



УДК 615.812+542.978+616-082.004.14



СТЕПАНОВ Ю.М., БУДЗАК И.Я.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ: НАСКОЛЬКО БЕЗОПАСНО ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПАНТОПРАЗОЛА?

Резюме. В статье рассмотрены подходы к лечению кислотозависимых заболеваний, обозначена ключевая роль ингибиторов протонной помпы. Особо рассматривается вопрос безопасности длительного применения ингибиторов протонной помпы, проанализированы результаты исследований их влияния на состояние гастродуоденальной зоны. Подробно рассмотрены результаты исследования, показавшего безопасность 15-летнего постоянного лечения пантопразолом.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, пантопразол.

Как известно, кислотозависимые заболевания продолжают оставаться одними из наиболее частых гастроэнтерологических патологий. Традиционно к этой категории заболеваний относят язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и редкие гиперсекреторные состояния (в частности, синдром Золлингера — Эллисона). Некоторые авторы также к кислотозависимым заболеваниям относят НПВП-гастропатию и функциональную диспепсию. Что объединяет кислотозависимые заболевания? Два ключевых момента. Во-первых, важная роль кислотно-пептического фактора в патогенезе развития этих заболеваний. Во-вторых, в лечении этих заболеваний ключевое значение имеют антисекреторные препараты, в первую очередь ингибиторы протонной помпы (ИПП).

ИПП в настоящее время являются неотъемлемым компонентом успешного лечения кислотозависимых заболеваний. Стратегия их использования при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки предполагает сначала применение их в комбинации с антибиотиками (при наличии *H.pylori*-инфекции), затем — в виде монотерапии в течение нескольких недель или ме-

сяцев. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ИПП применяются сначала в стандартных дозах в активную фазу лечения на протяжении не менее 4–8 недель, затем — в половинных дозах с противорецидивной целью в течение 6–12 месяцев и более в различных режимах (постоянный, по требованию). Бывают ситуации, когда возникает необходимость применять ИПП постоянно, например при пищеводе Барретта, редких гиперсекреторных состояниях и других заболеваниях.

Возникает вопрос: не опасно ли применять ИПП длительно или постоянно? Длительный опыт применения ИПП показал их как одни из наиболее безопасных медикаментов. Хотя в настоящее время имеются данные о возможном влиянии данной группы препаратов на костную систему, кишечные инфекции и некоторые другие, но эти риски являются несоизмеримо меньшими по сравнению с пользой ИПП. Гораздо более актуальным и важным является ответ на вопрос: как ИПП влияют на состояние гастродуоденальной зоны, в частности на слизистую оболочку? Эти

© Степанов Ю.М., Будзак И.Я., 2013

© «Гастроэнтерология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

вопросы активно изучались с момента появления ИПП, изучаются и в настоящее время.

Начальные опасения по поводу безопасности ИПП появились после получения экспериментальных результатов на животных: у крыс, которые длительно постоянно получали высокие дозы омепразола, часто развивались карциноидные опухоли из энтерохромаффиноподобных клеток.

В 1996 г. были опубликованы результаты исследования E.J. Kuipers с соавт., проведенного в Нидерландах и Швеции. Оценивались две стратегии лечения рефлюкс-эзофагита: фундопликация и длительная кислотосупрессивная терапия омепразолом. Наблюдение продолжалось в среднем 5 лет. В группе фундопликации атрофический гастрит не развился ни у одного пациента. В группе омепразола атрофический гастрит развился у 18 из 59 *H.pylori*-положительных больных и у 2 из 46 *H.pylori*-отрицательных больных. Авторами исследования был сделан вывод о том, что пациенты с рефлюкс-эзофагитом и хеликобактерной инфекцией при лечении омепразолом имеют повышенный риск развития атрофического гастрита [4].

Однако дальнейшие исследования показали, что в развитии атрофического гастрита более «виновны» хеликобактерии, чем длительное применение ИПП.

Уже в 1999 г. была проверена гипотеза о роли глубокого подавления кислотной продукции в развитии желудочной атрофии в исследовании Nordic GERD Study Group. Изучено два режима терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — антирефлюксная терапия и омепразол. Был сделан вывод: «Кислотосупрессивная терапия в виде поддерживающей терапии омепразолом в течение 3 лет не приводит ни к развитию железистой атрофии слизистой тела желудка, ни к развитию кишечной метаплазии у *H.pylori*-инфицированных больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью» [6].

