

УДК 616.99085

Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова

Синдром «ночного кислотного прорыва» у больных кислотозависимой патологией (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России

*Ночной кислотный прорыв (НКП) встречается при гастроэзофагорефлюксной болезни (ГЭРБ) у 60–80%, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – примерно у 25% больных, не зависит от вида ингибитора протонной помпы (ИПП). Наиболее вероятно причиной НКП является невозможность подавления ИПП неактивных протонных помп с их последующей ночной активацией. Значимость НКП определяется снижением эффективности стандартной антисекреторной терапии, торпидностью клинической и эндоскопической симптоматики, уменьшением частоты успешной эрадикации *H. pylori*. Варьирование доз, кратности приема ИПП не приводят к устранению НКП. Наиболее перспективной представляется комбинированная терапия ИПП и H_2 -гистаминоблокаторами.*

Ключевые слова: *ночной кислотный прорыв.*

Yu.V. Grigor'eva, I.Yu. Kolesnikova

A phenomenon of «night acid breach» in patients with acid dependent pathology (LITERATURE REVIEW)

Tver States Medical Academy, Russia

*Night acid breach (NAB) found in gastroesophago reflux disease (GERD) in up to 6080% in peptic ulcer disease of stomach and duodenum, in about 25% patients does not depend on the type of proton pump inhibitor (PPI). The most probable reason of NAB in impossible inhibition of PPI of inactive proton pump followed by their night activation. Significance of NAB is determined by decrease of standard antisecretory therapy efficiency, torpidity of clinical and endoscopic symptomatology, reduction of successful eradication of *H. pylori* frequency. Doses varying frequency of PPI intake do not result in NAB elimination. Combined therapy with PPI and H_2 histamine blockers seems to be the most perspective.*

Key words: *night acid breach.*

Как в зарубежной, так и в отечественной научной литературе в последние годы активно обсуждается так называемый «ночной кислотный прорыв» (nocturnal gastric acid breakthrough).

Что такое ночной кислотный прорыв?

Ночной кислотный прорыв (НКП) определяется как снижение рН в теле желудка ниже 4,0 ед. в период с 22 до 6 часов, непрерывно продолжающееся, как минимум, в течение 1 часа. Обычно развивается через 6–7 часов после приема вечерней дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП). Известно, что НКП представляет собой классический эффект, отмечающийся при использовании всех без исключения ИПП – омепразола, лансопразола, рабепразола, пантопразола, эзомепразола и тенатопразола.

Когда впервые описан?

Ночной кислотный прорыв впервые был описан в 1998 году Reqhini P.L. с соавт. В своих исследованиях ученые провели анализ результатов суточной пищеводной рНметрии у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), которые получали ИПП дважды в день и в 70% случаях выявили падение рН < 4,0 ед. в ночной период. В последующем этот фармакологический феномен получил название «ночного кислотного прорыва».

Распространенность данного феномена

Актуальность проблемы НКП определяется частотой встречаемости: при ГЭРБ до 60–80%, при пищеводе Барретта около 50%, у больных функциональной диспепсией – до 20%, склеродермии – до 50%, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – примерно у 25% больных.

Что является основным критерием эффективности антисекреторной терапии?

Общепринятым критерием эффективности секретолитиков является критерий Бурке (Бурже – Burget). В результате крупного исследования под руководством данного автора было показано, что при достижении интрагастрального рН > 3,0 ед. в течение 75% суток (18 часов) и более у 90% пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки рубцевание язвы наступает в сроки до 4 недель.

Какие существуют причины неэффективности кислотосупрессивной терапии?

Наиболее распространенной причиной недостаточного секретолитического эффекта является назначение недостаточно активных антисекреторных

препаратов. К таковым относятся холинолитики (пирензипин) и H₂-гистаминоблокаторы (ранитидин, фамотидин). Общеизвестно, что ИПП являются наиболее эффективными средствами для лечения кислотозависимых заболеваний, а их кислотосупрессивный эффект сопоставим и не позволяет преимущественно рекомендовать назначение того или иного препарата.

Несмотря на очевидные достоинства класса, в настоящее время применение ИПП в терапии кислотозависимых заболеваний у 15–40% пациентов сопровождается неудовлетворительным эффектом от проводимой терапии.

Недостаточный антисекреторный эффект ИПП может быть дозозависимым и дозозависимым.

