

9 распространенных ошибок при использовании ингибиторов протонной помпы и как их избежать

Авторы: Roos E. Pouw, Albert J. Bredenoord

Roos E. Pouw — сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии Академического медицинского центра Амстердама, Нидерланды. Специализируется на эндоскопическом выявлении и лечении ранних неоплазий верхних отделов ЖКТ.

Albert J. Bredenoord — гастроэнтеролог Академического медицинского центра Амстердама, Нидерланды. Специализируется на доброкачественных заболеваниях пищевода, в основном ахалазии, рефлюксной болезни и эозинофильном эзофагите.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) подавляют секрецию желудочной кислоты, блокируя водородно-калиевую АТФазу (НК-АТФазу). Первый ИПП, омепразол, стал доступен в 1988. Он оказался более эффективным, чем антагонисты H₂-рецепторов, поэтому ИПП быстро стали одним из наиболее часто назначаемых классов лекарств во всем мире [1].

ИПП доказали свою высокую эффективность при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), гастродуоденальных язв и инфекций, вызванных *Helicobacter pylori*. Однако ИПП также часто назначают при длительных жалобах на диспепсию и дискомфорт в верхних отделах живота, при которых отсутствуют доказательства патологического воздействия желудочной кислоты.

В последнее время безопасность длительного применения ИПП стала предметом дискуссий, поскольку продолжительный прием ИПП связан с рядом осложнений, таких как мальабсорбция витаминов и минералов, пневмония, желудочно-кишечные инфекции и деменция [2]. В статье рассмотрены девять часто допускаемых ошибок при назначении ИПП. Также авторы надеются опровергнуть некоторые неверные представления об использовании данной группы препаратов.

Ошибка 1. Назначение ИПП без предоставления инструкции по их применению

Экскреция кислоты из париетальных клеток в просвет желудка с помощью НК-АТФазы — протонного насоса — заключительный этап секреции соляной кислоты. ИПП накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток, где катализируются с образованием тиофильного сульфонида. Последний необратимо ингибирует НК-АТФазу, что приводит к специфическому и длительному нарушению секреции желудочного сока.

Таким образом, ИПП наиболее эффективны, когда концентрация НК-АТФазы в париетальных клетках максимальна, то есть после длительного голодания перед завтраком. Кроме того, ингибировать можно только активированную НК-АТФазу, которая стимулируется приемом пищи. По этим причинам крайне важно проинструктировать пациентов принимать ИПП, по крайней мере, за 30 минут до завтрака, чтобы обеспечить адекватную концентрацию препарата в париетальных клетках до активации НК-АТФазы [3]. Это также относится к случаям, когда симптомы появляются преимущественно вечером, поскольку эффект сохраняется более 24 часов.

Не все париетальные клетки активируются во время еды, и не вся НК-АТФаза блокируется после одной дозы ИПП. Через 5 дней приема ИПП один раз в сутки максимальное желудочное кислотоподавление составляет примерно 66% [3, 4]. Учитывая это, прием ИПП «по требованию» при периодических жалобах на рефлюкс, по мнению авторов, нелогичен и неэффективен.

Ошибка 2. Увеличение дозы ИПП при постоянной изжоге, когда нет признаков ГЭРБ

Пациентам с жалобами, соответствующими клинической картине рефлюксной болезни (изжога, кислая отрыжка, боль в груди), назначают 2–4-недельный пробный курс ИПП один раз в день, который часто продлевают даже при регрессировании симптомов. Однако примерно у 40% пациентов симптомы купируются лишь частично или не исчезают вообще. Хотя в таком случае назначение ИПП два раза в день кажется обоснованным, перед дальнейшим увеличением дозы рекомендуется уточнить диагноз.

У пациентов с симптомами рефлюкса, которые не реагируют или реагируют частично на курс ИПП (с дозировкой один или два раза в день), лучше перепроверить связь между жалобами и рефлюксом. Многие из них не страдают ГЭРБ, и, следовательно, ингибирование кислоты не будет эффективным при любой дозе препарата.

У пациентов с рефлюксной болезнью эндоскопия верхних отделов ЖКТ может выявить рефлюкс-эзофагит или пищевод Барретта. Тем не менее, при неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) эндоскопическая картина может быть нормальной. Поэтому даже при отсутствии эндоскопических отклонений следует проводить 24-часовой мониторинг pH желудочного сока или pH-импедансометрию для оценки взаимосвязи симптомов с (патологическим) кислотным рефлюксом. Предпочтительнее перед мониторингом pH пациенту провести манометрию пищевода. Эти обследования позволяют выявить пациентов с функциональной изжогой, ахалазией, спазмом пищевода, функциональной болью в груди и диспепсией [5].

