

Антисекреторная терапия гастроэнтерологических заболеваний (лекция)

Л. В. Прохорова

Кафедра поликлинической терапии, ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург

В современной гастроэнтерологии сформировалось и успешно применяется понятие «кислотозависимые заболевания органов пищеварения». Этим термином обозначается группа гастроэнтерологических нозологий, объединенных общими патогенетическими механизмами развития болезней, несмотря на существующие различия в локализации, клинической симптоматике, особенностях течения и прогноза. Кислотозависимыми заболеваниями являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит (ХГ), хронический гастродуоденит (ХГД), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ, ЯБДПК), гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС-гастропатии), хронический панкреатит. При всех перечисленных заболеваниях определяющую роль в формировании болезни играет нарушение секреторной функции желудка, а, именно, избыточное кислотовыделение и связанная с ним кислото-пептическая агрессия. Справедливости ради следует отметить, что развитию указанных заболеваний способствует ряд других, также общих, факторов (характер питания, наличие вредных привычек, психоэмоциональный статус пациента), реализующих свое патологическое влияние на органы пищеварения через изменение секреторной функции желудка, а, именно, способствуя ее повышению.

Желудочная секреция представлена образованием хлористоводородной кислоты париетальными (обкладочными) клетками, синтезом протеолитического фермента пепсиногена главными клетками фундальных желез, а также слизиобразованием, осуществляемым клетками поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка (СОЖ), добавочными и мукоидными клетками желудочных желез. В кислой среде желудка пепсиноген трансформируется

в активный пепсин, представленный в виде 7 ферментов и обеспечивающий первичный гидролиз пищевого белка до полипептидов.

Стимуляция желудочной секреции осуществляется нервным путем через активацию M_1, M_3 -холинорецепторов, последние локализованы в мембранах обкладочных клеток. Гуморальный путь стимуляции желудочной секреции обеспечивается действием ряда гастроинтестинальных гормонов. Наиболее мощным стимулятором является гастрин, высвобождаемый из G-клеток слизистой оболочки пилороантрального отдела желудка под влиянием холинэргической, пептидэргической стимуляции, под действием ионов кальция, продуктов метаболизма пищевых белков, при механическом воздействии пищи (растяжение желудка). Стимулирующий эффект гастрина на париетальную клетку реализуется через усиление продукции гистамина ECL-клетками СОЖ, непосредственно воздействующего на H_2 -гистаминовые рецепторы париетальной клетки. Таким образом, на поверхностной мембране париетальных клеток представлены ацетилхолиновые (M_3), гастриновые (G) и гистаминовые (H_2) рецепторы, активация которых специфическими лигандами (ацетилхолином, гастрином, гистамином) обеспечивает в париетальной клетке каскад биохимических реакций с участием вторичных посредников (циклического аденозинмонофосфата, циклического гуанозинмонофосфата, ионов кальция) и протеникиназ.

Непосредственная секреция хлористоводородной кислоты осуществляется вследствие функционирования уникального внутриклеточного энзима — H^+/K^+ -АТФ-азы, получившего название протонной помпы. При стимуляции париетальной клетки H^+/K^+ -АТФ-аза перемещается из цитоплазматических тубуловезикул в секреторные каналцы и обеспечивает трансмембранный перенос внутриклеточного водорода (H^+) в просвет секреторного каналца в обмен на внеклеточный ион калия (K^+). По градиенту концентрации ионов калия внутри и вне париетальной клетки в просвет каналцев выходят ионы хлора (Cl^+). Таким

Людмила Васильевна Прохорова — доцент кафедры поликлинической терапии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», руководитель гастроэнтерологической службы ГКБ № 33, главный гастроэнтеролог г. Екатеринбурга.

образом, согласно современным знаниям, ключевая роль в секреции хлористоводородной кислоты принадлежит ферменту H^+/K^+ -АТФ-азе.

Выраженные агрессивные свойства внутрипросветной среды желудка уравнивают систему строго организованной многоуровневой системой защиты стенки желудка. Выделяют 3 уровня защиты:

а) предэпителиальный уровень представлен слизисто-бикарбонатным барьером: мукоидный слабощелочной секрет, образующий в кислой среде желудка густой гидрофобный гель, покрывающий всю поверхность СОЖ, и щелочной (непариетальный) секрет, содержащий бикарбонат в постоянной концентрации 45 ммоль/л;

б) собственно эпителиальный уровень — это поверхностный цилиндрический эпителий, выстилающий всю СОЖ и секретирующий основные компоненты предэпителиального барьера;

в) постэпителиальный уровень защиты определяется адекватным кровотоком в микроциркуляторном русле (капилляры слизистой оболочки, артерии и сплетения подслизистого слоя), обеспечивающим сохранность барьерных физико-химических процессов в клетках СОЖ.

