
РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ТОМ IV



**РАЦИОНАЛЬНАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ
ПИЩЕВАРЕНИЯ**

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

**Под общей редакцией
В.Т. Ивашкина**

Издано при поддержке
Российской гастроэнтерологической ассоциации и
Российского общества по изучению печени



Москва
"Издательство "Литтерра"
2003

Глава 4. Ингибиторы протонной помпы

Указатель описаний ЛС

Ингибиторы протонной помпы:	
Лансопразол	801
Омепразол	869
<i>Гастрозол</i>	754
Пантопразол*	
Рабепразол	903
Эзомепразол	1002

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — класс антисекреторных лекарственных препаратов, производных бензимидазола, образующих ковалентные связи с молекулой (H⁺, K⁺)-АТФазы париетальной клетки, что приводит к прекращению переноса ионов водорода в просвет желез желудка.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств. Внедрение в медицинскую практику этого сравнительно нового класса препаратов (омепразол появился на рынке в 1988 г.) значительно улучшило прогноз при заболеваниях, обусловленных избыточной продукцией кислоты в желудке (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Золлингера—Эллисона, НПВС-гастропатия, функциональная диспепсия). Все ИПП являются производными бензимидазола, отличающимися друг от друга структурой радикалов. Для них характерен одинаковый механизм действия. Различия относятся преимущественно к фармакокинетике.

Механизм действия

Секреция соляной кислоты париетальными клетками обусловлена трансмембранным переносом протонов, который осуществляется при помощи протонного насоса — (H⁺, K⁺)-АТФазы. Активированные молекулы (H⁺, K⁺)-АТФазы встраиваются в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки и, используя энергию АТФ, переносят ионы водорода из клетки в просвет железы, где они обмениваются на ионы калия из внеклеточного пространства. Благодаря градиенту концентраций ионов калия из цитозоля париетальной клетки выходят ионы хлора и в просвете секреторного канальца появляется соляная кислота. В результате создается существенный концентрационный градиент ионов водорода и устанавливается значительная разница рН между цитозолем париет-

тальной клетки (рН 7,4) и просветом секреторного канальца (рН ~ 1).

ИПП являются слабыми основаниями, которые накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки в непосредственной близости от молекулы-мишени — протонной помпы, где происходит их протонирование и превращение в активную форму — тетрациклический сульфенамид. Для активации бензимидазолов необходимы кислые значения рН, которые были бы ниже рК для азота пиридинового кольца.

Рабепразол переходит в активную форму в более широком диапазоне рН и быстрее, чем омепразол, лансопразол или пантопразол, что обуславливает более раннее угнетение (H⁺, K⁺)-АТФазы.

Положительно заряженный тетрациклический сульфенамид не способен проникать через мембраны и поэтому не покидает кислого компартмента внутри секреторных канальцев париетальной клетки. Он образует прочные ковалентные связи с определенными участками (H⁺, K⁺)-АТФазы, блокирует конформационные переходы фермента и “выключает” его из работы.

Угнетение (H⁺, K⁺)-АТФазы ИПП необратимо. Для того чтобы париетальная клетка возобновила секрецию кислоты, необходимы вновь синтезированные протонные помпы, свободные от связи с ИПП.

Продолжительность антисекреторного эффекта обусловлена скоростью обновления протонных помп. Поскольку синтез (H⁺, K⁺)-АТФазы происходит довольно медленно (половина молекул обновляется за 30—48 ч), продукция кислоты подавляется на длительное время. При первом приеме ИПП не удается достичь максимального антисекреторного эффекта, так как в этом случае ингибируются не все молекулы (H⁺, K⁺)-

АТФазы, а только находящиеся на секреторной мембране. Полностью антисекреторный эффект реализуется, когда поступающие из цитозоля париетальной клетки молекулы протонной помпы встраиваются в секреторную мембрану и вступают во взаимодействие с последующими дозами препарата.

Антисекреторный эффект

Антисекреторная активность ИПП определяется:

- количеством молекул активной (H⁺, K⁺)-АТФазы, скоростью их обновления;
- площадью под кривой зависимости концентрации в крови от времени (AUC — area under curve), которая в свою очередь зависит от биодоступности и дозы препарата.

При однократном приеме ИПП наблюдается дозозависимое угнетение желудочной секреции. Например, омепразол в дозе 20 мг через 1—4 ч после введения снижает стимулированную продукцию кислоты на 36%. Происходит также снижение объема желудочной секреции. Этот эффект носит дозозависимый и обратимый характер — через 2—3 суток показатели секреции возвращаются к исходному уровню.

При повторном приеме ИПП происходит нарастание антисекреторного эффекта в течение четырех дней со стабилизацией на пятый день (см. “Механизм действия”). При этом наблюдается существенное повышение внутрижелудочного рН на протяжении суток.