В случае дозозависимости в абсолютном большинстве случаев речь идет о высокой гиперацидности, которая характерна, прежде всего, для пациентов с наследственным анамнезом язвенной болезни, с осложненным течением язвенной болезни в анамнезе. Причиной недостаточного эффекта стандартных доз ИПП в данном случае является повышенное количество обкладочных клеток, в том числе наследственно обусловленное. Другой причиной, которую обязательно необходимо исключить при дозозависимой неэффективности секретолитиков, служит синдром Золлингер-Эллисона (гастринома). Кроме того, дозозависимая неудача антисекреторной терапии может быть связана с неоптимальным режимом приема препарата – однократный утренний прием, пропуск в приеме лекарства, прием лекарства с неодинаковыми промежутками времени, неправильно по отношению к приему пищи и т. д.

При дозозависимой неэффективной терапии ИПП, в свою очередь, речь идет либо о генетически опосредованной нечувствительности к ИПП (резистентность к одному или всем типам ИПП или повышенное разрушение при первом прохождении через печень), либо о феномене НКП.

Что является причиной НКП?

Полностью причины этого феномена не установлены. Известно, что НКП не связан с резистентностью определенных пациентов к некоторым типам ИПП. Поступая в желудок, ИПП накапливаются во внутриклеточных канальцах париетальных клеток, связывают ионы водорода и необратимо связываются с SH-группами протонной помпы. Время действия ИПП зависит от скорости восстановления (синтеза) новых молекул протонной помпы.

Большинство исследованных ИПП наиболее эффективно контролируют желудочный pH в дневное время, тогда как в ночное время всегда наблюдается частичное восстановление секреции кислоты, при котором pH в

теле желудка составляет $< 4,0$ ед. Варьирование доз и времени приема ИПП с отсроченным высвобождением активного вещества оказалось неспособно поддерживать необходимый уровень рН в желудке в ночное время.

Ряд исследователей объясняет это тем, что вечером, в момент приема ИПП, не все H^+/K^+ АТФазы находятся в активном состоянии, и ИПП не воздействует на неактивированные H^+/K^+ АТФазы. Вместе с тем часть помп начинают функционировать ночью после метаболической инактивации ИПП. Стимуляция таких помп может происходить под влиянием гистамина и/или ацетилхолина. Так как время выведения из организма ИПП примерно час-полтора, то к моменту активации H^+/K^+ АТФаз ИПП уже выведены и функционирующие ночью H^+/K^+ АТФазы начинают секретировать соляную кислоту.

Как НКП связан с инфицированием *H. pylori*?

Есть данные, что у части больных НКП зависит от наличия *H. pylori* (НР). Показано, что при наличии в желудке НР частота НКП значительно ниже, чем у НРнегативных больных. После успешной эрадикации НР частота НКП возрастает, а эффективность контроля внутрижелудочного рН снижается.

Какое клиническое значение имеет феномен НКП?

Клиническая значимость этого явления изучена недостаточно. У 5–15% больных НКП сопровождается рефлюксами кислого желудочного содержимого в пищевод. Описаны случаи НКП при функциональной диспепсии, при тяжелых эзофагитах, пищеводе Барретта и у больных склеродермией. Кроме того, НКП может сопровождаться развитием экстрапищеводных симптомов (кашель, приступы астмы, боли в груди и др.) во время сна.

При исследовании пациентов с язвенной болезнью НКП был ассоциирован с агрессивным течением болезни, с деструктивными осложнениями, а также с увеличением сроков рубцевания язвы.

Установлено, что у лиц с успешной эрадикацией НР частота НКП, по данным 24часовой рНметрии, была существенно ниже, чем у пациентов, у которых антибактериальная терапия была неэффективной. Низкий уровень рН уменьшает эффект кислотонеустойчивых антибиотиков, влияя на порог минимальной ингибирующей концентрации антибактериальных средств и снижая их стабильность в желудочном соке.

Таким образом, повидимому, феномен НКП имеет значение как в диагностике, так и в лечении кислотозависимых заболеваний. С одной стороны, наличие НКП ассоциировано с осложненным течением как язвенной, так и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. С другой –

выявление НКП позволяет прогнозировать меньший эффект как собственно антисекреторной, так и эрадикационной терапии.

Какие пути преодоления феномена НКП известны в настоящее время?

Поскольку причины НКП окончательно не выяснены, подход к его коррекции в настоящее время имеет преимущественно эмпирический характер. Во-первых, коррекция времени приема. Было замечено, что пациенты с ночными кислотозависимыми симптомами предпочитают принимать ИПП однократно утром. Предполагалось, что назначение ИПП непосредственно перед сном может обеспечить значительно более высокие показатели рН в желудке в ночное время по сравнению с утренним приемом этих препаратов. Это послужило основанием для проведения клинических исследований по определению эффективности ночной дозы ИПП в контроле рН желудка. Результаты исследований разочаровали. Оказалось, что отсутствие ночного контроля интрагастрального рН у части пациентов, получающих ИПП, не зависит от того, назначали их утром или перед сном, в однократной или многократной дозе.

