

© Звягин А.А., Почивалов А.В., 2009

А.А. Звягин, А.В. Почивалов

ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНГИБИТОРАМ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Минздравсоцразвития», г. Воронеж, РФ

В статье обсуждаются вопросы резистентности к ингибиторам желудочной секреции, выявленной при использовании различных препаратов у 18–33% детей и подростков. Разработан способ экспресс-диагностики фармакологической чувствительности к ингибиторам желудочной секреции на основе хромоэндоскопии с конго-красным. Определены показатели его диагностической точности по сравнению с суточной рН-метрией желудка: чувствительность – 87,5%, специфичность – 100%, прогностическая ценность положительного результата – 100%, прогностическая ценность отрицательного результата – 50%.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, H_2 -блокаторы, резистентность, диагностика, дети, подростки, желудочная секреция.

Authors discussed problem of resistance to inhibitors of gastric secretion in children, detected after usage of different preparations in 18–33% of cases. They outworked method for express diagnosis of pharmacological sensitivity to inhibitors of gastric secretion, based on chromoendoscopy with congo red. Parameters of its diagnostic accuracy in comparison with daily gastric pH-metry were: sensitivity – 87,5%, specificity – 100%, prognostic value of positive result – 100%, prognostic value of negative result – 50%.

Key words: proton pump inhibitors, H_2 -blockers, resistance, diagnosis, children, adolescents, gastric secretion.

Ингибиторы желудочной секреции широко используются в гастроэнтерологической практике и благодаря своей эффективности и высокому профилю безопасности стали основой терапии целого ряда заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [1]: язвенной болезни (ЯБ), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии (ФД), острого и хронического панкреатита. Их действие направлено на блокирование выработки соляной кислоты париетальными клетками желудка. Из антисекреторных препаратов наибольшее значение имеют ингибиторы протонной помпы (ИПП) (H^+K^+ATP -азы), среди которых выделяют 1-е поколение, представленное омепразолом, лансопразолом, пантопразолом, рабепразолом, тенатопразолом, и 2-е – представителем его является эзомепразол. С большей или меньшей эффективностью, по мнению разных авторов, продолжают применять блокаторы H_2 -рецепторов гистамина 3-го и 2-го поколений (фамотидин, ранитидин).

Антисекреторные препараты обладают быстрым и хорошим симптоматическим эффектом (купируют боль, изжогу), обеспечивают эпителизацию эрозий и рубцевание язв (срок рубцевания с их внедрением сократился с 6–8 до 1–2 недель), обеспечивают функциональный покой пищеварительным органам эпигастрия. Незаменима роль ИПП в схемах эрадикационной терапии [2, 3], где они являются обязательным компонентом, обеспечивающим действие антибактериальных средств. Несмотря на то, что это хорошо известный факт, уместно привести данные одной из последних работ, подтверждающих важнейшую роль ИПП при лечении *H. pylori* [4]. Комбинация амоксициллина и кларитромицина привела к эрадикации лишь у 15% детей, а включение в эту же схему омепразола привело к повышению эффективности эрадикации до 69%.

Таким образом, антисекреторные средства являются одними из самых используемых не только в гастроэнтерологической, но и в общевра-

Контактная информация:

Звягин Александр Алексеевич – д.м.н., доц. каф. факультетской педиатрии ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Минздравсоцразвития»
Адрес: 394000 г. Воронеж, Студенческая, 10
Тел.: (4732) 65-65-62, E-mail: zvaugaa@mail.ru
Статья поступила 16.06.09, принята к печати 23.09.09.

Таблица

Оценка диагностической точности экспресс-метода выявления фармакологической чувствительности к ИПП

Результаты экспресс-метода	Результаты суточной рН-метрии желудка		Всего
	антисекреторный эффект	резистентность	
Положительная проба	7*	0	7
Отрицательная проба	1	1	2
Итого	8	1	9

* число больных.

чебной практике. Однако накопленный опыт их применения выявил и ряд проблем. Одной из них является резистентность, в основе которой лежит индивидуальная вариабельность ответа у различных субъектов [5]. Причиной резистентности часто является использование недостаточной дозы ИПП, а преодоление ее достигается увеличением дозы, в результате чего наступает полный контроль внутрижелудочной кислотности. В.Т. Ивашкин и соавт. [6] при ЯБ у взрослых выявил резистентность в 1-й день приема лосека МАПС у 42,4% больных, париета – у 25,7%, нексума – у 37,5%, а на 4-й день приема – у 27,8%, 5,6% и 0% соответственно. Сведения по резистентности у детей крайне ограничены, но она встречается и в этой возрастной группе, например, была выявлена у 18,2% детей младшего школьного возраста к впервые принятой дозе эзомепразола [7]. Хорошо известно усиление антисекреторного эффекта у ИПП в первые дни приема, достигающего максимума к 3–5-му дню. Такая особенность действия препаратов данной группы сопровождается неполным клиническим эффектом в первые дни, в т. ч. в отношении *H. pylori*, что особенно важно с учетом сохранения резистентности у части больных после 4-го дня приема.