ИПП превосходят по силе и продолжительности антисекреторного эффекта блокаторы H₂-рецепторов гистамина. В сравнительном исследовании на 7-е сутки лечения базальная и стимулированная продукция кислоты уменьшалась на 98% и 80% соответственно при примене-

нии омепразола (30 мг/сут) и на 50% и 25% соответственно при использовании ранитидина (150 мг/сут).

Фармакокинетика

См. табл. 4.1.

После приема внутрь ИПП всасываются в тонкой кишке и до поступления в общий кровоток подвергаются метаболизму в печени. Метаболиты выводятся с мочой и калом (примерно в пропорции 4:1).

ИПП распределяются главным образом внеклеточно и имеют небольшой объем распределения. ИПП избирательно накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки, где концентрация активного вещества в 1000 раз выше, чем в крови.

Место в терапии

Заболевания, для лечения которых применяют ИПП

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

- Синдром Золлингера—Эллисона, в том числе в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии.
- Функциональная диспепсия.
- Гастропатия, индуцированная приемом НПВС.
- Заболевания и состояния, являющиеся показаниями к эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*.

Степень и продолжительность повышения значений рН являются прогностическими факторами при заболеваниях, связанных с избыточной продукцией кислоты. Так, оптимальными условиями для заживления язвы двенадцатиперстной кишки является поддержание рН>3 в течение 18 ч/сут, для заживления рефлюкс-эзофагита — рН>4, для эрадикации инфекции *H. pylori* — рН>5. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина уступают ИПП в силу более выраженного антисекреторного эффекта последних, позволяющего достигать оптимальных значений рН при лечении кислотозависимых заболеваний.

ИПП позволяют добиться заживления язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме стандартной дозы один раз в сутки. Они признаны наилуч-

Таблица 4.1 Показатели фармакокинетики ИПП

Препараты	Дозы, мг	Путь введения	F, %	AUC, $\mu\text{моль/л} \cdot \text{ч}^*$	T _{1/2} , ч	T _{max} , ч	Выделение
Омепразол	20	Внутрь, в/в	30—65	1,11—2,23	0,5—1	0,5—3,5	С мочой 77% С калом 18—23%
Эзомепразол	40	Внутрь	64—89	4,32—11,21	1,2	1—2	С мочой 80% С калом 20%
Лансопразол	30	Внутрь	80—85	5,01	1,3—1,7	1,7	С мочой 14—23% С калом 75%
Рабепразол	20	Внутрь	52	2,12	1,0—2,0	2,0—5,0	С мочой 90% С калом 10%
Пантопразол	40	Внутрь	77	9,93	1,0—1,9	1,1—3,1	С мочой 71—80% С калом 18%

* Площадь под кривой зависимости концентраций в крови от времени

шими средствами для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, включая тяжелый рефлюкс-эзофагит. ИПП эффективны для лечения функциональной диспепсии, особенно при язвенно-подобном варианте синдрома. ИПП являются препаратами выбора при синдроме Золлингера—Эллисона. ИПП успешно применяют при НПВС-гастропатиях. При заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, в качестве терапии первой линии рекомендуется использовать тройные схемы на основе ИПП. Повышение и фиксирование рН > 5 достаточны для синергического действия ИПП и двух антибиотиков в уничтожении *H. pylori*.

Противопоказания и предостережения

- Беременность.
- Гиперчувствительность к ИПП.
- Кормление грудью.
- Возраст до 14 лет.

До начала терапии следует исключить злокачественное новообразование, так как ИПП маскируют симптоматику рака желудка и затрудняют постановку диагноза.

Беременность. У ограниченного числа беременных женщин с тяжелым рефлюкс-эзофагитом поддерживающая терапия омепразолом не оказывала каких-либо отрицательных влияний на плод.

Гериатрия. Коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции печени. Коррекция дозы не требуется, хотя при печеночной недостаточности замедляется метаболизм омепразола, лансопразола, пантопразола и рабепразола.

Нарушение функции почек. Коррекция дозы не требуется.

Взаимодействия

ИПП метаболизируются в печени с участием цитохрома P450, поэтому могут конкурировать за ферменты с другими лекарственными средствами. Однако эти взаимодействия, как правило, не имеют существенного клинического значения. Тем не менее рекомендуется тщательное наблюдение при одновременном применении омепразола с фениитоином или пероральными антикоагулянтами. Исключение составляет рабепразол, который метаболизируется в значительной степени неферментным путем (минуя систему цитохрома P450). Как следствие, рабепразол, в отличие от других ИПП, практически не взаимодействует с другими препаратами, метаболизирующимися через данный фермент.