Во-вторых, увеличение суточной дозы ИПП. Однако, как показали исследования, появление НКП не зависит от увеличения разовой дозы ИПП.

В- третьих, комбинация. У больных с НКП существуют патофизиологические основания для сочетанного применения лекарственных средств, блокирующих эффект гистамина на желудочную секрецию, т. е. дополнения терапии ИПП назначением H_2 гистаминоблокаторов на ночь. Было показано, что по эффективности предотвращения НКП вечерняя доза фамотидина существенно превосходит вечернюю дозу омепразола, что исследователи объяснили возможностью контроля помп, неактивных в дневное время и ушедших, таким образом, из-под контроля ИПП. Ряд авторов проводили изучение возможностей комбинирования H_2 блокатора и ИПП для контроля НКП. Они показали, что феномен НКП выявлялся у 32% из 57 пациентов с ГЭРБ, получавших комбинированную терапию, в то время как при получении стандартной дозы ИПП НКП возникал в 82% наблюдений.

Таким образом, при развитии НКП малые и средние дозы H_2 блокаторов (150–300 мг ранитидина, 20–40 мг фамотидина) можно назначать на весь период проведения антисекреторной терапии независимо от ее целей (лечение функциональной диспепсии, ГЭРБ, пищевода Барретта, проведение эрадикации НР и др.).

Заключение

Значимость изучения проблемы НКП обусловлена, прежде всего, распространенностью данного феномена при кислотозависимых заболеваниях, негативным влиянием на результаты проводимой антисекреторной и эрадикационной терапии. Требуют уточнения, прежде всего, причины и механизмы развития НКП, а также пути его предупреждения, разработка конкретных рекомендаций по выявлению и коррекции НКП.

Литература / References

1. *Лобанова Е.* Ночной кислотный прорыв: тема для диалога // *МедФарм Вестник Поволжья.* – 43 (от 21.12.11).
2. *Васильев Ю.В.* Ингибиторы протонного насоса // *Лечащий врач.* – 2007. – № 1. – С. 3–7.
3. *Krznaric Z., Ljubas K.D. Rustemovic N., Vranesic B.D., Ostojic R., Markos P., Scarpignato C.* Pharmaceutical principles of acid inhibitors: unmet needs // *Dig.Dis.* – 2011. – V. 29 (5). – P. 469–475.
4. *Peghini P.L., Katz P.O., Castell D.O.* Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects // *Gastroenterology.* – 1998. – V. 115. – P. 1335–1339.
5. *Tutuian R., Castell D.O.* Nocturnal Acid Breakthrough. Approach to Management // *MedGenMed.* – 2004. – № 6. – P. 11.
6. *Пасечников В.Д., Пасечников Д.В.* Клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при применении ингибиторов протонной помпы // *Фарматека.* – 2004. – 13 (90). – С.28–32.
7. *Колесникова И.Ю., Беляева Г.С., Леонтьева В.А.* Клиническое значение феномена «ночного кислотного прорыва» у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2008. – 4. – С. 9–11.
8. *Fouad Y.M., Katz P.O., Castell D.O.* Oesophageal motility defects associated with nocturnal gastrooesophageal reflux on proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – V. 13. – P. 1467–1471.
9. *Burget D.W., Chiverton S.C., Hunt R.H.* Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcer? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology.* – 1990. – V. 99. – P. 345–351.
10. *Любская Л.А., Колесникова И.Ю.* Функциональные особенности и эффективность кислотосупрессии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, перенесших перфорацию язвы // *Верхневолжский медицинский журнал.* – 2012. – № 3. – С. 13–16.

