающего весьма своеобразную «экологическую нишу». Смещение pH к более нейтральным значениям под влиянием ИПП оказывается абсолютно необходимым условием для антигеликобактерного эффекта антибиотиков. Производные бензимидазолов влияют на их биодоступность, особенно кларитромицина и тетрациклина. Сочетание ИПП и кларитромицина увеличивает время полужизни обоих компонентов, а также концентрацию макролида в слизистой оболочке антрального отдела и желудочной слизи. Для терапии второй линии рекомендованы схемы «квадротерапии», дополненные препаратами висмута. Коллоидный субцитрат (субсалицилат) висмута проникает в желудочную слизь, что позволяет ему уничтожать бактерии, находящиеся вне досяга-

мости других антибактериальных средств, и подавлять адгезию *Helicobacter pylori* к слизистой оболочке желудка.

Важно соблюдать стандартные протоколы эрадикационной терапии в отношении как самих препаратов (не следует заменять их на аналоги, изменять комбинации), так и их дозировок и режима назначения. Неадекватное и (или) неправильное лечение инфекции *Helicobacter pylori* приводит к появлению у населения большого числа штаммов бактерий, устойчивых к действию известных антибиотиков.

Ни одна из вышеупомянутых схем не ведет к эрадикации *Helicobacter pylori* у 100 % пациентов, схемы постоянно модифицируются, дополняются и заменяются на более совершенные. Последние могут использоваться, если данные об их эффективности получены в соответствии с принципами доказательной медицины.

Для повышения эффективности эрадикационных схем предлагается назначение антибактериальных препаратов на фоне приема ИПП, начатого ранее на 3–4 дня (для изменения внутрижелудочной pH), а также увеличить продолжительность антибактериального лечения с 7 до 10–14 дней. При отсутствии эффекта от схем «тройной» терапии следует использовать «квадротерапию».

По данным многочисленных исследований, сама эрадикационная терапия не ускоряет сроков рубцевания (эпителизации) дефектов слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, но при достижении эрадикации *Helicobacter pylori* рецидивы язв почти прекращаются, а такие угрожающие жизни осложнения, как прободение и кровотечение, наблюдаются редко. Если бактерию *Helicobacter pylori* уничтожить не удастся, частота рецидивов остается на прежнем уровне. Следует помнить, что под видом желудочной язвы может скрываться первично раковая язва (реже происходит малигнизация хронической язвы желудка), поэтому проводятся многократные биопсии как из краев язвы, так и из области формирующегося рубца. Целесообразно расширение применяемых средств медицинской визуализации в случае локализации язв в желудке (рентгенконтрастное, УЗ исследование и др.). Важно учитывать и тот факт, что прием ИПП может маскировать симптомы рака желудка, поэтому необходимо наблюдение за больными с симптомами «тревоги» и пожилыми пациентами. Хронические язвы желудка, особенно в случае прогрессирования морфологических изменений слизистой оболочки (атрофия, метаплазия) или появления дисплазии, необходимо консультировать у хирурга, онколога.

В фазу ремиссии пептической язвы, при высоком уровне комплаентности допустима тактика самостоятельного начала противоязвенной терапии при появлении первых признаков обострения заболевания. Так называемая «терапия по показаниям» предполагает применение антисекреторных препаратов (предпочтительнее ИПП) в течение 2–3 дней в стандартной дозе, затем (при положительном эффекте) 2–3 недели препарат принимается в половинной дозе. При отсутствии эффекта от начатого лечения в первые дни показано эндоскопическое исследование. В группах риска целесообразно проведение непрерывной поддерживающей терапии антисекреторными препаратами (предпочтение отдается ИПП) в половинной дозе (курающим — в полной суточной дозе!).

Показания к назначению непрерывной поддерживающей антисекреторной терапии при пептических язвах:

1. Тяжелое течение заболевания (более двух рецидивов в год, наличие в анамнезе таких осложнений пептической язвы,

как кровотечение, перфорация, в том числе ушивание перфоративного отверстия, прошивание кровотокающего сосуда и др.), а также в случае отказа пациента или неэффективности проводимых стандартных схем эрадикационной терапии при *Helicobacter pylori*-ассоциированных язвах.