Лекарственные взаимодействия могут быть также обусловлены влиянием ИПП на интрагастральную кислотность. Всасывание ряда препаратов (неустойчивых в кислой среде, слабых оснований или слабых кислот, рН-зависимых лекарственных форм) зависит от уровня рН в желудке. Увеличение абсорбции дигоксина, нифедипина, ацетилсалициловой кислоты, мидазолама, диданозина, метадона и панкреатических ферментов и уменьшение всасывания солей железа и цианокобаламина обычно не приводит к выраженным изменениям эффективности или переносимости препаратов.

Побочные эффекты

Побочные эффекты ИПП развиваются редко и в большинстве случаев носят легкий и обратимый характер.

Глава 30. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные ЛС:

Амоксициллин	718
Кларитромицин	787
Метронидазол	831
Тетрациклин	935
Тинидазол	

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов:

Ранитидин	904
Ранитидин висмут цитрат	908
Фамотидин	953

Ингибиторы протонной помпы:

Лансопразол	801
Омепразол	869
<i>Гастрозол</i>	754
Пантопразол*	
Рабепразол	903
Эзомепразол	1002

Комплексные ЛС:

Омепразол+
кларитромицин+
тинидазол

Средства с гастропротективным эффектом:

Висмута трикалия дицитрат	751
---------------------------	-----

Язвенная болезнь — хроническое заболевание, основным морфологическим проявлением которого служит рецидивирующая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, как правило, возникающая на фоне гастрита, вызванного инфекцией *Helicobacter pylori*.

Важно подчеркнуть, что отечественная медицинская школа всегда строго разделяла язвенную болезнь и **симптоматические язвы** — изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, встречающиеся при различных заболеваниях и состояниях. Таковы язвы при эндокринной патологии (аденоме околощитовидных желез, синдроме Золлингера—Эллисона), при стрессах, острых или хронических нарушениях кровообращения, аллергии, приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В англоязычной литературе часто употребляется термин "пептическая язва" для обозначения и собственно язвенной болезни, и симптоматического поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, этиологическими факторами пептической язвы называют и НПВС, и *H. pylori*, и гиперсекрецию соляной кислоты при гастриноме или гиперплазии G-клеток. Такой термин противоречит нозологическому принципу и дезориентирует при выборе этиопатогенетического метода лечения.

Эпидемиология

Язвенная болезнь представляет собой одну из наиболее важных для общества медицинских проблем. Предполагается, что 8—10% населения страдают этим заболеванием. По данным Министерства здравоохранения, заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации в 2001 г. составила 157,6 на 100 000 населения.



Этиология и патогенез

Согласно классическим представлениям язва образуется в результате нарушения равновесия между агрессивными и защитными механизмами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. К агрессивным факторам относят соляную кислоту (еще в начале XX века возникла формула "нет кислоты — нет язвы"), пепсин, желчные кислоты; к за-

щитным — секрецию слизи, выработку простагландинов, обновление клеток эпителия, адекватное кровоснабжение слизистой оболочки. Изучение микроорганизма *H. pylori*, являющегося этиологическим фактором хронического гастрита, позволило в значительной мере уточнить представления о многофакторном патогенезе язвенной болезни. Присутствие *H. pylori* всегда сопровождается морфологическими признаками гастрита: нейтрофильная инфильтрация эпителия и

собственной пластинки слизистой оболочки (отражающая активность гастрита), а также мононуклеарная инфильтрация (отражающая выраженность гастрита). После эрадикации инфекции эти морфологические признаки исчезают. Таким образом, хронический неатрофический гастрит излечивается после эрадикации *H. pylori*. Этиологическое значение *H. pylori* для хронического гастрита определяется важнейшей ролью микроорганизма в патогенезе язвенной болезни. Цитокины клеток воспалительного инфильтрата играют существенную роль в повреждении слизистой оболочки желудка. При адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам последние отвечают продукцией целого ряда цитокинов, в первую очередь интерлейкина-8. В очаг воспаления из кровеносных сосудов мигрируют лейкоциты. Активированные макрофаги секретируют γ -интерферон и фактор некроза опухоли, что привлекает очередные клетки, участвующие в воспалительной реакции. Метаболиты активных форм кислорода, вырабатываемого нейтрофилами, повреждают желудочный эпителий. Слизистая оболочка становится более чувствительной к агрессивному воздействию кислотно-пептического фактора.