В исследовании R. Lamberts с соавт. была проведена оценка влияния 10-летнего применения ИПП на экзокринную и эндокринную функцию желудка у больных с кислотозависимыми заболеваниями. Был сделан вывод о безопасности длительного лечения ИПП в отношении неопластических изменений экзокринной и эндокринной функции желудка [5].

Другое исследование было проведено у пациентов (61 чел.) с гиперсекреторными состояниями (базальная кислотная продукция более 15 ммоль/ч), вынужденных ежедневно постоянно принимать ИПП. Среди 61 пациента у 46 был синдром Золлингера — Эллисона. В исследовании был использован лансопризол, ежедневная доза подбиралась индивидуально в зависимости от возможности достижения базальной кислотной продукции ниже 5 ммоль/л и колебалась от 15 до 360 мг/сут.

Исследование длилось на протяжении 10 лет. Интрагастральный pH повысилось в среднем с 1,2 до 3,4. Сывороточный гастрин на фоне лечения не изменился у больных с синдромом Золлингера — Эллисона и увеличился вдвое в группе без синдрома Золлингера — Эллисона. Углубленное наблюдение за пациентами показало эффективность и безопасность 10-летнего применения лансопризола [3].

В исследовании K. Fujimoto и M. Hongo пациенты с рефлюкс-эзофагитом в течение 104 недель принимали рабепразол в дозе 10 мг/сутки. В результате у 87,3 % наблюдалось отсутствие рецидива эзофагита. Атрофия в желудке не наблюдалась. Энтерохромаффиноподобные карциноиды не развивались. Сывороточный гастрин повышался в первые 24 недели, в дальнейшем не изменялся. Был сделан вывод о безопасности и эффективности длительной поддерживающей терапии ИПП [2].

Более подробно хотелось бы остановиться на последнем исследовании, посвященном данной проблеме. Это исследование G. Brunner с соавт., опубликованное в 2012 году в журнале *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Особенностью данного исследования, проведенного в Германии в 1990—2007 гг., было изучение максимально длительного применения ИПП. В нем было изучено непрерывное лечение пантопризолом в течение 15 лет [1].

Целью данного исследования было изучение переносимости, безопасности и эффективности постоянного лечения пантопризолом в течение 15 лет у пациентов с кислотно-пептическими заболеваниями.

В исследовании были включены 142 пациента с пептической язвой или рефлюкс-эзофагитом. Сначала в течение 4—12 недель они получали активную терапию, включающую пантопризол в дозе 40—80 мг/сутки. Частота заживления слизистой через 12 недель составила 95,8 %. Пациенты, у которых было достигнуто заживление, получали поддерживающее лечение пантопризолом в дозе 40—80 мг/сутки (в отдельных случаях — 160 мг/сутки) в течение 15 лет (10-летнее начальное исследование и 5-летнее поддерживающее исследование).

Оценка эффективности и переносимости препарата базировалась на клинической, лабораторной, эндоскопической и морфологической оценке. Среди лабораторных показателей оценивали сывороточный гастрин при помощи радиоиммунологического анализа каждые 6 месяцев в первые 5 лет поддерживающей терапии и каждые 12 месяцев в дальнейшем. Эндоскопическое исследование проводилось также: в активную фазу — каждые 4 недели, в поддерживающую — каждые 6 месяцев в первые 5 лет и каждые 12 месяцев в последующие годы. Во время эндоскопического

исследования брались биоптаты — по 3 из тела и антрального отдела. В случае обнаружения инфекции *H. pylori* проводилась эрадикационная терапия.

По дизайну исследования первичной конечной точкой поддерживающего исследования было время от заживления до эндоскопического обострения. Вторичной конечной точкой были клинические симптомы поражения верхнего этажа пищеварительного тракта. Однако по мере проведения этого исследования были получены достоверные данные об эффективности пантопразола в других исследованиях, поэтому акценты данного исследования были смещены на оценку безопасности и переносимости препарата.