Функционирование всех уровней защиты СОЖ обеспечивается постоянно происходящими процессами физиологической регенерации клеток поверхностного и железистого эпителия слизистой оболочки желудка. Повышение секреторной функции желудка, проявляющееся увеличением кислотной продукции и протеолитической активности желудочного сока, в сочетании с недостаточностью физиологических факторов защиты СОЖ, формируется под влиянием большого количества разнообразных факторов и воздействий. При этом имеют значение:

а) наследственно-конституциональные особенности организма (гиперваготония, гипергастринемия, дефицит ингибиторов секреции, повышенная чувствительность рецепторного аппарата СОЖ к стимуляторам секреции);

б) психоэмоциональные и психосоциальные факторы, реализация которых зависит от индивидуальных особенностей эмоционально-волевого комплекса и осуществляется при участии вегетативных, эндокринных и соматических реакций;

в) инфицирование СОЖ *H. pylori*, обуславливающее развитие хронического гастрита со значительными нарушениями функций специализированных клеточных структур СОЖ (формируется стойкая гипергастринемия, резко угнетается продукция соматостатина — основного антагониста гастринина, ингибитора желудочной секреции);

г) особенности алиментарного поведения, табакокурение, агрессивные экзогенные воздействия (алкоголь, медикаменты) и т.д.

Основу успешного лечения кислотозависимых заболеваний составляет достижение и обеспечение в течение необходимого временного периода определенных значений интрагастрального рН, оптимальных для стойкого купирования проявлений болезни: для ГЭРБ, особенно, эрозивно-язвенной формы, целевое значение рН желудочного сока — более 4,0; для заживления язвенных дефектов гастродуоденальной слизистой оболочки и формирования клинично-эндоскопической ремиссии ЯБ уровень рН должен быть более 3,0 в течение не менее 18 часов в сутки; для успешного лечения обострения хронического панкреатита (коррекции гиперферментных нарушений экзокринной функции поджелудочной железы) оптимальны значения интрагастрального рН 6,5–7,0; эрадикация инфекции *H. pylori* наиболее успешна при рН более 5,0–6,0.

Кислотосупрессивный эффект достигается при воздействии на различные уровни регуляции секреторного процесса, начиная с блокады мембранных рецепторов париетальной клетки (ацетилхолиновых, гастриновых, гистаминовых) специфическими антагонистами и кончая блокадой ключевого секреторного фермента (H^+/K^+ -АТФ-азы, протонной помпы) в секреторных канальцах париетальной клетки.

Наиболее известными и широко применяемыми антисекреторными средствами в настоящее время являются блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (BH_2GR) и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Следует отметить, что до появления в практике BH_2GR наиболее применяемыми кислотосупрессивными средствами были холиноблокаторы (ХБ) — атропин, платифиллин, метацин, спазмолитин. Блокируя эффекты ацетилхолина, ХБ оказывают также выраженное влияние на холинэргическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов, существенно нарушая не только моторно-эвакуаторную функцию органов пищеварения. Разнообразие, большая частота и выраженность побочных эффектов ХБ (сухость во рту, запоры, тахикардия, повышение внутриглазного давления, нарушения мочеиспускания и др.) существенно ограничивают их применение, и в настоящее время эти средства значительно менее востребованы. Селективные M_1, M_3 -холиноблокаторы (гастроцепин, теленцепин), будучи эффективными антисекреторами, характеризуются меньшей степенью нежелательных эффектов, т.к. воздействуют преимущественно на специфические ацетил-

холиновые рецепторы в органах пищеварения (M_3 — в мембране париетальных клеток, M_1 — на нейронах интрамуральных нервов сплетений в стенке желудка) и могут использоваться в терапии кислотозависимых заболеваний. Следует, однако, помнить, что их антисекреторный эффект не обеспечивает полного прекращения секреции хлористоводородной кислоты. Целесообразно использовать селективные ХБ в лечении обострений хронического панкреатита, функциональной неязвенной диспепсии, гиперацидных состояний, не ассоциированных с инфекцией *H. Pylori*.