Развитие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, а также другие исходы инфекции *H. pylori* зависят от варианта хронического гастрита, который, в свою очередь, во многом зависит от места обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Язва двенадцатиперстной кишки возникает на фоне гастродуоденита (преимущественно антральный гастрит), а заселение слизистой оболочки двенадцатиперстной *H. pylori* возможно после формирования в ней очагов желудочной метаплазии в ответ на кислотно-агрессию. Высказано предположение, что первичными центрами изъ-

язвления слизистой оболочки при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки являются очаги метаплазии с адгезированными *H. pylori* и воспалительными изменениями. Язвы желудка формируются на фоне диффузного пангастрита или гастрита преимущественно тела желудка, при котором слизистая оболочка, "ослабленная" воспалением, подвергается повреждающему воздействию факторов агрессии даже при нормальной секреции соляной кислоты.

В последние годы расшифрованы некоторые обусловленные присутствием бактерии молекулярные механизмы, ослабляющие репаративную регенерацию желудочного эпителия, в результате чего инфекция *H. pylori* приводит к замедлению заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Оказалось, что *H. pylori* тесно связан с факторами агрессии при язвенной болезни. *H. pylori*, возможно, непосредственно, а возможно, и опосредованно через цитокины моноцитов и лимфоцитов воспалительного инфильтрата приводит к дисгармонии во взаимоотношениях G-клеток, продуцирующих гастрин, и D-клеток, продуцирующих соматостатин и играющих важнейшую роль в регуляции функционирования париетальных клеток. Гипергастринемия вызывает усиленное образование париетальных клеток и повышение продукции соляной кислоты.

Важнейший результат эрадикации инфекции *H. pylori* — снижение частоты рецидивов язвенной болезни, что служит главным подтверждением роли инфекции в патогенезе заболевания. У пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки после эффективной антигеликобактерной терапии обострения заболевания в течение последующих лет наблюдаются не более чем в 5% случаев в год, в то время как в отсутствие такого лечения, например

при язве двенадцатиперстной кишки, в течение года рецидивы возникают в 50—80% случаев.

Клинические признаки и симптомы

Диагностика обострения заболевания не вызывает затруднений, так как в большинстве случаев симптоматика типичная. При локализации язвы в двенадцатиперстной кишке характерны поздние (через 1—1/2 ч после еды), ночные, "голодные" боли в эпигастральной области или правом подреберье, которые проходят после еды, приема антацидных ЛС, ранитидина, омепразола. Рвота кислым содержимым желудка может возникать на высоте болей; после рвоты пациенты испытывают облегчение (некоторые из них самостоятельно вызывают рвоту для уменьшения болей). Ранние боли (возникают через 30—60 мин после еды) более характерны для локализации

язвы в проксимальных отделах желудка. Неспецифические проявления язвенной болезни включают тошноту, изжогу, отрыжку. Естественно, возможны случаи с нетипичными симптомами: отсутствие характерной связи болевого синдрома с приемом пищи, отсутствие сезонности обострений не исключают данного диагноза. Сложно выявить и правильно распознать так называемые немые обострения заболевания, а, по данным некоторых авторов, бессимптомные рецидивы встречаются почти у 50% пациентов с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, подтвержденными при инструментальном обследовании.

Осложнения

Краткая характеристика осложнений язвенной болезни приведена в **таблице 30.1**. Важно отметить, что представления о "малигнизации" язвы желудка как о типичном осложнении язвенной болезни

Таблица 30.1 Осложнения язвенной болезни

Осложнения	Частота возникновения, %	Клиническая картина
Кровотечение	10—15%	<ul style="list-style-type: none"> ■ Рвота с примесью алой крови к рвотным массам или в виде кофейной гущи ■ Мелена ■ Симптомы острой кровопотери
Перфорация	6—20% (*)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Изменение типичного "язвенного" ритма болей, их стойкость к проводимому лечению, появление иррадиации часто свидетельствуют об угрозе присоединения осложнений ■ Типичные проявления: "кинжальная" боль в эпигастральной области, симптомы пневмоперитонеума, затем перитонита
Пенетрация	15% (*)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Клиническая картина зависит от глубины проникновения язвы и органа, вовлеченного в процесс
Стеноз привратника и двенадцатиперстной кишки	6—15% (*)	<ul style="list-style-type: none"> ■ По мере декомпенсации стеноза нарастание рвоты (в том числе съеденной накануне пищи), отрыжка тухлым, истощение

* Частота этих осложнений в **последние годы** мало изучена в эпидемиологических исследованиях

данной локализации пересмотрены. Риск злокачественной трансформации при этом заболевании невелик. При первом обнаружении изъязвления в желудке принципиальное значение имеет тщательная морфологическая верификация диагноза для исключения первично-язвенной формы рака желудка.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Симптоматика заболевания достаточно яркая и диагноз не представляет затруднений в типичном случае. Данные, полученные при осмотре пациента с неосложненной язвенной болезнью скудны: определяются болезненность при пальпации в эпигастральной области, положительный симптом Менделя (болезненность при поколачивании в эпигастральной области). Появление шума плеска при толчкообразном надавливании на брюшную стенку спустя 7—8 ч после приема пищи (симптом Василенко) свидетельствует о нарушении эвакуации из желудка вследствие пилородуоденального стеноза. Признаки перитонита появляются при перфорации или пенетрации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Показатели **общего и биохимического анализа крови** при неосложненной язвенной болезни, как правило, в пределах нормы. Железодефицитная анемия может быть свидетельством острого кровотечения или хронической кровопотери. Лейкоцитоз возможен при перфорации или пенетрации язвы. Гиперамилаземия у пациента с выраженными болями в эпигастральной области и язвенным анамнезом часто свидетельствует о пенетрации язвы в поджелудочную железу.