Как уже было сказано, в исследование были включены 142 пациента. Из них 99 пациентов завершили 10-летнее исследование, 36 пациентов — 15-летнее. Эффективность использования пантопразола, как и ожидалось, была высокой. Количество больных без симптомов со стороны верхнего этажа пищеварительного тракта повышалось от исходного уровня на протяжении первого года исследования и в дальнейшем оставалось преимущественно неизменным: отсутствие боли в области желудка — у 91,0 %, изжоги — у 91,0 %, отрыжки — у 91,0 %, чувства насыщения — у 94,7 %. Среднее значение суммы баллов интенсивности симптомов снизилось с 6,5 до 0,2–0,7. Эрадикация *H. pylori* была проведена у 33 пациентов, из них у 27 — была успешной.

Оценка уровня сывороточного гастрина натощак показала, что средний уровень гастрина повышался от исходного уровня ($110,2 \pm 128,0$) нг/л до уровня ($320,0 \pm 448,0$) нг/л в конце периода исследования (через 15 лет). Особенно значительное повышение сывороточного гастрина наблюдалось между 14-м и 15-м годами исследования (рис. 1). Уровень гастрина был зависим от хеликобактерного статуса: у пациентов с успешной эрадикацией отмечались значительно меньшие средние значения гастрин в сравнении с теми больными, которые оставались *H. pylori*-положительными.

Важным было исследование плотности энтерохромоафиноподобных клеток в слизистой оболочке желудка. Отмечено, что в первые 3 года наблюдалось умеренное повышение средней плотности этих клеток (с $0,34 \pm 0,24$ % вначале до $0,59 \pm 0,40$ % на 3-м году). В дальнейшем до 15-го года исследования плотность энтерохромоафиноподобных клеток оставалась неизменной и не превышала $0,62 \pm 0,36$ %. Схожие изменения наблюдались у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных больных.

При морфологическом исследовании отмечено существенное уменьшение лимфоплазмочеточной инфильтрации слизистой оболочки от исходного уровня до 15-го года исследования: в теле желудка — с $4,95 \pm 3,29$ до $2,24 \pm 2,69$, в ан-

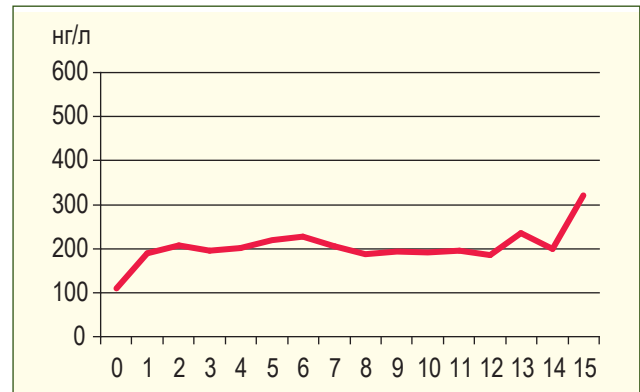


Рисунок 1 — Динамика показателей сывороточного гастрин на протяжении 15 лет исследования

тральном отделе — с $5,40 \pm 3,03$ до $2,30 \pm 2,70$. Средние значения этого показателя в начале исследования были выше у *H. pylori*-положительных пациентов в сравнении с *H. pylori*-отрицательными больными. В конце исследования они были существенно снижены до примерно одинакового уровня в обеих группах пациентов.

Учитывая возможность влияния ИПП на атрофию слизистой оболочки, отметим, что особенно важными являются результаты оценки влияния 15-летнего лечения пантопразолом на степень атрофических изменений. Степень атрофии оценивалась по следующей шкале: 0 — отсутствие атрофии, 4 — легкая атрофия, 8 — умеренная атрофия, 12 — выраженная атрофия. Динамика атрофических изменений отличалась в теле желудка и в антральном отделе. В теле желудка средний показатель повысился от исходного ($0,61 \pm 0,82$), достиг максимума на 4-м году исследования ($2,05 \pm 1,46$), в дальнейшем снижался до ($0,49 \pm 1,33$) на 15-м году исследования. Однако данные изменения были разными в зависимости от хеликобактерного статуса. У *H. pylori*-положительных пациентов были максимальные значения (на 3-м году — $3,09 \pm 1,70$), в дальнейшем этот показатель снизился до ($0,53 \pm 0,69$) на 15-м году исследования. А у больных с отсутствием *H. pylori* средняя степень атрофии в теле желудка сохранялась стабильно низкой на протяжении всего 15-летнего периода лечения пантопразолом. Средняя степень атрофии в антральном отделе снижалась с $1,44 \pm 1,22$ на исходном уровне до ($0,92 \pm 0,86$) на 15-м году исследования с максимальным значением на 6-м году ($2,25 \pm 1,23$). У *H. pylori*-положительных пациентов отмечалось неуклонное снижение средней степени атрофии ($2,09 \pm 1,33$ — вначале, $0,53 \pm 0,87$ — на 15-м году). У больных без *H. pylori* отмечена другая тенденция: степень атрофии повышалась от исходного уровня ($0,32 \pm 0,72$) до ($2,43 \pm 1,00$) на 8-м году с дальнейшим снижением до ($0,97 \pm 0,85$) на 15-м году (рис. 2, 3).

