

КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА. ЧТО ЖЕ ЭТО ТАКОЕ?

Проф. Ю. В. ВАСИЛЬЕВ

*Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва,
Российская Федерация*

Приведена характеристика основных кислотозависимых заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Проанализированы группы препаратов, способствующих торможению выделения и нейтрализации соляной кислоты, что приводит к улучшению качества жизни больных.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, соляная кислота, ингибиторы протонного насоса, антацидные препараты.

Соляная кислота в желудке человека была обнаружена более 170 лет назад, однако и до сегодняшнего дня ее физиологическая и патологическая роль не совсем ясна. В настоящее время известно, что соляная кислота выделяется париетальными (обкладочными) клетками слизистой оболочки желудка, имеющими специальные рецепторы на гистамин, гастрин, ацетилхолин, воздействие на которые различными стимуляторами или ингибиторами (блокаторами) желудочной секреции может привести, соответственно, к стимуляции выделения соляной кислоты или к торможению ее выделения. Собственно секреция соляной кислоты в париетальных клетках слизистой оболочки желудка обусловлена работой специального фермента, обозначаемого как протонный насос (протонная помпа).

Известно также, что соляная кислота оказывает определенное положительное действие на состояние человека, в частности, улучшает процессы пищеварения. Благодаря соляной кислоте в желудке происходит частичная стерилизация (дезинфекция) пищи и воды, которые могут быть контаминированы микробами.

Наряду с положительным воздействием на организм человека, соляная кислота оказывает и определенное отрицательное влияние. Сравнительно давно было замечено, что значительная часть заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая и пищевод, связана с кислотно-пептическим воздействием на слизистую оболочку, прежде всего, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, приводящим у многих лиц к различным ее повреждениям, способствующим возникновению и прогрессированию разных заболеваний. Интересно отметить избирательное патологическое воздействие соляной кислоты на желудочно-кишечный тракт человека: в большинстве случаев происходит преимущественное поражение луковицы двенадцатиперстной кишки, дистальных отделов желудка и пищевода. Очевидно, этот факт в определенной степени послужил основанием для выделения так называемых «кислотозависимых» заболеваний.

Соляная кислота имеет центральное значение в патогенезе некоторых кислотозависимых заболеваний. Нередко роль соляной кислоты связывают с участием в химических реакциях, приводящих к накоплению цитотоксических продуктов, включая и лизолецитин, и с активацией пепсинов, позволяющей проявлять их агрессивное действие. В нейтральной среде пепсины не активны, а в кислой превращаются в активные формы — пепсиноген I, выделяемый главными клетками фундальных желез слизистой оболочки желудка, и пепсиноген II, выделяемый в основном слизистыми клетками фундальных и пилорических желез слизистой оболочки желудка; катепсины D и E. Регуляция желудочной секреции поддерживается межфункциональными условиями, основные из которых следующие: нейрогормональное, эндокринное, паракринное и клеточное.

В настоящее время к группе кислотозависимых заболеваний относят большую группу болезней пищеварительного тракта, независимо от того, является ли фактор кислотной агрессии центральным или лишь дополнительным существенным фактором в их возникновении и прогрессировании. Установлена значительная распространенность кислотозависимых заболеваний в Российской Федерации, а также отсутствие существенной тенденции к снижению их распространенности. Среди кислотозависимых заболеваний наиболее часто в популяции встречаются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная и не ассоциированная с *Helicobacter pylori* (НР), неязвенная (функциональная) диспепсия (НФД), нестероидная гастропатия; хронический панкреатит; значительно реже — синдром Золлингера — Эллисона, так называемое «гиперсекреторное» состояние, глютенная энтеропатия, при которой у части больных возможно образование язв, и др. К ним также можно отнести идиопатическое гиперсекреторное состояние, пептические язвы гастроэнтероанастомоза, возникающие у части больных

после резекции желудка, в определенной степени и язвы Кушинга, а также язвы, возникающие при глютенной энтеропатии.

