

Особенности терапии кислотозависимых заболеваний при коморбидной патологии

Вопросы и ответы



В редакцию журнала приходят письма от практикующих врачей с просьбой осветить на его страницах вопросы, касающиеся практических рекомендаций по терапии кислотозависимых заболеваний при сочетанной патологии. Особенно наших читателей интересуют вопросы, связанные с выбором антисекреторных препаратов из класса ингибиторов протонной помпы.

На наиболее часто встречающиеся вопросы читателей журнала «Сучасна гастроентерологія» отвечает его главный редактор — профессор О.Я. Бабак.

В последнее время значительно возрос интерес врачей к проблеме коморбидной или сочетанной патологии. Понятие «коморбидность» предложил в 1970 г. американский врач А.Р. Feinstein. Наличие нескольких заболеваний у одного пациента значительно затрудняет диагностику и лечение, увеличивает койко-день, число осложнений, чаще приводит к инвалидизации, повышает вероятность летального исхода. Как следствие, коморбидная патология сопровождается полипрагмазией, то есть одновременным назначением пациенту большого количества лекарственных препаратов. Это значительно усложняет контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты и снижает приверженность к лечению. Кроме того, полипрагмазия способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов лекарственных препаратов. Эти эффекты не всегда правильно оцениваются врачами, что влечет за собой назначение еще большего количества препаратов. Возникает порочный круг. Установлено, что потенциальный риск нежелательного лекарственного взаимодействия при одновременном приеме двух лекарств составляет 6 %, 5 препаратов — 50 %, 8 — 100 %.

Единовременное лечение нескольких болезней требует соблюдения правил рациональной фармакотерапии. Это касается и терапии кислотозависимых заболеваний при коморбидной патологии. Около половины таких пациентов в связи со взаимным отягощением течения заболеваний имеют низкую эффективность базис-

ной терапии, а также повышенный риск развития осложнений.

Какие группы антисекреторных препаратов целесообразно назначать при кислотозависимых заболеваниях в сочетании с другими болезнями?

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) в нозологическом смысле — это патология, в патогенезе которой ведущую или значимую роль играют патологические эффекты соляной кислоты.

К основным КЗЗ относят: гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, пептические гастродуоденальные язвы, гастропатии, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатии), функциональную диспепсию, стрессовые язвы.

Успешность терапии этих заболеваний напрямую зависит от эффективности антисекреторных препаратов. Они представлены двумя основными классами: блокаторами рецепторов гистамина 2-го типа (H_2 -блокаторы) и ингибиторами протонной помпы.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — блокаторы H^+/K^+ -АТФазы париетальной клетки — занимают центральное место в ряду лекарственных препаратов, подавляющих секрецию хлористоводородной кислоты, и считаются золотым стандартом в терапии КЗЗ. Благодаря широкому их использованию в последние десятилетия в лечении КЗЗ наблюдается значительный прогресс.

По химической структуре ИПП относятся к производным бензимидазола. Сами ИПП являются слабыми основаниями и в кислой среде

канальцев париетальных клеток превращаются в активную форму — сульфенамид, который необратимо взаимодействует с SH-группами H^+/K^+ -АТФазы мембран париетальных клеток, что приводит к прекращению секреции ионов водорода в просвет желудка. Этим объясняется высокая избирательность действия ИПП именно на париетальные клетки. Секреция париетальными клетками ионов водорода восстанавливается только после синтеза в их мембране новых молекул H^+/K^+ -АТФазы, что требует 18–20 ч. Способность ИПП на 80–90 % блокировать точную продукцию соляной кислоты обусловила их высокую терапевтическую эффективность.

К достоинствам ИПП можно отнести: установленный механизм их действия, оптимальную антисекреторную активность, селективную точность и стабильность фармакологического эффекта, способность быстро купировать симптомы и улучшать качество жизни пациентов, хорошую переносимость, минимальное количество противопоказаний, низкую частоту побочных эффектов, простую и удобную форму приема (1 или 2 раза в сутки). Кроме этого, согласно данным доказательной медицины, ИПП превосходят все антисекреторные средства в отношении эффективности и безопасности.

В чем сходство и отличие разных ИПП?

Пять основных ИПП — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол (оптический S-изомер омепразола) являются производными бензимидазола, имеют единый механизм действия и обладают сопоставимой клинической эффективностью. Все они подавляют желудочную кислотную секрецию, как основную (базальную), так и стимулируемую, независимо от стимула.