Кроме того, на фоне лечения пантопразолом отмечена дилатация желез тела желудка: средний

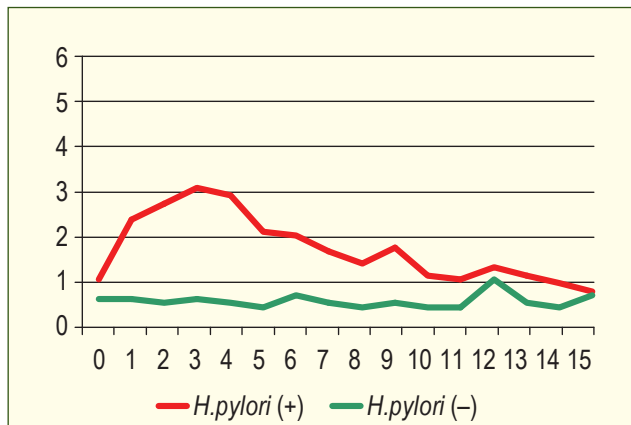


Рисунок 2 — Оценка степени атрофии слизистой оболочки тела желудка в зависимости от *H. pylori*-статуса на протяжении 15 лет исследования

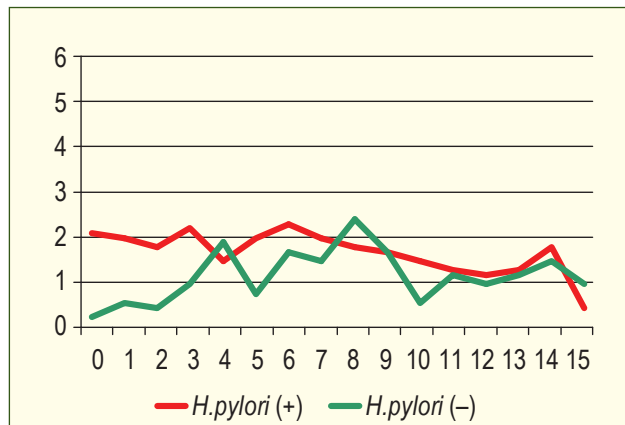


Рисунок 3 — Оценка степени атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка в зависимости от *H. pylori*-статуса на протяжении 15 лет исследования

показатель дилатации вначале был ($1,37 \pm 1,15$) и достигал максимума на 9-м году ($6,54 \pm 1,78$) (градация степеней была такой же, как указана для атрофии). Дилатация желез была преимущественно легкой и умеренной и не зависела от хеликобактерного статуса.

Показатели кишечной метаплазии в теле желудка были минимальными в начале ($0,11 \pm 0,40$) и конце ($0,14 \pm 0,47$) исследования и примерно одинаковыми у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных больных. В антральном отделе степень метаплазии тоже была невысокой и снижалась в процессе исследования — с ($1,02 \pm 0,28$) до ($0,60 \pm 0,91$). В начале исследования среднее значение кишечной метаплазии было несколько выше у *H. pylori*-положительных больных по сравнению с *H. pylori*-отрицательными пациентами, однако через 6 лет исследования существенной разницы не наблюдалось.

Авторы исследования сообщили об отсутствии серьезных нежелательных явлений, которые вероятно или точно были бы связаны с применением пантопразола.