Дадим представления о наиболее часто встречающихся кислотозависимых заболеваниях в практике работы врачей — терапевтов, хирургов и гастроэнтерологов.

ГЭРБ — хроническое гетерогенное заболевание (с различными вариантами течения, у части больных и прогрессирования), в основе появления которого лежат различные факторы (нарушение моторики пищевода и желудка, продолжительное, периодически возникающее воздействие желудочного и дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода, нервно-трофические и гуморальные нарушения), приводящие к возникновению воспалительно-дегенеративных поражений пищевода.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — хроническое, гетерогенное, с различной периодичностью рецидивирующее заболевание, с разными вариантами течения и прогрессирования, у части больных приводящее к различным осложнениям, наиболее серьезными из которых являются перфорация, кровотечение, пенетрация.

Нестероидная гастропатия — специфический синдром, для которого характерно преимущественное поражение антрального отдела желудка с появлением эритемы, кровоизлияний, эрозий и/или язв в антральном отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки у больных, которым проводится лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Сравнительно часто выделяют язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с лечением больных НПВП.

НФД — специфический синдром, отвечающий следующим признакам:

наличие постоянной или повторяющейся диспепсии (боли и дискомфорт в подложечной области), возникающей, по крайней мере, в течение 12 нед (не обязательно последовательно) в течение 12 последних мес;

отсутствие органического заболевания (в том числе, по данным эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки), которое позволяло бы объяснить наличие перечисленных выше симптомов;

отсутствие облегчения (уменьшения или исчезновения) симптомов после акта дефекации или отсутствие их связи с изменением частоты и характера стула, т. е. исключение синдрома раздраженного кишечника.

Следует заметить, что наиболее подходят к кислотозависимым заболеваниям два варианта НФД — язвенно-подобный вариант и рефлюксно-подобный вариант (по одной из известных классификаций 1990 г., относимый к ГЭРБ, по другим классификациям — к НФД). Среди больных, госпитализируемых в стационар в связи

с ухудшением их состояния, НФД чаще всего сочетается с хроническим гастритом.

Хронический панкреатит — группа заболеваний (вариантов хронического панкреатита), основные этиопатогенетические факторы которых весьма разнообразны, однако по мере прогрессирования болезни основные клинические проявления становятся сходными (стереотипный ответ организма человека на различные воздействия).

В лечении больных, страдающих различными кислотозависимыми заболеваниями, торможение выделения соляной кислоты, проводимое ингибиторами протонного насоса или антагонистами гистаминовых H₂-рецепторов, а также нейтрализация соляной кислоты антацидными препаратами, уже выделенной обкладочными клетками слизистой оболочки в полость желудка, имеют основное или дополнительное значение (в зависимости от конкретного заболевания) в улучшении качества жизни больных.

Основные лекарственные препараты, используемые в терапии кислотозависимых заболеваний для уменьшения действия кислотно-пептического фактора. Среди возможных факторов агрессии соляной кислоты и пепсину отводится значительное место. Ингибирование и/или нейтрализация соляной кислоты в лечении больных, страдающих различными кислотозависимыми заболеваниями, — одно из важнейших условий успешного лечения больных.

Это прежде всего относится к устранению изжоги (жжения) и боли в эпигастральной области и/или за грудиной и так называемых ночных «прорывов» кислотности, обусловленных ночной секрецией соляной кислоты (одного из показателей тяжести течения ГЭРБ и язвенной болезни), когда больные вынуждены просыпаться, вставать и принимать разные средства для устранения боли и/или изжоги. Не менее важное значение в лечении больных имеет проведение эффективной «антикислотной» терапии с целью заживления эрозий и язв, чаще всего при ГЭРБ, язвенной болезни, синдроме Золлингера — Эллисона, а также для улучшения состояния больных, страдающих хроническим панкреатитом (ингибирование соляной кислоты в желудке приводит к улучшению ацидификации двенадцатиперстной кишки, что в определенной степени способствует ингибированию выделения протеаз, прежде всего трипсина, поджелудочной железой).