В соответствии с Римскими IV критериями функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, диагноз функциональной изжоги ставится, если нет признаков того, что причиной симптома является рефлюкс. Об этом свидетельствуют: отсутствие эрозий при эндоскопии, отсутствие реакции на подавление кислоты, нормальная кислотность и отсутствие временной связи между рефлюксом и симптомами во время мониторинга pH. Этой категории пациентов ИПП в любой дозе не принесут эффекта, они требуют другого подхода к лечению.

Ошибка 3. При диагностике ГЭРБ полагаться только на тест с ИПП

Тест с ИПП часто используется в учреждениях первичной медико-санитарной помощи для выявления связи симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ с рефлюксом. Для проведения теста пациентам назначают ИПП в стандартной дозе один раз в сутки в течение 2 недель. Если симптомы уменьшились на 50%, тест положителен. Однако тест с ИПП неспецифичен для ГЭРБ. Жалобы, вызванные гастродуоденальной язвенной болезнью, также уменьшаются при лечении ИПП, также симптомы могут регрессировать при функциональной диспепсии из-за эффекта плацебо. С другой стороны, отрицательный результат теста с ИПП не исключает ГЭРБ и может быть объяснен несоблюдением режима лечения или наличием некислотного рефлюкса.

В исследовании Bytzer et al. описано 308 пациентов с частыми симптомами со стороны верхних отделов ЖКТ, обратившихся за первичной медицинской помощью. При сопоставлении жалоб с результатами эндоскопии и pH-метрии 197 пациентам установлен диагноз “ГЭРБ”. Всем пациентам был проведен тест с ИПП, результат которого оказался положительным только у 69% пациентов с ГЭРБ и у 51% пациентов без ГЭРБ.

Таким образом, хотя тест с ИПП служит практическим инструментом отбора пациентов для дальнейшего обследования, следует помнить о его ограничениях. Несмотря на результаты теста с ИПП, пациентов с подозрением на ГЭРБ, по мнению авторов, предпочтительно дообследовать с помощью современных стандартных методов, таких как pH-импедансометрия.

Ошибка 4. Отказ от лечения ИПП из-за возможных осложнений

Несколько исследований, в основном наблюдательных, вызвали беспокойство по поводу безопасности ИПП, в основном в отношении повышенного риска остеопороза, пневмонии и кишечных инфекций [2, 7]. Однако в более крупных исследованиях связь между использованием ИПП и пневмонией или остеопорозом не подтвердилась. Кроме того, не было описано никакой зависимости от дозы или времени приема ИПП и предполагаемыми осложнениями [7]. Описанные корреляции в основном слабые (отношение шансов [ОШ] <2).

Наиболее достоверны данные нескольких метаанализов о возможной связи приема ИПП и повышенного риска кишечных инфекций, особенно *Clostridium difficile* (ОШ 1,74–3,33) [7]. Гипотеза заключается в том, что бактерицидное действие соляной кислоты значительно снижается при pH более 4, а использование ИПП приводит к изменению микрофлоры кишечника, что предрасполагает пациентов к кишечным инфекциям.

Авторы считают, что у пожилых пациентов при наличии других факторов риска кишечной инфекции стоит рассмотреть временное прекращение приема ИПП, чтобы снизить риск заражения *C. difficile*. Для пациентов с ослабленным иммунитетом, которые живут или посещают эндемичные по кишечным инфекциям страны, также целесообразно временно отменить ИПП. Однако, если польза от лечения ИПП перевешивает потенциальные риски, пациентам не следует отказываться от препаратов.

Ошибка 5. Игнорирование гипомагниемии у пациентов, принимающих ИПП

Редким (<0,01%), но значимым осложнением приема ИПП является тяжелая гипомагниемия (<0,5 ммоль/л), которая может приводить к мышечной слабости, головокружению, психозу, судорогам, атаксии, тетании и сердечной аритмии. Связь между приемом ИПП и гипомагниемией описана в ряде обсервационных исследований и клинических случаев [8]. Однако точная причина и механизм этой связи еще до конца не ясны.

Предполагается, что на фоне приема ИПП снижается всасывание магния в кишечнике и увеличивается почечная экскреция. Если гипомагниемия вызвана ИПП, то дефицит магния восполняется только после прекращения приема препаратов, а после возобновления – симптомы могут рецидивировать. Таким пациентам назначают антагонисты H2-рецепторов. Риск гипомагниемии увеличивается при недостаточном питании и приеме диуретиков [8].

Ошибка 6. Прекращение приема ИПП из-за полипоза фундальных желез

Наиболее часто в желудке встречаются полипы фундальных желез: они диагностируются примерно у 2% населения (рис. 1) [9, 10].

Хотя полипы фундальных желез могут быть связаны с синдромом полипоза, большинство из них являются спорадическими. Риск развития полипов фундальных желез увеличивается в четыре раза у пациентов, длительно принимающих ИПП (не менее 1 года) [10]. Механизм не совсем ясен.