2. Больные, характер работы или род занятий которых исключает возможность оказания экстренного хирургического пособия (геологи, полярники, альпинисты и др.).

3. Отказ пациента или невозможность выполнения планового оперативного лечения при наличии показаний к нему по поводу пептической язвы.

4. Синдром Золлингера—Эллисона при невозможности хирургического удаления гастриномы, а также патологическая некорректируемая гиперсекреция при гиперпаратиреозе и других эндокринных нарушениях.

5. Необходимость постоянного приема пациентом нестероидных противовоспалительных препаратов (D.X. Graham et al. показали, что лансопризол оказался гораздо эффективнее плацебо и столь же эффективным, как мизопростол, в профилактике НПВП-ассоциированных язв).

6. Сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом высоких градаций и (или) тяжелыми внепищеводными проявлениями (бронхиальная астма, рефлюкторные кардиалгии и др.).

7. В некоторых случаях пожилым больным при тяжелой сопутствующей патологии и высоком риске осложнений пептической язвы (с обязательным учетом возможности лекарственных взаимодействий при полипрагмазии!).

Симптоматическая патологическая гиперсекреция и симптоматические язвы

В случае симптоматических язв — лекарственных, стрессовых, эндокринных (гиперпаратиреоз и др.) важно устранение этиологического фактора и адекватное лечение основного заболевания. Ярким примером гиперсекреции хлористоводородной кислоты и симптоматических язв является синдром Золлингера—Эллисона. В 1955 г. на заседании Американской хирургической ассоциации H.Zollinger и E.Ellison сделали сообщение о двух больных с рецидивирующими дуоденальными пептическими язвами, выраженной гиперсекрецией соляной кислоты и островковоклеточной опухолью из G-клеток (гастриномой). В дальнейшем эта триада признаков стала называться синдромом Золлингера—Эллисона.

Синдром Золлингера—Эллисона — редкое заболевание: как причина язв обнаруживается менее чем у 1% больных с язвами желудка или двенадцатиперстной кишки. Чаще встречается у мужчин и связан с гиперпродукцией гастрина. В большинстве случаев выявляются дуоденальные язвы, реже определяется желудочная локализация язв. Особенности язв при синдроме Золлингера—Эллисона: множественные, резистентные к терапии, сочетающиеся с диареей, постбульбарные, рецидивирующие после оперативного лечения, семейный анамнез, сочетание с гиперкальциемией (возможна множественная эндокринная неоплазия «МЭН-1»), базальная секреция более 15 ммоль/ч или 5 ммоль/ч после частичной резекции желудка, рентгенологические или эндоскопические признаки гипертрофии складок слизистой оболочки желудка.

Оперативное лечение — удаление локализованной опухоли — наиболее благоприятный с прогностической точки зрения метод, однако установить точную локализацию гастриномы при по-

мощи УЗИ, ЯМР и КТ удается примерно у 15–30% больных при размере опухоли до 1 см и у 80–90% пациентов при размере опухоли более 2 см. До появления активных антисекреторных препаратов единственным способом подавления желудочной секреции в данной ситуации было выполнение калечащей операции – тотальной гастрэктомии. В настоящее время у большинства больных синдромом Золлингера–Эллисона может проводиться эффективное симптоматическое лечение, цель которого – контроль гиперсекреции хлористоводородной кислоты. ИПП по сравнению с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина достигают этой цели практически у всех больных, кроме того, с течением времени не требуется повышения их суточной дозы (феномен толерантности, характерный для блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, для производных бензимидазола в силу иного механизма действия нехарактерен), иногда она может быть даже снижена. Доза ИПП подбирается индивидуально («титруется») до уровня фиксирования базальной кислотной продукции ниже 10 мэкв/ч.

