

## Терапия заболеваний ЖКТ: какой препарат выбрать?



Прием нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и некоторых других препаратов может вызывать серьезные осложнения, например, язвы и кровотечения желудочно-кишечного тракта. Не последнюю роль в поражении ЖКТ играет и инфекция *Helicobacter pylori*, наличие которой способствует развитию гастрита и значительно повышает риск рака желудка.

Какой должна быть современная тактика лечения заболеваний ЖКТ? Свою точку зрения эксперты высказали во время круглого стола в редакции «Медвестника».

**Прием НПВП и бактерия *H. pylori* как причины поражения ЖКТ**



**З. Л.:** Согласно данным ВОЗ, более 30 млн жителей планеты ежедневно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), причем LemeshevskayaЗоя Лемешевская, доцент 2-й кафедры внутренних болезней ГрГМУ, кандидат мед. наук.полагается, что эта цифра занижена. На эти препараты ежегодно выписывается свыше 500 млн рецептов.

Безусловно, НПВП относятся к числу эффективных лекарственных средств для купирования боли, воспаления, лихорадки. Они являются основной фармакотерапевтической группой, которая применяется длительно при лечении хронического болевого синдрома и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Более 20 % людей старше 65 лет ежедневно принимают НПВП для сохранения и поддержания качества жизни.

Вместе с тем прием НПВП одновременно с антиагрегантами или антикоагулянтами, ингибиторами обратного захвата серотонина, наличие инфекции *H. pylori*, язвенный анамнез, коморбидность, пожилой возраст повышают риск эрозивно-язвенного поражения пищеварительного канала вплоть до развития желудочно-кишечного кровотечения и смерти пациента.



**С. Ш.:** Со своей стороны добавлю, что инфекция *H. pylori* всегда вызывает гастрит, независимо от симптомов или fbtСветлана Шут, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКиП ГомГМУ, кандидат мед. наук.осложнений, является патогеном, основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка (около 90 % случаев рака ассоциированы с *H. pylori*).

Согласно данным статистики, бактерией *H. pylori* инфицировано около 44 % взрослой мировой популяции и примерно 33 % детей и подростков, в Беларуси — 52 % детей и до 75 % взрослых.

Эксперты из разных стран каждые 5 лет подводят итоги многочисленных исследований данной патологии и принимают консенсусное заключение по различным направлениям: вопросы патогенности, клинические ассоциации, диагностика, показания к лечению, схемы эрадикации, профилактика рака. В 2022 году были опубликованы положения уже VI Маастрихтского консенсуса.

#### **Инфекция *H. pylori*: особенности диагностики и терапия**

**С. Ш.:** Что касается нюансов диагностики инфекции *H. pylori*, в настоящее время рекомендовано использование неинвазивных методов как для первичной диагностики, так и для контроля эрадикационной терапии: 13С-уреазный дыхательный тест, тест на антиген *H. pylori* в кале. Серологическое тестирование для выявления антител может применяться только в качестве скринингового и не подходит для контроля эрадикации.

## **Развитие рака желудка при инфекции *H. pylori* происходит в течение 15–20 лет.**

Изменения слизистой оболочки претерпевают ряд стадий: воспаление, атрофия, метаплазия, дисплазия и рак. Для оценки риска развития рака необходимо проведение эндоскопии с биопсией, которая позволяет дать гистологическую оценку степени выраженности атрофии во всех отделах желудка, поскольку именно атрофия является более информативным маркером риска развития рака, чем кишечная метаплазия.

Функциональная серология («Гастропанель») может рассматриваться как дополнительный инструмент, который позволяет расширить возможности диагностики атрофии слизистой оболочки желудка, особенно у пациентов, которым во время эндоскопии не была проведена биопсия по тем или иным причинам.