Согласно одной из гипотез, слизь блокирует фундальные железы. Однако блокирование фундальной железы можно также объяснить выпячиванием париетальных клеток из-за скопления в них соляной кислоты, так как ИПП ингибируют ее секрецию [11].

Заблокированные фундальные железы могут образовывать кисты и, в конечном итоге, полипы [11]. Последние редко подвержены дисплазии и злокачественному перерождению [10]. Поэтому дополнительное наблюдение за ними не рекомендуется, равно как и прекращение приема ИПП. Любые подозрительные полипы фундальных желез (т.е. изолированные полипы размером более 1 см или с изъязвленной поверхностью) следует удалить и отправить на гистологию.

Ошибка 7. Отказ от назначения ИПП пациентам из группы высокого риска желудочно-кишечного кровотечения

Антиагрегантная терапия связана с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений. Исследования показали, что одновременное применение ИПП этот риск значительно снижает [12]. Профилактическое назначение ИПП рекомендуется только тем пациентам, которые принимают антиагрегантную терапию и имеют дополнительные факторы риска желудочно-кишечных кровотечений [12]. К ним относятся: двойная антиагрегантная терапия, сопутствующая антикоагулянтная терапия, желудочно-кишечные кровотечения или гастродуоденальные язвы в анамнезе [12].

Если у пациента в анамнезе есть язвенная болезнь, его следует проверить на наличие *H. pylori*. В случае положительного результата – исключить инфекцию [12]. Если эти основные факторы риска отсутствуют, профилактику ИПП следует рассматривать только при сочетании как минимум двух из следующих дополнительных факторов риска: возраст ≥ 60 лет, прием кортикостероидов, диспепсия или симптомы ГЭРБ [12].

На основании исследований *in vitro* высказано предположение, что антиагрегантный эффект клопидогреля снижается при его применении в сочетании с различными ИПП. Однако, исходя из результатов обсервационных исследований и одного рандомизированного исследования, существует мало доказательств клинически значимого взаимодействия между клопидогрелем и ИПП [12, 13].

Ошибка 8. Пациента не предупреждают о том, что после прекращения приема ИПП симптомы могут рецидивировать

Рецидив симптомов происходит из-за временного увеличения секреции желудочной кислоты по сравнению с уровнем до назначения терапии, что связано с гипергастринемией, возникающей во время лечения ИПП. Этот эффект наиболее выражен у пациентов, принимавших ИПП минимум 2 месяца. Усиление симптомов часто наблюдается в течение 2 недель после отмены препаратов [14].

Если нет убедительных показаний для длительного применения ИПП и принято решение прекратить терапию, как пациент, так и врач должны знать, что симптомы могут рецидивировать [14]. По мнению авторов, в этот период пациентам можно посоветовать принимать H₂-блокаторы короткого действия или антациды.

Ошибка 9. Несвоевременная отмена ИПП перед диагностическими тестами

При проведении некоторых диагностических тестов важно помнить, что ИПП могут влиять на их результаты.

Во-первых, у пациентов с подозрением на ГЭРБ, которым назначено амбулаторное рН-мониторирование, прием ИПП следует прекратить за 7 дней до обследования [15]. Это подтверждено в исследовании Hemmink et al. [15]. Это подход из рекомендаций Американского колледжа гастроэнтерологии по ГЭРБ, в которых говорится, что в качестве истинного диагностического теста (на аномальное воздействие кислоты) и для оценки необходимости хирургического вмешательства у пациента с НЭРБ, рекомендуется проводить тесты вне терапии ИПП [16]. У пациентов с рефрактерными симптомами рефлюкса вопрос о приеме или отмене ИПП иногда является предметом споров. У пациентов, которые имеют стойкие симптомы рефлюкса и подтвержденную ГЭРБ, может быть полезно проведение рН-мониторирования в сочетании с импедансометрией [16].

Во-вторых, ИПП подавляют активность *H. pylori*, и тестирование на *H. pylori* при приеме ИПП может дать ложноотрицательный результат. Это относится к выявлению антигена бактерии в кале, дыхательному тесту на мочевины, быстрому уреазному тесту, а также к

гистологическому и культуральному исследованию (за исключением серологии). Как минимум за 2 недели до проведения вышеперечисленных тестов рекомендуется прекратить терапию ИПП [17].

В-третьих, при измерении уровней гастрина и хромогранина А у пациентов с подозрением на гастриному важно понимать, что ИПП могут влиять на результаты тестов. Однако отмена ИПП у пациентов с возможным синдромом Золлингера-Эллисона может привести к серьезным осложнениям. Поэтому решение о прекращении приема ИПП должно приниматься в индивидуальном порядке и с крайней осторожностью [18].

Общий совет для пациентов, принимающих ИПП: если им необходимо прекратить прием ИПП на 1 или 2 недели, то нужно временно перейти на антагонисты H₂-рецепторов или антациды.