Таким образом, проведенное исследование G. Brunner с соавт. позволило сделать несколько важных заключений. Длительное применение пантопразола обеспечило высокую клиническую эффективность у больных с пептической язвой или рефлюкс-эзофагитом. У более чем 90 % больных отмечалось отсутствие симптомов кислото-зависимых заболеваний в течение всего времени наблюдения. Данное исследование, как и предыдущие, подтвердило, что длительное применение ИПП способно вызывать гипергастринемия, однако это повышение чаще всего умеренное и редко бывает высоким; в данном исследовании было показано, что гастрин сразу повышается, а в дальнейшем находится на постоянном уровне; данная умеренная гипергастринемия не является важной с клинической точки зрения. Подобная ситуация

отмечается относительно плотности энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке желудка: она повышается на протяжении первых 3 лет, в дальнейшем практически не изменяется. Проведенное исследование показало благоприятную тенденцию гистологической картины на фоне длительного лечения пантопразолом. Терапия приводила к уменьшению воспалительной лимфоплазмозитарной инфильтрации, отсутствию признаков повышения метаплазии. Умеренное повышение степени атрофии в теле желудка в первое время лечения наблюдалось только у *H. pylori*-положительных больных и было успешно устранено после эрадикации хеликобактерий. Это еще раз подтвердило принятую в настоящее время концепцию обязательного проведения эрадикации *H. pylori* при необходимости длительного применения ИПП. Обращает на себя внимание также дилатация желез желудка, что может быть вызвано длительным лечением ИПП.

Большим преимуществом исследования G. Brunner с соавт. является максимальная длительность наблюдения (15 лет) при лечении пантопразолом с постоянным мониторингом лабораторных, эндоскопических и морфологических изменений [1].

Таким образом, результаты многочисленных исследований показывают отсутствие негативного влияния длительного применения ИПП на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны. В случае наличия сопутствующей инфекции *H. pylori* во избежание развития атрофических изменений тела желудка рекомендуется эрадикация хеликобактерий. Наибольшая доказательная база безопасного влияния ингибиторов протонной помпы на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны имеется для препарата пантопразол, так как именно его безопасность была подтверждена в максимальном по продолжительности исследовании.

Список литературы

1. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — Jul. 2012. — 36(1). — 37-47.

2. Fujimoto K., Hongo M. Safety and efficacy of long-term maintenance therapy with oral dose of rabeprazole 10 mg once daily in Japanese patients with reflux esophagitis // *Intern. Med.* — 2011. — 50. — 179-88.

3. Hirschowitz B.I., Simmons J., Mohnen J. Long-term lansoprazole control of gastric acid and pepsin secretion in ZE and non-ZE hypersecretors: a prospective 10-year study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — 15. — 1795-806.

4. Kuipers E.J., Lundell L., Klinkenberg-Knol E.C. et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — 334. — 1018-22.

5. Lamberts R., Brunner G., Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa // *Digestion.* — 2001. — 64. — 205-13.

6. Lundell L., Miettinen P., Myrvold H.E. et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic Gerd Study Group // *Gastroenterology.* — Aug. 1999. — 117(2). — 319-26.

Получено 03.06.13 □

Степанов Ю.М., Будзак І.Я.

ДУ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»

Stepanov Yu.M., Budzak I.Ya.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ: НАСКІЛЬКИ БЕЗПЕЧНИМ Є ТРИВАЛЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПАНТОПРАЗОЛУ?

Резюме. У статті розглянуто підходи до лікування кислото залежних захворювань, визначена ключова роль інгібіторів протонної помпи. Особливо розглядається питання безпечності тривалого застосування інгібіторів протонної помпи, проаналізовані результати досліджень їх впливу на стан гастродуоденальної зони. Детально розглянуто результати дослідження, що показало безпечність 15-річного постійного лікування пантопразолом.

Ключові слова: кислото залежні захворювання, інгібітори протонної помпи, пантопразол.

PROTON PUMP INHIBITORS: HOW SAFE IS LONG USAGE OF PANTOPRAZOLE?

Summary. The article deals with the approaches to treatment of acid-related diseases, there was determined key role of proton pump inhibitors. The special attention was given to safety of long usage of proton pump inhibitors, there were analyzed the findings of investigations regarding their influence on the state of gastroduodenal zone. The findings of research showing the safety of long-term treatment with pantoprazole during 15 years were considered in detail.

Key words: acid-related diseases, proton pump inhibitors, pantoprazole.