Эксперты озабочены растущей резистентностью *H. pylori* к антибиотикам, что снижает эффективность эрадикационной терапии. Они рекомендуют отдавать предпочтение индивидуальной терапии, которая предполагает проведение тестов (ПЦР или посев) на чувствительность к антибиотикам до начала эрадикации, но возможности всеобщего использования такой стратегии в рутинной клинической практике еще предстоит установить.

**Если говорить об особенностях лечения хеликобактерной инфекции, Беларусь относится к категории стран с неясной резистентностью этого микроорганизма к кларитромицину (что приравнивается к высокой резистентности) и, по данным некоторых исследований, высокой резистентностью к метронидазолу.**

Это обуславливает необходимость использования схемы эрадикации, включающей препараты висмута на первой линии терапии; более того, они сейчас рекомендованы в большинстве схем эрадикационной терапии международным сообществом гастроэнтерологов.

Дело в том, что в неблагоприятных условиях бактерия *H. pylori* превращается в кокковую форму и недоступна для действия антибактериальных препаратов, чем и объясняется их неэффективность. Висмут в цитоплазме бактерии повышает уровень pH, и кокковые формы *H. pylori* переходят в вегетативные, что делает ее уязвимой для действия антибиотиков.

Висмут подавляет продукцию провоспалительных цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, снижает повреждающее действие *H. pylori* на слизистую оболочку желудка, так как оказывает антиоксидантный эффект, а также принимает участие в накоплении и осаждении эпидермального фактора роста в зоне повреждения, стимулируя регенерацию слизистой.

### **Ингибиторы протонной помпы: эффективность и безопасность**

**3. Л.:** Одновременное применение нескольких лекарственных препаратов, смена НПВП, а также использование их высоких доз повышают риск язвенных поражений как минимум в 6 раз. Причем возраст свыше 65 лет и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе увеличивают этот риск в 2–3 раза независимо от других причин. Более того, наличие нескольких факторов риска повышает частоту возникновения осложнений со стороны ЖКТ во время применения НПВП. Подобные осложнения известны и в педиатрической практике.

Терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) является наиболее эффективным методом профилактики развития НПВП-индуцированной гастропатии (уровень доказательности Ia).

Как правило, у коморбидных пациентов (и не только) при выборе ИПП нас интересует:

1. Безопасность приема, особенно при длительном применении — средство должно обладать высокой pH-селективностью для снижения вероятности подавления протонных помп в тканях с менее кислой pH.

2. Взаимодействие с другими лекарственными средствами (средство должно минимально конкурировать с другими лекарствами).

3. Кратность приема: чем реже прием, тем больше пациенты привержены к лечению, тем стабильнее его результат.

4. Длительность подавления производства кислоты: чем интенсивнее и в течение более длительного периода подавляется желудочная секреция, тем быстрее заживают язвы и эрозии, в большем проценте случаев наступает эрадикация *H. pylori* и предупреждается возникновение

**С. Ш.:** Отмечу, что в эрадикационных схемах присутствуют ИПП, которые делают бактерию *H. pylori* уязвимой к воздействию антибиотиков и уменьшают проявления воспалительной реакции в слизистой оболочке желудка. Нам привычно использование омепразола в лечении хеликобактериоза и других кислотоассоциированных заболеваний. Впрочем, фармакология не стоит на месте, и в настоящее время есть и другие ИПП, которые показывают более высокую эффективность в отношении кислотосупрессии, в частности эзомепразол. Его эффективность более чем 90 % в лечении хеликобактериоза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (особенно эрозивной формы), гастродуоденальных язв. Некоторые исследования демонстрируют его преимущества перед омепразолом и лансопразолом в скорости наступления эффекта, более высокой биодоступности, меньшей зависимости эффекта от мутаций цитохрома P450 (актуально для метаболизма омепразола).

Средняя концентрация эзомепразола в плазме в первые 2 часа после приема на 80 % больше, чем у омепразола. При увеличении продолжительности лечения эзомепразолом до 8 недель при кислотоассоциированных заболеваниях частота рецидивов снижается на 15 %.