В настоящее время известны три вида рецепторов париетальных (обкладочных) клеток слизистой оболочки желудка (ацетилхолиновые, гистаминовые, гастриновые), показано значение центральной роли H⁺, K⁺, АТФазы в процессе секреции соляной кислоты. Микросомальная АТФаза катализирует движимый АТФ-гидролизом противоположно направленный транспорт H⁺, K⁺; к тому же K⁺ лимитирует этот процесс. Полагают, что протонный насос участвует в переносе KCl из париетальной клетки в просвет желудка,

а в дальнейшем — в обратной транспортировке иона K^+ в обмен на ион H^+ . Это позволяет ионам Cl^- и H^+ оказываться в желудке. Через изменение активности H^+ , K^+ , АТФазы реализуется стимулирующее влияние гастрина, гистамина, ацетилхолина на продукцию соляной кислоты.

Одними из медикаментозных препаратов, способных воздействовать на одно из звеньев в работе париетальных клеток,— электронно-нейтральный протонный насос и, таким образом, управлять секреторным процессом, являются ингибиторы протонного насоса. В настоящее время выделяют три основных группы препаратов, которые используются при лечении больных с целью воздействия на так называемый «кислотный» фактор. Некоторые сведения о двух группах препаратов, применение которых в лечении больных позволяет тормозить кислотообразование в желудке, представлены ниже.

Ингибиторы протонного насоса (ингибиторы протонной помпы) — медикаментозные препараты, наиболее значительно ингибирующие кислотообразование в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. Препараты этого класса блокируют фермент H^+ , K^+ , АТФазу, ковалентно связываясь с SH-группами бета-субъединиц протонного насоса в париетальной клетке слизистой оболочки желудка, что приводит к появлению выраженного антисекреторного эффекта, независимо от стимулирующего секреторного фактора.

Среди медикаментозных препаратов этого класса наиболее известны такие оригинальные медикаментозные препараты, как омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, и копии (дженерики) омепразола и лансопразола, выпускаемые различными фирмами. Убедительно показана эффективность и целесообразность использования ингибиторов протонного насоса в терапии кислотозависимых заболеваний как в виде монотерапии, так и в комплексном лечении больных.

Многолетний опыт проведенных наблюдений позволил выявить и некоторые особенности назначения ингибиторов протонного насоса и порядок их приема больными. В частности, замечено, что ингибиторы протонного насоса чаще всего целесообразно применять в период «активного» лечения больных, т. е. при обострении того или иного заболевания, назначать больным в терапевтических дозировках, соответственно, омепразол — 20 мг, лансопразол — 30 мг, пантопразол — 40 мг, рабепразол — 20 мг или эзомепразол — 20 мг (в зависимости от состояния больных) один-два раза в день; эзомепразол — 40 мг один раз в сутки.

Существенное значение имеет время приема больными препарата. Наиболее оптимальное время приема ингибитора протонного насоса больными — утром, за 30–50 мин до завтрака. За этот период капсула (таблетка) ингибитора протонного насоса успевает попасть из желудка в двенадцатиперстную кишку, где начинается всасывание препарата,

и по существу время начала действия препарата совпадает с началом приема больным пищи, что позволяет получить наибольший кислотоподавляющий эффект (ингибиторы протонного насоса лучше действуют при гиперсекреции кислоты). При необходимости ингибиторы протонного насоса необходимо назначать больным и вечером, за 30 мин до ужина.

Сопоставление эффективности ингибиторов протонного насоса в торможении кислотообразования в желудке показало, что у всех оригинальных ингибиторов протонного насоса выраженность антисекреторного эффекта не коррелирует с концентрацией лекарственного препарата в плазме крови, но хорошо коррелирует с площадью под кривой «концентрация — время». Этот факт свидетельствует о том, что антисекреторный эффект того или иного из этих препаратов определяется количеством конкретного препарата, достигшим мишени, а не его концентрацией в плазме крови. Преимущество в ингибировании (торможении) желудочной секреции теоретически может иметь лишь тот или иной ингибитор протонного насоса, у которого значение площади под кривой «концентрация — время» будет наибольшим.