Положительная реакция кала на скрытую кровь нередко наблюдается при обострении заболевания.

Применение **pH-метрии** позволяет уточнить характер выделения кислоты в желудке, провести фармакологические пробы.

Широкое распространение **ЭГДС** облегчило диагностику язвенной болезни, так как позволяет визуализировать морфологический субстрат — язву слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, или в фазу ремиссии заболевания — рубцово-язвенную деформацию, осуществить контроль заживления язвы, провести забор материала для цитологического или гистологического исследования, лечить осложнения заболевания (например, эндоскопический гемостаз).

Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки в последнее время применяется реже, так как эндоскопическому методу оказывается предпочтение. Прямым рентгенологическим признаком обострения язвенной болезни является обнаружение "ниши" (дефекта заполнения) стенки желудка или двенадцатиперстной кишки. Данный метод позволяет оценить моторную функцию этих органов и эвакуацию бариевой взвеси.

Полный диагноз язвенной болезни должен включать объективные сведения о наличии инфекции *H. pylori*.

➤ *Методики диагностики H. pylori представлены в ст. "Хронический гастрит".*

Дифференциальный диагноз

Жалобы при язвенной болезни и при **функциональной диспепсии** могут быть совершенно одинаковыми, о чем свидетельствует выделение особого варианта диспепсии — язвенноподобного. Выявление или невыявление язвы (рубцово-язвенной деформации) при эндоскопическом исследовании позволит точно установить диагноз.

При обнаружении язвы желудка или двенадцатиперстной кишки у пациентов с сочетанными заболеваниями внутренних органов, эндокринных желез, нервной системы, у принимающих кортикостероиды и НПВС, у пациентов отделения интенсивной терапии следует исключить **симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки**. Дифференциальный диагноз с **синдромом Золлингера—Эллисона** представлен в соответствующей главе.

➤ См. ст. "Синдром Золлингера—Эллисона".

Большая ответственность возлагается на врача при дифференциальном диагнозе между язвой и **первично-язвенной формой рака желудка**: множественные биоптаты из краев язвы и, возможно, неоднократное их взятие дадут возможность морфологу сделать точное заключение.

Общие принципы лечения

Эрадикационная терапия *H. pylori*

Пациентам с язвенной болезнью и желудка, и двенадцатиперстной кишки как при обострении заболевания, так и в период ремиссии, а также после мероприятий, направленных на лечение осложненных заболеваний, необходимо назначать адекватную терапию для эрадикации инфекции *H. pylori*.

В выборе лечебной тактики следует опираться на рекомендации Маастрихтской конференции (2000 г.), на которой было разработано и принято соглашение по современным подходам к диагностике и эрадикации инфекции *H. pylori*, отвечающим требованиям медицины, основанной на доказательствах. Согласно Второму Маастрихтскому соглашению, основным показанием к антигеликобактерной терапии является язвенная болезнь. Особо отмечено, что эрадикацион-

ная терапия при язвенной болезни является необходимым лечебным мероприятием, и обоснованность ее использования при этом заболевании базируется на доказанных научных фактах.

Итоговый документ Маастрихтской конференции впервые предлагает планировать антигеликобактерную терапию, учитывая возможность ее неэффективности. Поэтому такое лечение рассматривается как единый блок, предусматривающий не только эрадикационную терапию первой линии, но и в случае сохранения *H. pylori* — второй линии одновременно.

Во Втором Маастрихтском соглашении подчеркивается, что при неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки нет необходимости продолжать антисекреторную терапию после проведения курса эрадикационной терапии. Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют, что после эффективного эрадикационного курса и заживления язвы дальнейшая лекарственная терапия не требуется.

Рекомендуется также проводить диагностику инфекции *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью, получающих поддерживающую или курсовую терапию антисекреторными средствами, и при необходимости назначать антибактериальное лечение. Проведение эрадикации в таких случаях дает существенный экономический эффект в связи с прекращением длительного приема антисекреторных ЛС.