В 80-е годы XX века препаратами выбора в лечении кислотозависимых заболеваний стали блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов. Внедрение в клиническую практику этого класса антисекреторов значительно повысило эффективность кислотосупрессивной терапии: процент рубцевания язв увеличился до 86-96%, сократились сроки лечения, улучшилось качество жизни пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. К настоящему времени известно 5 поколений H_2 ГР (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин), различающихся по целому ряду свойств: по степени подавления кислотной продукции, способности проникать через клеточные мембраны, взаимодействовать только с H_2 -гистаминовыми рецепторами, не влияя на H_1 -ГР, по переносимости и частоте побочных эффектов, по наличию синдрома «отмены» и взаимодействию с системой цитохрома Р-450 в ткани печени, что определяет скорость метаболизма других лекарств, применяемых одновременно с H_2 ГР.

С учетом указанных свойств наиболее удачными H_2 ГР являются ранитидин и, особенно, фамотидин; H_2 ГР последних поколений (низатидин и роксатидин) не имеют существенных преимуществ перед фамотидином. Фамотидин отличается целым рядом преимуществ от других H_2 ГР: однократный прием в дозе 40 мг эффективно подавляет кислотную продукцию; длительность действия до 12 часов; высокоселективен; не вызывает синдрома «отмены», не обладает андрогенным эффектом, не повышает уровень пролактина и не влияет на метаболизм других лекарственных средств, т.к. не взаимодействует с системой цитохрома Р-450 в гепатоцитах. Последняя характеристика фамотидина очень важна, поскольку позволяет использовать его в лечении кислотозависимых заболеваний у пациентов с сочетанной соматической патологией, нуждающихся в одновременном приеме медикаментов разных групп. В частности, фамотидин можно применять у больных с почечной недостаточностью в дозах, подобранных в соответствии со степенью снижения клиренса креатинина. Кроме

того описана способность фамотидина тормозить синтез пепсина, стимулировать слизеобразование, синтез простагландинов и кровотоков в СОЖ, т.е. активизировать защитные свойства слизистой оболочки желудка [2]. Однако применение H_2 ГР не решило всех проблем лечения тех кислотозависимых заболеваний, при которых необходима значительная и длительная кислотосупрессия, поскольку указанные антисекреторы не обеспечивают оптимальных условий для формирования стойкой ремиссии, в частности ГЭРБ, НР — ассоциированной язвенной болезни, НПВС-ассоциированных гастропатий. Блокада H_2 -гистаминовых рецепторов сопровождается сохранением стимулирующих влияний на париетальную клетку через другие рецепторы (ацетилхолиновые, гастриновые, кальциевые каналы).

Следует отметить и такой феномен у H_2 ГР как нестойкость их антисекреторного эффекта за счет развития толерантности, формирующейся у части пациентов при применении H_2 ГР более 4-х недель.

Особенности фармакодинамики H_2 ГР (действие ранитидина и фамотидина после однократного приема наступает в первые 1,5-2 часа, достигает максимума через 3 часа и продолжается 10-12 часов) не обеспечивают адекватного суточного контроля уровня интрагастрального рН, что обуславливает необходимость двукратного приема препаратов.

Тем не менее, H_2 ГР сохраняют определенные позиции в терапии и профилактике некоторых кислотозависимых заболеваний и патологических состояний с высоким риском развития острых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой оболочки и желудочно-кишечных кровотечений, в т.ч. и рецидивирующих («стрессовые» язвы у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии), острый панкреатит или болевая форма хронического панкреатита, невозможность орального приема препаратов (кома, интракраниальный наркоз и т.д.), особенно в связи с существованием парентеральных форм H_2 ГР, применяемых для интенсивной терапии (известна преобладающая эффективность фамотидина в сравнении с ранитидином при внутривенном введении [2]).

На современном этапе терапии кислотозависимых заболеваний безусловными лидерами среди антисекреторных средств считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Препараты этой группы по своим химическим свойствам относятся к слабым основаниям. В желудке ИПП накапливаются во внутриклеточных каналах апикальной части париетальных клеток, связываются с ионами H^+ , присутствующими в секреторных каналах в высокой

концентрации, и превращаются в активную форму — сульфонамид. Это и есть собственно лекарство. Сульфонамид взаимодействует с сульфгидрильными группами H^+/K^+ -АТФазы и необратимо блокирует данный фермент. Таким образом, ИПП подавляют конечный этап синтеза хлористоводородной кислоты, обеспечивая выраженный и продолжительный антисекреторный эффект (удерживая интрагастральный рН выше 4-5 в течение более 18 часов в сутки), независимо от характера стимулирующего секретию фактора.