Еще одной проблемой практического использования ингибиторов желудочной секреции является недостаточная продолжительность антисекреторного действия, которая встречается у наиболее широко используемых дженериковых препаратов, обладающих меньшей биодоступностью по сравнению с оригинальными. Так, в работах С.А. Курилович и соавт. [8] было показано, что у взрослых после однократного приема лосека – оригинального препарата омепразола, $\text{pH} > 4,0$ сохраняется 10,6 ч, а при приеме дженериков – от 2,5 до 6,4 ч. Оригинальный лансопризол блокировал секрецию в течение 9,6 ч, а различные дженерики – только 2,6–8,9 ч.

Диагностировать резистентность и, следовательно, преодолеть ее затруднительно. Требуется проведение или суточной рН-метрии, оборудование для которой отсутствует в подавляющем большинстве лечебных учреждений, или контрольной эзофагогастроскопии (ЭГДС) через 2–3 недели, но в

этом случае упускается время на проведение лечения. В этой связи целью работы стала разработка простого, быстрого и информативного метода диагностики фармакологической чувствительности к кислотосупрессорам.

Материалы и методы исследования

Нами был разработан способ экспресс-диагностики фармакологической чувствительности к ингибиторам желудочной секреции на основе хромоэндоскопии, на который получен патент Российской Федерации № 2247981. Он осуществляется следующим образом:

- за 4 ч до ЭГДС больной принимает определенную дозу предполагаемого для лечения антисекреторного препарата;
- по прошествии указанного времени проводится ЭГДС по общепринятой методике;
- после окончания эндоскопического осмотра выполняется хромоэндоскопия путем орошения через катетер 0,3% водным раствором конго-красного (1–2 мл) нескольких участков слизистой оболочки тела и свода желудка;
- оценка пробы: проба считается положительной при сохранении красного цвета индикатора, что свидетельствует о хорошей чувствительности желудочных желез к исследуемому препарату, проба оценивается как отрицательная при появлении темно-синей или черной окраски, свидетельствующей о резистентности к данному препарату.

Изучение диагностической точности предложенного способа по критериям доказательной медицины было проведено при сопоставлении результатов его применения с данными суточной рН-метрии желудка с проведением фармакологической пробы у 9 детей с ФД. При этом использовали оригинальные препараты эзомепразола (5 чел.) и фамотидина (4 чел.).

Результаты и их обсуждение

Результаты сравнения данных экспресс-диагностики фармакологической чувствительности к ИПП на основе хромоэндоскопии и суточной рН-метрии желудка представлены в стандартной четырехпольной таблице. Совпадение результатов имелось у 8 больных, при этом у 7 человек определялась хорошая чувствительность к антисекре-

торным препаратам и у одного ребенка – резистентность к ним. Расхождение результатов было у одного пациента, у которого исследуемым методом получен отрицательный результат пробы, а при рН-метрии зарегистрировано повышение рН более 4,0, что свидетельствовало об антисекреторном действии препарата. Таким образом, показатели диагностической точности разработанного нами экспресс-метода составили:

- чувствительность – 87,5%;
- специфичность – 100%;
- прогностическая ценность положительного результата – 100%;
- прогностическая ценность отрицательного результата – 50%.

Кроме этих 9 детей, метод экспресс-диагностики был применен нами у 48 больных ФД при использовании дженериковых препаратов омепразола (33 чел.) и фамотидина (15 чел.), которые назначали при массе тела до 40 кг в дозе 20 мг/сут, более 40 кг – 40 мг/сут в один прием утром. У 35 детей

получен положительный результат пробы, у 13 – отрицательный. Особый интерес представляет анализ отрицательных результатов, так как они указывают на неэффективность применения лекарственного препарата. Из 13 пациентов у 8 отмечалось отсутствие антисекреторного эффекта на прием омепразола, у 5 – на прием фамотидина. В целом, резистентными к дженерику омепразола оказались 24,2% больных, а фамотидина – 33,3%.

Заключение

Таким образом, полученные данные показывают наличие у 18–33% детей и подростков резистентности к различным препаратам ингибиторов желудочной секреции. Для ее ранней диагностики и преодоления путем повышения дозы следует контролировать действие ацидосупрессоров при суточном мониторинговании рН желудка, а при невозможности этого – предложенным способом экспресс-диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербаков П.Л., Потапов А.С., Хавкин А.И. и др. Терапия кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей. *Вопр. совр. пед.* 2005; 1: 20–23.
2. Шентулин А.А., Куприанин В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3». *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2006; 2: 88–91.
3. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у детей при хронических воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта. Союз педиатров России, Российская группа по изучению *Helicobacter pylori*. М., 2001.
4. Cadranet S, Bontemps P, Van Biervliet S et al. Improvement of the eradication rate of *Helicobacter pylori* gastritis in children is by adjunction of omeprazole to a dual antibiotherapy. *Acta Paediatrica.* 2007; 96: 82–86.
5. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2004; 3: 32–40.
6. Ивашкин В.Т., Немытин Ю.В., Макаров Ю.С. и др. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью. <http://www.gastrosite.ru>
7. Звягин А.А., Щербаков П.Л., Почивалов А.В. Эффективность антисекреторного действия второго поколения ингибиторов протонной помпы (эзомепразола) при функциональной диспепсии у детей. *Педиатрия.* 2008; 87 (6): 41–48.
8. Курилович С.А., Черношейкина Л.Г., Решетников О.В., Шлыкова Л.Г. Оригинальные и дженерические ингибиторы протонной помпы: опыт суточного мониторингования рН. *Матер. 14-го Рос. гастроэнтерол. недели. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008; 28 (5): 32.