Терапия антисекреторными ЛС

Представляется, что значение ИПП и блокаторов H_2 -рецепторов в качестве монотерапии при язвенной болезни ограничено определенными ситуациями. Антисекреторные ЛС целесообразно применять в следующих случаях:

- при язвенной болезни в течение ограниченного времени, необходимого для установления диагноза и под-

тверждения инфекции *H. pylori*, перед началом курса эрадикационной терапии *H. pylori* (следует помнить, что все ИПП мешают диагностике инфекции и приводят к ложноотрицательным результатам при использовании практически всех методов ее выявления);

- при обострении язвенной болезни желудка, а также при тяжелом обострении протекающей на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после курса эрадикационной терапии в течение 2—5 недель для достижения более эффективного заживления язвы;
- у пациентов с язвенной болезнью при доказанной непереносимости компонентов схем для эрадикации *H. pylori* (например, известные тяжелые аллергические реакции на **амоксициллин** и/или **кларитромицин**);
- при симптоматических язвах, в патогенезе которых *H. pylori* не играет решающей роли (подробное описание симптоматических язв не относится к числу вопросов, освещаемых в настоящей главе).

Форма язвенной болезни, не обусловленная *H. pylori* (возможно, связанная с наследственной предрасположенностью слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к изъязвлению в ответ на стрессовые воздействия), составляет 5—10% от всех случаев заболевания. В нашей стране распространение *H. pylori* очень высоко: в некоторых регионах этот показатель превышает 90% в популяции. Найти пациента с язвенной болезнью без *H. pylori* практически невозможно. Таким образом, доказать особую форму заболевания можно, лишь подтвердив очередные рецидивы забо-

левания после эффективной эрадикации *H. pylori*.

Главная цель лечения, направленного на ликвидацию *H. pylori*, при язвенной болезни заключается в предотвращении рецидивов заболевания. Действительно, современные антисекреторные ЛС позволяют успешно купировать симптомы заболевания и добиваться заживления язвенного дефекта. Так, применение блокаторов H_2 -рецепторов **ранитидина** (300 мг/сут) или **фамотидина** (40 мг/сут) позволяет добиться рубцевания язвы двенадцатиперстной кишки за 4—6 недель лечения у 80—95% пациентов, рубцевания язвы желудка за 8 недель лечения — у 90%. Применение ИПП в стандартной дозе приводит к рубцеванию язвы двенадцатиперстной кишки за 2 недели в 75% случаев, за 4 недели — в 95% случаев, рубцевания язвы желудка за 4 недели — в 75% случаев, а за 8 недель — в 95% случаев. Однако эффективное лечение обострения заболевания антисекреторными ЛС не означает предотвращения обострений язвенной болезни в дальнейшем. Для этого в 70—90-е гг. прошлого века была разработана тактика поддерживающей терапии блокаторами H_2 -рецепторов или ИПП.

В большинстве исследований поддерживающей терапии использовалась половинная доза блокаторов H_2 -рецепторов (хотя полная стандартная доза, как правило, была более эффективной по данному показанию). Так, по данным J.G. Penston, K.G. Warmsley (1992 г.), среди 464 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, которые в течение 9 лет ежедневно принимали **ранитидин** в поддерживающей дозе (150 мг/сут), у 81% симптомы, свидетельствующие об обострении заболевания, отсутствовали. В большинстве обзорных

статей и метаанализах приводятся сведения о том, что на фоне приема блокаторов H_2 -рецепторов в качестве поддерживающей терапии рецидивы язвы двенадцатиперстной кишки возникают в 20—30% случаев, а без применения лечения — в 80%.

ИПП также были исследованы в качестве ЛС для поддерживающей терапии с целью предотвращения рецидивов язвенной болезни. Так, по данным Н.Р.М. Festen (1994 г.), по этому показанию может быть использована как стандартная доза **омепразола** (20 мг/сут), так и половина стандартной дозы (10 мг/сут), хотя большая доза оказалась более эффективной и статистически значимо превосходила ранитидин в дозе 150 мг/сут (табл. 30.2).

Антацидные ЛС имеют в терапии язвенной болезни вспомогательное значение: их назначают при необходимости дополнительного усиления воздействия базовых ЛС на болевой и диспепсический синдромы.

Схемы эрадикационной терапии *H. pylori* — **терапии первой линии** — состоят из трех ЛС и назначаются не менее чем на 7 дней.