**З. Л.:** Добавлю небольшую ремарку про атипичные формы кислотозависимых заболеваний (КЗЗ). По данным, полученным в исследовании EXPERT I, одним из самых частых внепищеводных проявлений является бронхолегочный синдром, который наблюдается у 38 % пациентов (хронические варианты кашля, которые надо дифференцировать с бронхиальной астмой, хроническим бронхитом и т. д.), до 25 % пациентов имеют оториноларингологический синдром (осиплость голоса, вплоть до симптомов хронических гайморитов и фронтитов). Даже стоматологи сталкиваются с внепищеводными проявлениями КЗЗ в виде кариеса, зубного налета, эрозии эмали.

Есть такое правило для клинициста: если что-то имеет нетипичную форму, длительность, плохо поддается стандартной терапии — показан терапевтический тест с ИПП (он проводится согласно гастроэнтерологическому протоколу Минздрава Беларуси). Описываются частота и интенсивность симптомов до исследования, далее на 7–14 дней назначают утром двойную дозу ИПП, вечером стандартную. Если к концу тестирования симптомы уменьшились на 50 % и более или прошли — тест считается положительным и позволяет утверждать, что атипичный симптом связан с кислым рефлюксом. ИПП могут быть одновременно эффективны и в диагностике, и в лечении.

#### **Действие ИПП: максимально длительный результат**

**З. Л.:** Возвращаясь к действию ИПП, еще один препарат с доказанной эффективностью — пантопразол. Об этом свидетельствует исследование, которое проводилось с апреля по июнь 2021 года. В рамках многоцентровой программы EXPERT I были оценены эпидемиологические параметры 9 150 пациентов из 94 городов Российской Федерации в возрасте от 18 лет и старше, имеющих показания к назначению ИПП в реальной клинической практике. По данным этого исследования, самым часто назначаемым препаратом являлся пантопразол, который занимает особое место в группе ИПП благодаря особенностям его фармакокинетики и фармакодинамики.

Препарат подавляет производство кислоты в желудке максимально долго в сравнении с другими ИПП. Он единственный из всех ИПП обеспечивает восстановление секреции кислоты только после

синтеза нового белка и, как следствие, наиболее продолжительный эффект — 46 часов и однократный прием в сутки. Если пациент забыл выпить лекарство утром, он может это сделать вечером, при этом лечебный эффект останется тем же.

Для пантопразола характерна высокая рН-селективность, а значит низкая вероятность подавления протонных помп в других органах и тканях.

Это в свою очередь обуславливает специфичность действия только в париетальных клетках желудка и наибольшую безопасность длительного приема у пациентов с коморбидной патологией среди всех ИПП (доказана безопасность непрерывного приема пантопразола в течение 15 лет, таких исследований для других ИПП нет).

Биодоступность пантопразола составляет 77 % после приема первой дозы и не меняется после приема последующих доз.

Для сравнения: биодоступность омепразола при первом приеме составляет 35 % и возрастает в последующем до 60 %. Это дает возможность принимать пантопразол в режиме по требованию (есть симптом — принимаю, нет — не принимаю).

Из всех ИПП пантопразол в меньшей степени взаимодействует в печени с другими лекарственными средствами, не конкурирует с ними за ферменты цитохрома.

Для практикующего врача это экономия времени на рекомендации пациенту, уменьшение числа посещений из-за неэффективности терапии при стандартной дозировке других препаратов. Для пациента — снижение затрат на приобретение лекарственных средств и автоматическое увеличение приверженности к лечению.

С учетом высокой частоты применения пантопразола для терапии кислотозависимых заболеваний (язвы, гастриты, ГЭРБ, прием НПВП, гастропатии и др.) в реальной клинической практике терапевтов и гастроэнтерологов в период с октября 2021 года по март 2022 года проведено многоцентровое наблюдательное исследование EXPERT II. Выявлено, что пантопразол 40 мг имел наилучший показатель приверженности к терапии среди всех ИПП.