Что касается отличий между группами ИПП, то это объясняется оригинальной для каждого препарата структурой радикалов на пиримидиновом и бензимидазольных кольцах, что проявляется разной фармакодинамикой и фармакокинетикой. Считается, что именно эти показатели влияют на скорость и особенности активации конкретного препарата — так называемую рН-селективность, а также на особенности метаболизма в системе цитохрома P450, продолжительность и выраженность кислотоснижающего эффекта, профиль безопасности.

Более детально рассмотрим на примере пантопразола, так как этот ИПП чаще других используют при КЗЗ и коморбидной патологии.

Диапазон рН, при котором происходит активация ИПП, обусловлен особенностями их молекулы. Например, скорость активации панто-

празола при повышении рН до 3 снижается вдвое и практически прекращается при рН = 4. Активация других ИПП продолжается при более высоком рН. В частности, скорость активации эзомепразола и лансопразола снижается в 2 раза при рН = 4, рабепразола — при рН = 4,9. Таким образом, пантопразол имеет преимущество по сравнению с другими ИПП, так как является наиболее селективным для париетальных клеток желудка, когда рН достигает наиболее низких значений.

Фармакодинамика пантопразола не предполагает возможности блокады H^+/K^+ -АТФаз и H^+/K^+ -АТФаз клеток других типов — билиарного эпителия, гематоэнцефалического барьера, кишечного эпителия, почечных канальцев, эпителия роговицы, мышц, иммунокомпетентных клеток, остеокластов, а также влияния на органеллы с кислой средой — лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы, рН которых составляет 4,5–5,0. Избирательность действия предполагает меньшую вероятность нежелательных явлений, особенно при одновременном назначении нескольких препаратов и их длительном применении.

ИПП метаболизируются в микросомах печени с участием субъединиц цитохрома P450 — CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. При этом они в разной степени угнетают окислительную активность ферментов CYP. Наибольшее значение имеет их взаимодействие с CYP2C19 и CYP3A4.

Интерес к CYP2C19 обусловлен его участием в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов. Поэтому большое практическое значение придается влиянию ИПП именно на эту субъединицу цитохрома P450, особенно при лечении КЗЗ и коморбидной или сочетанной патологии.

По результатам исследований *in vitro*, среди пяти наиболее часто применяемых ИПП особое место отводят пантопразолу. Он в наименьшей степени подавляет CYP2C19, поэтому он обладает наименьшим потенциалом взаимодействия со значительным количеством лекарственных препаратов, детоксикация которых протекает с участием CYP2C19.

Установлено, что среди упомянутых ИПП пантопразол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450, поскольку сразу после I фазы детоксикации с участием CYP2C19 и CYP3A4 он вступает во 2-ю фазу (образование сульфата), протекающую в цитозоле и резко снижающую реактогенность молекулы. Это выгодно отличает пантопразол от других ИПП этой группы. В ходе проведения более 50 иссле-

дований лекарственные взаимодействия с ним не выявлены.

Наличие у пантопразола линейной фармакокинетики позволяет назначать терапию с учетом тяжести заболевания и общего состояния больного. Препарат не требует коррекции дозы у лиц пожилого и старческого возраста. При наличии у пациента печеночной и почечной недостаточности он не аккумулируется в организме после приема повторных доз.

Практикующим врачам важно учитывать и правильно использовать эти особенности метаболизма и фармакокинетики пантопразола при КЗЗ и коморбидной патологии.

Какой ИПП лучше использовать при антихеликобактерной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа?

Исследования последних лет показывают, что распространенность *Helicobacter pylori* у больных диабетом выше, а результаты ее эрадикации хуже, чем у больных без сахарного диабета (СД). Частота выявления фекальных антигенов *H. pylori* у больных СД выше (73,0 %), чем у здоровых добровольцев (51,4 %). У больных СД 2 типа, инфицированных CagA+-штаммами *H. pylori*, чаще диагностируют микроальбуминурию и констатируют ухудшение контроля гликемии. Установлена высокая распространенность диабетической гастропатии и гастроинтестинальных осложнений у больных СД, инфицированных *H. pylori*. Такие пациенты чаще страдают ишемической болезнью сердца, имеют диабетическую ретинопатию, нейропатию и нефропатию, чем больные СД, не имеющие антител к *H. pylori*.

ИПП являются неотъемлемой частью антихеликобактерной терапии. Доказано, что подавление желудочной секреции не только приводит к угнетению жизнедеятельности *H. pylori* в антральном отделе желудка, но и способствует стимуляции защитных механизмов макроорганизма против бактерий. Сдвиг pH в щелочную сторону удлиняет период полужизни антител и их концентрацию, повышает функциональную активность нейтрофилов, усиливает активность антибиотиков, входящих в схему лечения. Уменьшение объема желудочного секрета увеличивает концентрацию антибактериальных препаратов в желудочном соке, обеспечивая более высокий местный антибактериальный эффект.