Схема 1

А | Лансопразол внутрь 30 мг 2 р/сут
или
Омепразол внутрь 20 мг 2 р/сут
или

А | Пантопразол внутрь 40 мг 2 р/сут
или
Рабепразол внутрь 20 мг 2 р/сут
или
Эзомеразол внутрь 20 мг 2 р/сут
или
Ранитидин висмут цитрат
внутри 400 мг 2 р/сут

+

Кларитромицин внутрь 500 мг 2 р/сут

+

Амоксициллин внутрь 1000 мг 2 р/сут

Схема 2

А | Лансопразол внутрь 30 мг 2 р/сут
или
Омепразол внутрь 20 мг 2 р/сут
или
Пантопразол внутрь 40 мг 2 р/сут
или
Рабепразол внутрь 20 мг 2 р/сут
или
Эзомеразол внутрь 20 мг 2 р/сут
или
Ранитидин висмут цитрат
внутри 400 мг 2 р/сут

+

Кларитромицин внутрь 500 мг 2 р/сут

+

Метронидазол внутрь 500 мг 2 р/сут **или**
Тинидазол внутрь 500 мг 2 р/сут

Таблица 30.2 Эффективность омепразола в качестве поддерживающей терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (по Н.Р.М. Festen, 1994)

Группы рандомизации	Число пациентов в группе	Частота развития рецидивов язвенной болезни в течение 12 мес наблюдения, %
Омепразол 10 мг 1 р/сут	308	29
Омепразол 20 мг 1 р/сут	308	13
Ранитидин 150 мг 1 р/сут	312	37

Сочетание кларитромицина с амоксициллином предпочтительнее, чем кларитромицина с метронидазолом, так как оно может способствовать достижению лучшего результата при назначении терапии второй линии — четырехкомпонентной терапии.

При неэффективности лечения назначают **резервную четырехкомпонентную схему (терапия второй линии)**, состоящую из одного **ИПП** плюс **препарата солей висмута** плюс **двух антимикробных ЛС**, и рассчитанную не менее чем на 7 дней.

- А** | Лансопразол внутрь 30 мг 2 р/сут **или**
- | Омепразол внутрь 20 мг 2 р/сут **или**
- | Пантопразол внутрь 40 мг 2 р/сут **или**
- | Рабепразол внутрь 20 мг 2 р/сут **или**
- | Эзомепразол внутрь 20 мг 2 р/сут
- + |
- | Висмута субцитрат коллоидный
 | внутрь 120 мг 4 р/сут
- + |
- | Метронидазол внутрь 500 мг 3
 | р/сут
- + |
- | Тетрациклин внутрь 500 мг 4
 | р/сут

Альтернативные схемы лечения

ИПП при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки назначают на 2—4 нед, при язвенной болезни желудка на 4—6 нед, затем — поддерживающая терапия на длительный срок. Одновременно **Блокаторы H₂-рецепторов** назначают при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на 4 нед, при язвенной болезни желудка — на 8 нед, затем — поддерживающая терапия на длительный срок.

- А** | Лансопразол внутрь 30 мг (поддерживающая терапия — 15 мг) 1
 | р/сут **или**
- | Омепразол внутрь 20 мг (поддерживающая терапия — 10 мг) 1
 | р/сут **или**
- | Пантопразол внутрь 40 мг (поддерживающая терапия — 20 мг) 1
 | р/сут **или**
- | Рабепразол внутрь 20 мг (поддерживающая терапия — 10 мг) 1
 | р/сут **или**
- | Эзомепразол внутрь 40 мг (поддерживающая терапия — 20 мг) 1
 | р/сут

+

- | Ранитидин внутрь 300 мг 1
 | р/сут, затем 300—150 мг 1 р/сут **или**
- | Фамотидин внутрь 40 мг 1 р/сут,
 | затем 40—20 мг 1 р/сут

Хирургическое лечение

В настоящее время благодаря впечатляющим успехам лекарственной терапии у пациентов с язвенной болезнью хирургические подходы используются лишь при осложненных формах заболевания. При этом в основном применяются малоинвазивные методики. Уже широко распространен эндоскопический метод остановки желудочного кровотечения, внедряются в практику лапароскопические манипуляции при перфоративной язве.

Ошибки и необоснованные назначения

Эрадикационная терапия *H. pylori* признана необходимым лечебным мероприятием при язвенной болезни, что нашло отражение в национальных и международных документах, регламентирующих врачебную деятель-

ность, в том числе в "Протоколах (стандартах) диагностики и лечения болезней органов пищеварения" Министерства здравоохранения РФ (1999 г.). Перед назначением антигеликобактерного лечения, несмотря на то, что инфекция *H. pylori* обнаруживается при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке более чем в 95% случаев, считается необходимым подтвердить ее наличие хотя бы одним методом. Не провести пациенту с язвенной болезнью исследование для выявления *H. pylori* и при положительном ответе не назначить эрадикационную терапию — значит серьезно нарушить общепризнанный стандарт медицинской помощи, который создан благодаря медицине, основанной на доказательствах.

