

**Н.Н. Дехнич  
С.Н. Козлов**

 **БИБЛИОТЕКА  
ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА**

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ  
ФАРМАКОЛОГИЯ**

# **Антисекреторная терапия в гастроэнтерологии**

**Москва**



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»**

**2009**

УДК 616.32/33

ББК 54.13

Д39

**Дехнич Н.Н., Козлов С.Н.**

Д39 Антисекреторная терапия в гастроэнтерологии : руководство. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 128 с. : ил. — (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

ISBN 978-5-9704-1049-3

В книге обобщены современные данные, посвященные использованию антисекреторных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний. Основное внимание уделено клинической фармакологии антисекреторных препаратов, включая их фармакодинамику и фармакокинетику, показания и противопоказания к применению, нежелательные лекарственные реакции, режимы дозирования. Подробно изложены клинические проявления, критерии диагностики и рекомендации по лечению кислотозависимых заболеваний. Отдельная глава посвящена фармакоэпидемиологическим исследованиям в гастроэнтерологии.

Книга предназначена для клинических фармакологов, гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов, студентов медицинских вузов.

УДК 616.32/33

ББК 54.13

*Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения правообладателей.*

ISBN 978-5-9704-1049-3

© Дехнич Н.Н., Козлов С.Н., 2008

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009

# Глава 1

---

## Введение

### **АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Кислотозависимые заболевания – состояния, в патогенезе которых ведущую роль играют патологические эффекты соляной кислоты, одного из основных компонентов желудочного сока.

Кислотозависимые заболевания относятся к самым распространенным среди болезней органов пищеварения, значимость которых определяется их многообразием, влиянием на качество жизни, а при осложнениях – и на ее продолжительность.

В настоящее время к ним относят: функциональную диспепсию; язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ); гастропатию, ассоциированную с приемом ацетилсалициловой кислоты (аспирина\*) или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС); синдром Золлингера–Эллисона.

Объединение столь разнородных заболеваний обусловлено не только значением кислотно-пептического фактора в их патогенезе, но и тем, что в их лечении используют антисекреторные препараты.

Идеальным уровнем подавления желудочной секреции для большинства кислотозависимых заболеваний считается такой, при котором рН в желудке удерживается выше 4,0 в течение 16 ч/сут или более. Контролируемыми исследованиями была показана прямая зависимость между длительностью поддержания рН в желудке выше 4,0

в течение суток и частотой заживления язв и эрозий в пищевode, язв в желудке и двенадцатиперстной кишке, частотой эрадикации *Helicobacter pylori*, а также уменьшением симптомов, характерных для внепищеводных проявлений ГЭРБ.

Степень и продолжительность повышения значений рН – важные прогностические факторы. Так, оптимальными условиями для заживления язвы двенадцатиперстной кишки – поддержание рН >3 в течение 18 ч/сут, для заживления рефлюкс-эзофагита рН >4, для эрадикации инфекции *H. pylori* рН >5.

Основной прогресс в лечении кислотозависимых заболеваний связан с внедрением в клиническую практику ингибиторов протонного насоса (ИПН), эффективно контролирующих интрагастральный уровень рН, это доказано многочисленными работами с 24-часовой рН-метрией. Влияние этих лекарственных средств (ЛС) на кислотную продукцию и, соответственно, рН, дозозависимо. Стандартная доза омепразола (20 мг) при ежедневном назначении позволяет снизить интрагастральную кислотность на 80%. Для сравнения – процент снижения интрагастральной кислотности при применении 40 мг фамотидина составляет 70%. Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов уступают ИПН в силу более выраженного антисекреторного эффекта последних, позволяющего достигать оптимальных значений рН при лечении кислотозависимых заболеваний.

## МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ПРОДУКЦИИ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Секреция соляной кислоты слизистой оболочкой желудка обеспечивается париетальными (обкладочными) клетками, находящимися в эпителиальном слое желудочных желез фундального отдела. Характерная особенность этих клеток – наличие внутриклеточных канальцев, образованных выпячиваниями апикальной мембраны. Поверхность канальцев, как и поверхность апикальной мембраны, покрыта многочисленными микроворсинками. Благодаря наличию внутриклеточных канальцев и микроворсинок, значительно увеличивается общая площадь поверхности, через которую осуществляется секреция соляной кислоты.