**С. Ш.:** Отдельно хочется сказать об использовании пантопразола в схемах эрадикации. Мне приходится слышать от пациентов и врачей, что пантопразол по силе эффекта слабее. Это связано с тем, что пациенты часто принимают 20 мг препарата по аналогии с омепразолом, однако стандартная доза пантопразола — 40 мг. В этой дозе эффективность в схемах эрадикации не ниже, чем у других ИПП.

При приеме этого препарата имеются преимущества для некоторых групп пациентов. И среди них, как уже упоминала моя коллега, — пантопразол практически не имеет риска межлекарственных взаимодействий, что весьма актуально у пациентов, принимающих несколько препаратов. В частности, омепразол имеет взаимодействие с нифедипином, дигоксином, клопидогрелем, варфарином, диазепамом, карбамазепином, фенитоином, тогда как пантопразол не взаимодействует с ними. Это особенно актуально у коморбидных пациентов, в т. ч. принимающих пероральные антикоагулянты и препараты аспирина.

Совместная терапия даже при приеме низких доз ИПП приводит к достоверному снижению риска тяжелого кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов старше 75 лет при высоком риске кровотечений, а также у пациентов с анамнезом кровотечений из ЖКТ, и при одновременном приеме антитромбоцитарных препаратов.

Еще одно преимущество пантопразола перед другими ИПП в продолжительности его действия: восстановление кислотопродукции происходит через 46 часов, у омепразола, эзомепразола и рабепразола — через 28 часов, у лансопразола — через 13 часов (однократный прием не

рекомендован). Важным аргументом для пациентов является невозможность закончить эрадикационную схему ввиду развития побочных эффектов, связанных с подавлением секреции соляной кислоты (тошнота, дискомфорт в эпигастрии, чувство переполнения, снижение аппетита, диарея). Время активации пантопразола зависит от pH содержимого желудка. В кислой среде пантопразол активируется в течение нескольких минут, при сдвиге pH в щелочную сторону время активации увеличивается до 2–3 часов, что минимизирует побочные эффекты.

### **Ключевые выводы**

**З. Л.:** Средствами базовой лекарственной профилактики и лечения НПВП-ассоциированных повреждений слизистой ЖКТ являются ИПП. Врачам следует рассматривать необходимость профилактического применения ингибиторов протонной помпы в течение всего времени приема НПВП.

Пантопразол сегодня представляется одним из наиболее оптимальных ИПП по соотношению эффективности, безопасности и приверженности к лечению благодаря особенностям фармакокинетики и фармакодинамики и стоимости.

**С. Ш.:** При выявлении хеликобактерной инфекции всегда необходимо лечение. Эрадикация *H. pylori* дает возможность предотвратить возникновение рака желудка в любом периоде жизни взрослого человека, однако эффективность такой канцеропревенции уменьшается с возрастом. Применение некоторых положений Маастрихтского консенсуса требует учета региональных условий, особенно чувствительности к антибиотикам.

В алгоритме лечения инфекции *H. pylori* предпочтительна квадротерапия, включающая ИПП, препарат висмута, амоксициллин и кларитромицин в течение 14 дней на 1-й линии терапии.

При ее неэффективности рекомендована квадротерапия, включающая ИПП, препарат висмута, амоксициллин и левофлоксацин. При неэффективности терапии 2-й линии рекомендована квадротерапия, включающая ИПП, препарат висмута, тетрациклин и метронидазол.

Индивидуальная терапия с определением чувствительности *H. pylori* к антибиотикам является оптимальной уже на 1-й линии и рекомендована при неэффективности терапии 1-й и 2-й линий.

Контроль эрадикации должен проводиться через 4–6 недель после завершения лечения. При этом для повышения диагностической ценности контрольного теста не рекомендуется использовать антибиотики или висмут в течение 4–6 недель перед исследованием, а ингибиторы протонной помпы следует отменить за 14 дней до теста.

Ольга Стружинская, «МВ».