Несмотря на некоторые различия в скорости наступления возможного антисекреторного эффекта в первый день приема препарата, к 7–8-му дню эффективность всех оригинальных ингибиторов протонного насоса выравнивается, хотя и существует часть больных, которым одни ингибиторы протонного насоса все же помогают лучше, чем другие.

Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов.

При появлении новых медикаментозных препаратов, обладающих более или менее сходным действием и даже несколько большей эффективностью, невольно возникает вопрос, стоит ли дальше использовать в лечении больных препараты, уже достаточно показавшие свою эффективность, или полностью перейти на новые. Отметим, что финансовая стоимость препарата имеет существенное значение, особенно при лечении больных в амбулаторно-поликлинических условиях.

Нередко первое впечатление о новом препарате весьма оптимистично, однако по мере увеличения числа наблюдений, особенно с изучением отдаленных результатов, оно может измениться. В частности, в последнее время замечено, что от 10 до 20% больных ГЭРБ частично или полностью резистентны к терапии, при этом около 10% больных резистентны к ингибиторам протонного насоса. На основании длительных наблюдений мы заметили, что возможно появление и вторичной резистентности к ингибиторам протонного насоса. Механизм отсутствия эффекта в лечении больных антисекреторным препаратом может быть связан не только с резистентностью обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка, но и с нарушениями всасывания препарата или отсутствием субстанции в капсуле или в таблетке.

Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов более эффективны в предотвращении (снижение частоты возникновения) «прорывов» ночной секреции по сравнению с ингибиторами протонного насоса. Оказалось, что прием ингибитора протонного насоса вечером (перед сном) чаще менее эффективен, чем утром. Возможно, рефрактерность к ингибиторам протонного насоса связана с такими факторами, как нарушение ритма изменений желудочно-кишечной моторики во время сна. На эффективность действия антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов (в отличие от ингибиторов протонного насоса) не влияет время их приема, поэтому их можно принимать вечером до, после и во время еды (или, соответственно, перед сном).

Очевидно, антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов (ранитидин, фамотидин) еще не потеряли своего значения в лечении больных (в качестве альтернативных вариантов в терапии кислотозависимых заболеваний). Эффективность действия антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов можно повысить, сочетая их с такими невсасывающимися антацидными препаратами, как фосфалугель, маалокс и др. Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов имеют и некоторые другие преимущества. Это, прежде всего, более быстрое наступление антисекреторного эффекта и меньшая финансовая стоимость.

Антацидные препараты. Эффективность наступления быстрого лечебного эффекта в устранении (снижении интенсивности) изжоги и боли после приема антацидных препаратов *per os* давно привлекает внимание врачей и исследователей. Это качество антацидных препаратов выгодно отличает их от препаратов других классов, включая антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов и ингибиторы протонного насоса, применение которых в лечении больных позволяет значительно снизить кислотообразование в желудке, однако эффект действия которых наступает несколько позже, да и финансовая стоимость которых значительно выше.

Антацидные препараты — препараты, основное действие которых — нейтрализация уровня соляной кислоты, выделенной париетальными клетками слизистой оболочки желудка. При приеме больными обычных терапевтических доз антацидных препаратов уровень кислотности составляет не более 5 (препараты нейтрализуют лишь избыточную кислоту желудочного сока). Однако при снижении уровня кислотности до 1,3–2,3 эти препараты нейтрализуют 90% желудочного сока, а при значении 3,3 — 99%.

При лечении больных, страдающих кислото-зависимыми заболеваниями, в том числе и ГЭРБ, применяются различные антацидные препараты, которые отличаются друг от друга по составу, скорости возникновения лечебного эффекта, продолжительности и эффективности действия, что в некоторой степени зависит и от формы препарата (таблетка, гель, суспензия). Общим свойством

большинства современных антацидных препаратов является снижение концентрации водородных ионов в желудке, возникающее вследствие нейтрализации соляной кислоты. Современные антацидные препараты различаются между собой и по составу катионов (магний, кальций, алюминий), что во многом определяет их основные свойства (нейтрализующее, адсорбирующее, обволакивающее, вяжущее и цитопротективное действие). Чаще всего выделяются всасывающиеся и невсасывающиеся антацидные препараты.