М. Demir и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты исследований антихеликобактерной квадротерапии у больных СД. В качестве ИПП использовался пантопризол как наиболее эффективный и безопасный препарат с учетом

особенностей его метаболизма. Показано, что в качестве первой линии антихеликобактерной терапии эффективным и оптимально переносимым является 14-дневный курс квадротерапии — пантопризол (40 мг 2 раза в сутки), висмута цитрат (400 мг 2 раза в сутки), тетрациклин (500 мг 4 раз в сутки), метронидазол (500 мг 2 раза в сутки). Эрадикация *H. pylori* составила 85 %. В качестве контрольной группы исследовали сопоставимых по всем параметрам пациентов с *H. pylori*, но без СД. В группе контроля эрадикация составила 87 %.

Таким образом, у больных СД для антихеликобактерной терапии целесообразно использовать пантопризол.

Какова роль ИПП при кардиоваскулярной патологии?

ИПП нередко назначают больным с кардиоваскулярной патологией для предотвращения лекарственной гастропатии и кровотечения. Доля желудочно-кишечных кровотечений составляет около 50 % всех кровотечений при дебюте острого коронарного синдрома.

В последние годы особенно остро встал вопрос о лекарственном взаимодействии ИПП и клопидогрела, которое ассоциируется с уменьшением лечебного и профилактического действия антиагреганта, повышением склонности к артериальным тромбозам у больных групп риска. Согласно данным статьи, опубликованной в Canadian Medical Association Journal, назначение ИПП пациентам, перенесшим инфаркт миокарда и получающим клопидогрел, существенно повышает риск развития повторного инфаркта миокарда.

Основанием для тревоги послужили, в частности, результаты когортного ретроспективного исследования, в котором проанализировано течение болезни у 16 690 пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий и получавших терапию клопидогрелом или клопидогрелом в сочетании с ИПП. В когорте больных, получавших только клопидогрел, частота «больших сердечно-сосудистых событий» составила 17,9 %, в когорте получавших клопидогрел и ИПП — 25,0 %. Хотя клиническое значение взаимодействия ИПП и клопидогрела окончательно не определено, производитель оригинального клопидогрела не рекомендует его одновременный прием с препаратами, подавляющими CYP2C19. На конгрессе Европейского общества кардиологов, который прошел в августе 2011 г. в Париже, были представлены новые рекомендации по лечению «острого коронарного синдрома» без подъема сегмента ST, согласно которым

для его лечения рекомендовано применение новых антитромбоцитарных препаратов — прасугрела и тикагрелора. Лечение клопидогрелом обосновано только в тех случаях, когда назначение первых двух препаратов невозможно. Больным, получающим двойную антитромбоцитарную терапию, показано лечение ИПП (предпочтительно не омепразолом) при выявлении желудочно-кишечного кровотечения или язвенной болезни в анамнезе, а также при наличии нескольких факторов риска желудочно-кишечного кровотечения.

Влияние пантопразола на активность CYP2C19 значительно слабее, чем у других ИПП. Его нейтральность по отношению к клопидогрелу продемонстрирована в популяционном исследовании типа «случай—контроль», включавшем 13 636 больных, которым после перенесенного инфаркта миокарда был рекомендован прием этого антиагреганта. При стратифицированном анализе было показано, что прием пантопразола не подавлял профилактическое действие клопидогрела и не повышал риск рецидивирующего или повторного инфаркта миокарда. Было также показано, что пантопризол, даже в двойной дозе, не оказывал влияния на фармакодинамические эффекты клопидогрела независимо от режима приема.

Какой алгоритм лечения больных с НПВП-гастропатией и профилактика эрозивно-язвенных поражений при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов?

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее популярное средство для лечения ряда заболеваний. Исходы воздействия НПВП на верхние отделы желудочно-кишечного тракта могут иметь драматические последствия, включая кровотечение и перфорацию, что требует хирургического вмешательства.

Термин «НПВП-гастропатии» был предложен в 1986 г., чтобы отличить специфическое поражение слизистой оболочки желудка, возникающее при употреблении НПВП, от классических гастродуоденальных язв.

НПВП-гастропатия — это эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной области, которые возникают при применении НПВП и имеют характерную клинко-эндоскопическую картину.