➤ *Ошибки в схемах эрадикационной терапии инфекции H. pylori подробно рассмотрены в ст. "Хронический гастрит".*

Следует обратить внимание на то, что целый ряд ЛС, которые применяли в 70—90-е гг. прошлого века, ссылаясь на их "репаративное" действие, сейчас не используются. Не доказана эффективность целого ряда физиотерапевтических процедур по сравнению с современной лекарственной терапией.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения язвенной болезни оценивается по исчезновению болевого и диспепсического синдромов, а также по динамике эндоскопической картины — рубцеванию язвы. Однако решающее значение для оценки эффективности лечения и прогноза имеет исчезновение *H. pylori*.

➤ *Особенности диагностики инфекции после эрадикационной терапии рассмотрены в ст. "Хронический гастрит".*

Прогноз

Успешная эрадикация инфекции *H. pylori* радикально меняет течение заболевания, предотвращая его рецидивы. Проведено множество клинических исследований, отвечающих требованиям медицины, основанной на доказательствах, которые подтверждают этот факт: эффективная антигеликобактерная терапия сокращает число рецидивов язвенной болезни не только по сравнению с нелеченой после обострения язвенной болезнью, но и по сравнению с постоянной терапией антисекреторными ЛС. По данным обзора R.J. Hopkins, L.S. Girardi и E.A. Turney (1996 г.), в котором проанализированы данные 14 рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали пациенты с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, и 5 исследований, в которых участвовали пациенты с язвенной болезнью желудка, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после эффективной эрадикации *H. pylori* рецидивы отмечались в 6%, а при сохранении *H. pylori* — в 67% случаев, при язвенной болезни желудка — в 5 и 59% случаев соответственно.

Эффективная эрадикация *H. pylori* позволяет устранить риск развития повторного кровотечения при язве двенадцатиперстной кишки (табл. 30.3). Для сравнения следует напомнить, что риск возникновения этого осложнения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после эпизода кровотечения без лечения повышен в 10 раз, а при поддерживающей терапии блокаторами H_2 -рецепторов составляет около 10%.



Отечественный ингибитор протонной помпы Гастрозол

Наблюдающийся в последние десятилетия постоянный рост цен на медицинские услуги и лекарственные средства привел к ситуации, когда, по мнению экспертов ВОЗ, «ни в одной стране нет достаточных средств на здравоохранение». Во всем мире наиболее эффективным путем оптимизации использования бюджетов здравоохранения признано рациональное использование лекарственных средств, которое, по определению ВОЗ, подразумевает получение больными медикаментов, «соответствующих их клиническим нуждам, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, на протяжении адекватного промежутка времени и по наименьшей стоимости для них и для общества».

С экономической точки зрения рациональное применение лекарственных средств особенно важно при лечении широко распространенных заболеваний, к которым прежде всего относятся болезни ЖКТ. В большинстве стран фармакоэкономические исследования начались именно в области гастроэнтерологии, когда в медицинскую практику были введены H_2 -блокаторы и первый ингибитор протонной помпы омепразол. В этих исследованиях было убедительно доказано, что омепразол, благодаря мощному и длительному антисекреторному эффекту, превосходит по затратной эффективности при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни H_2 -блокаторы. С тех пор он занял прочное место в качестве препарата выбора при этих заболеваниях, а также при эрозивно-язвенных повреждениях ЖКТ, вызванных приемом НПВС, и синдроме Золингера-Эллисона. После открытия роли *Helicobacter pylori* в патологии ЖКТ омепразол нашел широкое применение и в составе схем эра-

дикационной антихеликобактерной терапии. Однако оригинальный препарат омепразола достаточно дорог, в связи с чем недоступен не только для многих больных, но и для учреждений здравоохранения.

Одним из наиболее эффективных способов снижения стоимости лечения в системе рационального использования лекарственных средств являются дженерики, причем рекомендуется отдавать предпочтение качественным отечественным препаратам. Именно таким препаратом является **Гастрозол**, производимый фармацевтической компанией ICN Октябрь (Россия). Исследование, проведенное в проблемной лаборатории по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН, показало, что по своим фармакокинетическим характеристикам Гастрозол не отличается от Лосека. Фармакокинетические кривые Гастрозола и Лосека практически полностью совпадают, значения всех фармакокинетических параметров двух препаратов достоверно не различаются. Среднее значение биодоступности Гастрозола по отношению к Лосеку составляет $108 \pm 4\%$.

Полученные лабораторные данные о биоэквивалентности Гастрозола и Лосека находят подтверждение и в клинических исследованиях, проводимых российскими врачами. Результаты исследования по применению Гастрозола у амбулаторных больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и ретроспективное сопоставление динамики клинических симптомов при лечении Гастрозолом и Париетом свидетельствуют о достаточной эффективности и безопасности Гастрозола и позволяют рекомендовать его в качестве альтернативы дорогостоящим зарубежным ингибиторам протонной помпы.