ИПП эффективно блокируют ночную желудочную секрецию, не вызывают феномена секреторного «рикошета», поскольку белковые молекулы H^+/K^+ -АТФазы под влиянием ИПП полностью инактивируются, и после отмены препарата необходимо определенное время для синтеза и накопления новых молекул фермента. Восстановление секреторной активности париетальных клеток происходит постепенно через 3-5 суток [5].

В клинической практике используются ИПП разных генераций: омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол (S-изомер омепразола), рабепразол, тенатопразол. Все ИПП являются замещенными бензимидазолами, метаболизируются в печени с участием изоферм цитохрома P-450. Различия между ИПП касаются некоторых их свойств:

1) скорость конвертации пролекарства в активную форму — омепразол, лансопразол и пантопразол активируются медленнее, нежели рабепразол, в следствие чего оптимальный антисекреторный эффект этих препаратов формируется через 48-72 часа от начала лечения, а у рабепразола — к концу первых суток;

2) изменение биологической доступности при повторных приемах: происходит ее повышение при приеме омепразола и эзомепразола в связи с замедленным метаболизмом, т.е., имеет место кумуляция препаратов; у рабепразола, лансопразола и пантопразола способность к кумуляции в организме отсутствует [1];

3) частота и спектр побочных эффектов на фоне приема ИПП: наиболее безопасными препаратами являются рабепразол и пантопразол; применение омепразола, лансопразола, эзомепразола достоверно чаще сопровождается возникновением побочных явлений (головная боль, диарея, тошнота, абдоминальная боль, повышение активности АСТ в сыворотке [3]).

В литературе активно обсуждается вопрос о безопасности ИПП при длительном применении. Длительное и стойкое подавление желудочной секреции сопровождается гипергастринемией, что, в свою очередь, может провоцировать развитие карциноида из ECL-кле-

ток (гистаминпродуцирующих). По данным ряда исследований ни в одном случае длительного (от 15 месяцев до 5 лет) применения ИПП не было выявлено возникновения в СОЖ дисплазии, формирования карциноидов или другой неоплазии, однако, перед началом длительной терапии ИПП целесообразно проведение эрадикации *H. pylori* с целью уменьшения степени гипергастринемии. В целом, ИПП демонстрируют очень высокий уровень безопасности, что дает основание рекомендовать их в качестве поддерживающей терапии или терапии по требованию неограниченно долго [3, 8, 9, 10].

ИПП, будучи наиболее мощными антисекреторными средствами, являются препаратами выбора среди кислотосупрессоров в лечении язвенной болезни. Основные цели терапии ЯБ: купирование болевого и диспепсического синдромов, заживление язвенных дефектов, предупреждение развития рецидивов и осложнений заболеваний, максимальная пролонгация периода ремиссии, либо полное излечение. ЯБ является классическим кислотозависимым заболеванием, при этом существенный вклад в формирование и поддержание гиперацидности вносит инфекция *H. pylori*. Роль геликобактериоза желудка в генезе язвенной болезни, обоснованность эрадикационной терапии, конкретные схемы лечения инфекции подробно освещены в итоговых документах — Маастрихтских соглашениях 1996, 2000, 2005 годов. В зарубежной и отечественной литературе представлено множество публикаций, посвященных проблеме диагностики и лечения НР-ассоциированных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе, язвенной болезни. Главным принципом лечения НР-ассоциированных заболеваний определен принцип полного уничтожения вегетативных и кокковых форм *H. pylori* в желудке и двенадцатиперстной кишке. Эрадикационная антихеликобактерная терапия должна обеспечивать не менее 80% эффективности лечения.

В основе эрадикационного лечения наряду с антибиотиками (амоксциллин 1000 мг 2 р/сутки в сочетании с кларитромицином 500 мг 2 р/сутки) обязательно наличие ИПП, являющегося важнейшим базисными компонентом антихеликобактерной терапии, определяющим эффективность эрадикационных схем [3, 6].

ИПП обладают собственной бактерицидной активностью в отношении *H. pylori*, обеспечивают снижение минимальной ингибирующей концентрации принимаемых антибиотиков, повышают стабильность и продолжительность эффекта противомикробных препаратов, в том числе, за счет увеличения экспозиции антибиотиков с *H. pylori*.