Эрозии и язвы слизистой оболочки желудка возникают у 10—30 % лиц, длительно принимающих НПВП. Установлено, что при более чем 6-недельном использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70 % пациентов. Среди госпитализированных пациентов с диагнозом «пептическая язва», принимающих не-

неселективные НПВП, смертность составляет 35 %, то есть в 2 раза выше, чем у тех, кто не принимал НПВП. При наличии неблагоприятного коморбидного фона в виде метаболического синдрома, хронической обструктивной болезни легких, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, алкогольной поливисцеропатии, особенно при сочетании двух и более перечисленных факторов, риск развития эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта увеличивается вдвое. Вероятность возникновения у таких пациентов осложнений в виде желудочно-кишечных кровотечений составляет 75—90 %.

Патологические изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны нередко носят рецидивирующий характер с минимальными субъективными ощущениями или с полным отсутствием клинических проявлений, что часто является причиной позднего обращения к врачу.

Алгоритм лечения больных с НПВП-гастропатией предполагает решение вопроса об отмене ацетилсалициловой кислоты и других неселективных НПВП или их замене селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Если это возможно, то после перевода больного на прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 назначают ИПП в стандартных дозах курсом от 4 до 8 нед, а при осложненном течении эрозий и язв — двойные дозы ИПП.

При невозможности отмены ацетилсалициловой кислоты и неселективных НПВП лечение эрозивно-язвенных поражений осуществляют на фоне их продолжающегося приема, но при этом назначают постоянную поддерживающую терапию стандартными или двойными дозами ИПП.

При обнаружении инфекции *H. pylori* рекомендуется проведение эрадикационной терапии.

При развитии желудочно-кишечного кровотечения антисекреторная терапия является важнейшей составной частью консервативной терапии, так как при ее использовании снижается смертность от язвенных кровотечений.

Алгоритм профилактики эрозивно-язвенных поражений при приеме НПВП строят в зависимости от риска развития НПВП-гастропатии. У пациентов с низкими показателями относительного риска перед началом проведения терапии НПВП необходимо отдать предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ-2, выполнить тестирование на наличие инфекции *H. pylori*. При положительных результатах теста необходимо провести эрадикационную терапию. Особо хочется отметить, что в Маастрихтском консенсусе 4-го пересмотра (2010) содержится положение о том, что эрадикация *H. pylori*, если она проводится до

начала курса НПВП, снижает частоту язвообразования, но вместе с тем сама по себе не является достаточной для предотвращения повторных язвенных кровотечений при приеме НПВП.

Среди пяти оригинальных ИПП в лечении и профилактике НПВП-гастропатий и их осложнений наибольшую доказательную базу имеют омепразол, пантопразол и эзомепразол. Однако если у пациента имеют место два заболевания и более, в связи с чем он принимает несколько лекарственных препаратов, то с учетом особенностей метаболизма целесообразно использовать пантопрозол.

Все пять оригинальных ИПП — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол — на сегодняшний день позволяют эффективно контролировать кислотную продукцию. У практикующих врачей появилась наконец реальная возможность эффективно воздействовать на механизм развития и прогрессирования КЗЗ. Поскольку для использования того или иного препарата требуются не только знания, почерпнутые из литературы, но и собственный опыт, то возникают определенные трудности при выборе препарата. Если говорить о клинической практике, то довольно часто у пациента, кроме КЗЗ, могут быть два или более сопутствующих заболевания. Особое значение это приобретает у лиц пожилого возраста, одновременно принимающих много медикаментов, а также у пациентов, использующих препараты с узким диапазоном терапевтического действия.

Важнейшим параметром, на который может опереться врач в такой клинической ситуации,

является стойкий и продолжительный эффект на протяжении суток. При этом индивидуальная способность препарата вступать в лекарственные взаимодействия должна быть минимальной.

Также важно наличие лекарственных форм как для энтерального, так и для внутривенного применения. Это позволяет использовать ИПП в urgentных ситуациях и обеспечить безопасный переход с парентерального на пероральный прием.

В качестве примера ИПП с упомянутыми свойствами рассмотрим оригинальный препарат пантопразол, который в Украине зарегистрирован под названием «Контралок». Он является высокоэффективным и безопасным средством лечения КЗЗ, что доказано при проведении большого количества разных исследований.

Данный препарат можно рассматривать как средство выбора у больных, получающих одновременно несколько препаратов, тяжелых больных, особенно при невозможности перорального приема лекарств, у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, пожилых лиц, для профилактики и купирования стресс-язв, язвенных кровотечений. Препарат не ухудшает антитромботический эффект у кардиологических больных, перенесших кардиохирургические вмешательства.

В заключение хотелось бы отметить, что круг вопросов, связанных с выбором антисекреторных препаратов из класса ИПП в каждой конкретной клинической ситуации, гораздо шире, чем представленный в этой публикации. Ждем ваших вопросов.