Антацидные препараты можно успешно использовать в медикаментозной терапии всех кислотозависимых заболеваний в следующих случаях: 1) в качестве симптоматических средств для устранения (снижения интенсивности) изжоги и боли за грудиной и/или в эпигастральной области как в период лечения больных другими препаратами, так и в период ремиссии ГЭРБ (в том числе, и в качестве терапии «по требованию»); 2) в период скрининговой фазы (*run in*), до начала предполагаемого лечения, при отборе больных для проведения рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности тех или иных медикаментозных препаратов или схем их применения (как правило, прием антацидных препаратов допускается согласно протоколам этих исследований), а также непосредственно во время проведения таких исследований в качестве неотложной терапии в тех случаях, когда проводится изучение эффективности и безопасности прокинетики, блокаторов H₂-рецепторов гистамина или ингибиторов протонного насоса.

Известны различные схемы назначения больными антацидных препаратов, но чаще всего антацидные препараты назначаются при терапии «по требованию» для быстрого устранения (снижения интенсивности) симптомов диспепсии (в любое время суток); при курсовом лечении за 30–40 мин до или через 30–60 мин после приема пищи (в необходимых случаях и перед сном) в виде монотерапии или при комплексном лечении (частота и продолжительность приема антацидных препаратов определяются общим состоянием больных).

При назначении антацидных препаратов необходимо учитывать механизм(ы) их действия и симптомы заболеваний конкретных больных (запор, диарея и т. п.). В частности, при наличии диареи больным целесообразно провести лечение антацидными препаратами, содержащими в своем составе алюминий (алмагель, фосфалогель, рутацид, тальцид); при запоре — антацидными препаратами, в состав которых входят магний (гелусил лак, гастал и др.).

В сочетании с другими препаратами следует учитывать и время назначения антацидных препаратов в связи с тем, что при одновременном приеме они могут адсорбировать другие препараты (блокаторы H₂-рецепторов гистамина, НПВП, антибиотики и т. д.), затрудняя их действие и снижая биодоступность при приеме внутрь. Поэтому

необходимо соблюдать временной интервал между приемом антацидных препаратов и других препаратов (около 2–2,5 ч).

Эффективность антацидных препаратов, выпускаемых в виде гелей, выше в скорости наступления положительного эффекта, что прежде всего необходимо больному, хотя использование антацидных препаратов, изготавливаемых в таблетках,

кажется несколько более удобным для хранения (особенно в поездках).

Таким образом, проблема классификации и лечения кислотозависимых заболеваний остается актуальной и на современном этапе развития науки. Появление новых препаратов способствует оптимизации материальных и временных ресурсов в терапии больных данными заболеваниями.

КИСЛОТОЗАЛЕЖНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ. ЩО Ж ЦЕ ТАКЕ?

Ю. В. ВАСИЛЬЄВ

Наведено характеристику основних кислотозалежних захворювань верхніх відділів травного тракту. Проаналізовано групи препаратів, які сприяють гальмуванню виділення та нейтралізації соляної кислоти, що призводить до покращання якості життя хворих.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, виразкова хвороба, соляна кислота, інгібітори протонного насосу, антацидні препарати.

ACID-DEPENDENT DISEASES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT. WHAT ARE THEY?

Yu. V. VASILYEV

Main acid-dependent diseases of the upper gastrointestinal tract are characterized. Drug groups inhibiting production and release of hydrochloric acid are analyzed, which causes improvement the quality of the patients' life-style.

Key words: gastroesophageal reflux disease, hydrochloric acid, proton pump inhibitors, antacid drugs.

Поступила 20.09.2011