Активация секреции соляной кислоты происходит под действием гистамина, гастрина и ацетилхолина. Она сопровождается существенными морфологическими изменениями париетальных клеток:

наблюдают значительное увеличение внутриклеточных канальцев и длины микроворсинок, это приводит к увеличению поверхности мембраны, обеспечивающей секрецию.

В проникновении соляной кислоты через апикальную мембрану участвует многокомпонентная транспортная система. Основным элементом этой системы – протонный насос (или помпа), обеспечивающий АТФ-зависимый обмен внутриклеточных ионов  $H^+$  на внеклеточные ионы  $K^+$ .

Выработка соляной кислоты стимулируется в основном тремя видами рецепторов, расположенных на базальной мембране париетальных клеток:  $H_2$ -гистаминовых, G-гастриновых и M-холинорецепторов.

Внутри клетки эффект стимуляции  $H_2$ -рецепторов гистамина реализуется через активацию аденилатциклазы и увеличение уровня цАМФ, а G-гастриновых и M-холинорецепторов – посредством повышения уровня свободного кальция. Связываясь с  $H_2$ -рецептором, гистамин через O-белки активирует аденилатциклазу, в результате этого повышается внутриклеточный уровень цАМФ (рис. 1). Вслед за этим происходит повышение внутриклеточной концентрации кальция: он входит в клетку через плазматическую мембрану. Париетальные клетки содержат цАМФ-зависимые протеинкиназы (протеинкиназы А) двух типов – I и II. Установлено, что мишенями для цАМФ-зависимых протеинкиназ служит большое количество как цитоплазматических, так и мембранных белков. Одна из идентифицированных мишеней протеинкиназы А – хлорный ( $Cl^-$ ) канал.

В несекретирующих париетальных клетках большая часть  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы неактивна и сосредоточена в везикулах, расположенных в цитоплазме неподалеку от апикальной поверхности мембраны. Активация секреции сопряжена в первую очередь с перемещением этих везикул к поверхности апикальной мембраны или мембраны канальцев, а также их слиянием с этими мембранами. Данный процесс сопровождается увеличением количества молекул  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы на единицу поверхности мембраны. Финальный этап внутриклеточной реакции – перенос ионов водорода из клетки в просвет железы и обмен их на ионы калия из внеклеточного пространства. Ионный перенос происходит благодаря энергии АТФ. Этот процесс предваряет выход из цитозоля париетальной клетки ионов хлора в просвет секреторного канальца обкладочной клетки с образованием соляной кислоты. Благодаря функционированию  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы создается существенный концентрационный градиент

ионов водорода и устанавливается значительная разница рН между цитозолем париетальной клетки (рН ~7,4) и просветом секреторного канальца (рН ~1).

Кроме того, на базолатеральной мембране располагаются некоторые рецепторы, ингибирующие секреторную активность. Стимуляция рецепторов соматостатина (STS), простагландина  $E_2$  ( $PgE_2$ ) и эпидермального фактора роста приводит к ингибированию аденилатциклазы и снижению синтеза соляной кислоты (рис. 1).

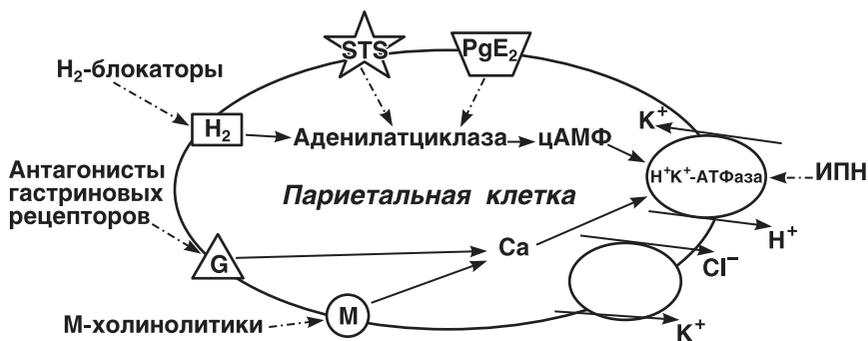


Рис. 1. Механизм регуляции продукции соляной кислоты.