Различные ИПП, применяемыми с одними и теми же сочетаниями антибиотиков в составе эрадикационных схем демонстрируют идентичные результаты эффективности эрадикации инфекции [4].

После окончания антихеликобактерной терапии рекомендуется продолжить лечение ИПП до достижения формирования полноценного рубца на месте язвенного дефекта на срок до 5-ти недель при ЯБ ДПК и до 7-ми недель — при ЯБЖ в поддерживающей дозе (омепразол 20 мг/сутки, лансопразол 30 мг/сутки, рабепразол 20 мг/сутки). Пролонгация антисекреторной терапии показана при обострении ЯБЖ, при тяжелом обострении ЯБ ДПК, протекающей на фоне серьезных сопутствующих заболеваний, при часто рецидивирующем и осложненном течении ЯБ [6].

В случаях ЯБ, не ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, антисекреторная терапия ИПП проводится в терапевтических дозах в сочетании с цитопротекторами (трикалия дититрат висмута, сукральфат) в течение 6-8 недель в зависимости от локализации язвы.

ИПП занимают ключевые позиции в лечении ГЭРБ. Именно ИПП рекомендуется использовать в качестве инициальной терапии любой формы ГЭРБ. Основной курс лечения ИПП составляет минимум 8 недель. При неэрозивной форме ГЭРБ омепразол используется в дозе 20 мг/сутки, рабепразол 10 мг/сутки, лансопразол 30 мг/сутки; при эрозивных формах ГЭРБ дозы указанных препаратов в период основного курса лечения удваиваются, далее терапия пролонгируется до 6-12 месяцев в поддерживающих дозах. Обязательная длительная терапия ИПП (более 12 месяцев) используется в случаях тяжело протека-

ющего эрозивного эзофагита, в случаях формирования пищевода Баррета (с целью профилактики диспластических изменений слизистой оболочки пищевода) [7].

Антисекреторная терапия патогенетически обоснованна при острым и тяжелых обострениях хронического панкреатита. Гиперацидность желудочного содержимого, ацидификация двенадцатиперстной кишки активируют высвобождение секретина и холецистокинина — ключевых гастроинтестинальных гормонов, стимулирующих панкреатическую секрецию. Супрессия кислотообразования в желудке при заболеваниях поджелудочной железы обеспечивает снижение секреции панкреатического сока, уменьшение внутрипротокового давления, купирование болевого синдрома. При острым панкреатите и обострениях хронического панкреатита ИПП применяются в стандартных терапевтических дозах в течение 5-7 дней в сочетании с миотропными спазмолитиками, анальгетиками, препаратами панкреатических ферментов [9].

Эффективное фармакологическое подавление кислотообразование в желудке при кислотозависимых заболеваниях органов пищеварения способствовало пересмотру стратегии лечения язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и т.д. Появление мощных антисекреторов — ИПП — обеспечило приоритет консервативной терапии перед хирургическими методами лечения, однако в гастроэнтерологии по-прежнему остаются проблемные вопросы и ситуации, обусловленные трудностями коррекции избыточной секреторной функции желудка. Поиск новых кислото-супрессивных средств продолжается.

Литература

1. Баранская Е. К. Париет в лечении язвенной болезни. *Consilium medicum*. 2002; 2, 26-33.
2. Васильев Ю. В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина. М.: Дубль Фрейг, 2002; 93 с.
3. Исаков В. А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004; 1, 26-32.
4. Исаков В. А. Ингибиторы протонного насоса — основа схем антихеликобактерной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004; 3, 40-43.
5. Лапина Т. Л. Фармакологические основы антисекреторной терапии. *РМЖ, Болезни органов пищеварения*. 2005; 7,1, 23-28.
6. Маев И. В., Самсонов А. А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Различные подходы к современной консервативной терапии. *Consilium medicum*. 2004; 1, 6-11.
7. Самсонов А. А., Жаркова Е. В. Выбор антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2004; 6, 20-26.
8. Dibildox M., Almagner J., Di Silvio M. et al. Safety and tolerance of pantoprazole in peptic disease. *Inost.Med.Inf*. 1997; 24, 40-50.
9. Forsmark C. E., Toskes P. P. Chronic pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*. 1995; 11 (5), 407-13.
10. Gerson L., Hatton B., Ryono R. et al. Clinical and fysical impact of lansoprazole intolerance in veterans with gastroesophageal reflux desiaise. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14 (4), 397-406.