Кислотоассоциированные симптомы, синдромы и болезненные состояния

При первичном обращении за медицинской помощью с жалобами на тошноту, рвоту, изжогу и др., обозначенными в МКБ-10 в классе VIII (R00-99) как «симптомы, синдромы и неуточненные болезненные состояния», когда более точное определение патологии недоступно по какой-либо причине, а состояние пациента расценивается как удовлетворительное, возможно эмпирическое лечение до окончательного дообследования. Рекомендуется балльная оценка степени тяжести проявления того или иного симптома (синдрома) в зависимости от его частоты и оценки общего состояния пациента, что позволяет объективизировать оценку эффективности лечения и определяет дальнейшую тактику ведения больного. В эту группу не включаются ГЭРБ, диспепсия, психогенные нарушения, гематомезис, рвота после хирургического вмешательства, у беременных, новорожденных. Для пробного лечения применяются невсасывающиеся антациды, прокинетики, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина или ИПП в стандартных дозировках с оценкой эффективности через 1 месяц. В любом случае врач должен давать себе отчет, что этот диагноз, скорее всего, не окончательный, и проводить адекватное дообследование пациента в соответствии с существующими протоколами.

Таким образом, уникальный механизм действия ингибиторов протонной помпы обеспечивает этому классу лекарственных препаратов ведущее место в терапии кислотозависимых забо-

леваний. Ни по широте показаний, ни по эффективности они не имеют аналогов. Широкое внедрение ИПП в клиническую практику позволило радикально улучшить прогноз при многих кислотозависимых заболеваниях.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бейтуганова И.М., Чучалин А.Г. // Рус. мед. журнал. – 1998. – Т.6, №17. – С. 1102–1107.
2. Голубчиков М.В. // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – №1. – С. 17–20.
3. Зернов Н.Г., Сашенкова Т.П., Остроухова И.П. Заболевания пищевода у детей. – М.: Медицина, 1988.
4. Лапина Т.Л. // Consilium medicum. – 2001. – Т.3, №6. – С. 26–31.
5. Лопина О.Д. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т.12, №2. – С. 38–44.
6. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Кислотозависимые заболевания у детей. – СПб.: СПб-МАПО, 2002.
7. Старостин Б.Д. // Рус. мед. журнал. – 1998. – Т. 6, № 19(79). – С. 1271–1280.
8. Ткач С.М. // Новые мед. технологии. – 2002. – №2. – С. 35–37.
9. Хавкин А.И., Приворотский В.Ф. // Кислотозависимые состояния у детей. – М., 1999. – С. 45–57.
10. Харченко Н., Крюкова О. // Вісник фармакології та фармації. – 2002. – №9. – С. 2–5.
11. Чернякевич С.А., Бабкова И.В., Михалев А.И. // Клин. медицина. – 2002. – №9. – С. 52–54.
12. Axon A.T. // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – V.31. – P.47–53.
13. Beil W., Staar U., Sewing K. // Eur. J. Pharmacol. – 1992. – V.218. – P.265–271.
14. Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J. // J.Biol.Chem. – 1997. – V.272. – P.22438–22446.
15. Castell D.O., Richter J.E., Robinson M. et al. // Amer. J.Gastroenterol. – 1996. – V.91. – P.1749–1757.
16. European Helicobacter pylori Study Group. – The Maastricht Consensus-2 Report, 2000.
17. Florent T., Forestier S. // Eur. J. of Gastroenterology and Hepatology. – 1997. – V.9. – P.195–200.
18. Freston J.W., Rose P.A., Heller C. et al. // Drug safety. – 1999. – N 20 (2). – P. 195–205.
19. Kromer W. // Digestion. – 1995. – V.56. – P.443–454.
20. Megraud F., Bouchard S., Lamouliatte H. // Gastroenterology. – 1991. – V.100, Suppl. – A123.
21. Modilin I.M. // 5th United European Gastroenterology Week, Nov. 2–6, 1996. Satellite symposium; Proton Pump Inhibition: efficacy, safety, eradication.
22. Nagaya H., Satou H., Maki Y. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1990. – V.252. – P. 1289–1295.
23. Rasmussen L., Qvist N., Oster-Jorgensen E. et al. // J.Gastroenterol. – 1997. – V.32 (9). – P.900–905.
24. Sachs G., Shin J., Besancon M. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1993. – V.7, Suppl. 1. – P.4012.
25. Tolman K.G., Sanders S.W., Buchi K.N. // Gastroenterology. – 1994. – V.106. – A172.