11. *Воробьева Н.Ю., Баев В.Е., Кравец Б.Б.* Повышение результативности фармакотерапии и мониторинга язвенной патологии желудка с использованием информационных технологий: монография. – Воронеж: Научная книга, 2006. – 104 с.
12. Волков В.С., Колесникова И.Ю. Новое в этиопатогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 30–33.
13. *Katz P., Koch F., Ballard E. et al.* Comparison on effects of immediate release omeprazole oral suspension, delayed release lansoprasole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with nighttime GERD symptoms // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – V. 25 (2). – P. 197–205.
14. *Беляева Г.С.* Состояние и пути улучшения оказания гастроэнтерологической помощи населению Тверской области // Верхневолжский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 15–18.
15. *Жернакова Н.И., Медведев Д.С., Пожарский А.С.* Современные подходы к консервативной терапии язвенной болезни // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – 11. – С. 23–32.
16. *Ростомян Л.Г., Рожинская Л.Я., Тюльпаков А.Н.* Клиникогенетические характеристики синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1 и принципы его лечения // Фарматека. – 2010. – 3. – С. 50–56.
17. *Лакшин А.А.* 24 часовая внутрижелудочная рНметрия в клинике внутренних болезней // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – 2. – С. 24–27.
18. *Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифонов М.М.* рНметрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред. акад. РАМН Ф.И. Комарова. – М.: ИД МЕДПРАКТИКАМ, 2005. – 208 с.
19. *Fass R.* Nocturnal Acid Breakthrough: A Critical Assesment // *Hospital Phisician.* – Dec. 2004. – P. 47–52.
20. *Hammer J., Schmidt B.* Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – V. 19. – P. 1105–1110.
21. *Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A., Castell D.O.* Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – V. 93. – P. 763–767.

22. *Hatlebackk J.G., Katz P.O., Kuo B., Castell D.O.* Nocturnal gastric acidity and breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – V. 12. – P. 1235–40.
23. *Fock K.M., Ang T.L., Bee L.C., Lee E.J.* Proton pump inhibitors: do differences in pharmacokinetics translate into differences in clinical outcomes? // *Clin. Pharmacokinet.* – 2008. – V. 47 (1). – P. 1–6.
24. *Robinson M.* H2Receptor Antagonists Revisited: Current Role in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. May 25, 2000.
25. *Bredenoord A.J., Smout A.J.* Refractory gastroesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – V. 26 (9). – P. 1259–1265.
26. *Martinek J., Pantoflickova D., Hucl T. et al.* Absence of nocturnal acid breakthrough in Helicobacter pylori-positive subjects treated with twicedaily omeprazole // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – V. 16. – P. 445–450.
27. *Grigolon A., Cantù P., Savojardo D., Conte D., Penagini R.* Esophageal acid exposure on proton pump inhibitors in unselected asymptomatic gastroesophageal reflux disease patients // *Rev. Gastroenterol. Disord.* – 2008. – V. 8 (2). – P. 98–108.
28. *Coron E., Hatlebakk J.G., Galmiche J.P.* Medical therapy of gastroesophageal reflux disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2007. – V. 23 (4). – P. 434–439.
29. *Булгаков С.А.* Феномен ночного кислотного прорыва на фоне лечения ингибиторами протонной помпы и его терапевтическая коррекция // *Фарматека.* – 2012. – 13. – С. 62–66.
30. *Иванов А.Н., Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С.* Влияние фамотидина и омепразола, принимаемых в вечерние часы, на уровень интрагастрального рН и частоту ночных гастроэзофагеальных рефлюксов // *Гастроэнтерология СанктПетербурга.* – 2003. – 2–3. – С. 28.
31. *Peghini P.L., Katz P.O., Castell D.O.* Ranitidine Controls Nocturnal Gastric Acid Breakthrough on Omeprazole: A Controlled Study in Normal Subjects // *Medscape Gastroenterology.* – V. 1 (1). – 1999.
32. *Xue S., Katz P.O., Banerjee P., Tutuian R., Castell D.O.* Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – V. 15. – P. 1351–1356.
33. *Pan T., Wang Y.P., Liu F.C., Yang J.L.* Additional bedtime H2receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough / Cochrane systematic review // *Chin. J. Dig. Dis.* – 2006. – V. 7 (3). – P. 141–148.
34. *Wang Y., Pan T., Wang Q., Guo Z.* Additional bedtime H2receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – (4):CD004275.

35. *Vakil N., Fenerty M.B.* Systematic review. Direct comparative trials of the efficacy on proton pump inhibitors in the management of gastro esophageal reflux disease and peptic ulcer // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – V. 18. – P. 556–558.
36. *Лапина Т.Л.* Фармакологические основы антисекреторной терапии // *Болезни органов пищеварения.* – 2005. – 1. – С. 23–27.
37. *Лапина Т.Л.* Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике // *Фарматека.* – 2002. – 9. – С. 3–8.
38. *Katz P.O., Anderson C., Khoury R., Castell D.O.* Gastroesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors// *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – V. 12. – P. 1231–1234.

Колесникова Ирина Юрьевна (контактное лицо) – профессор кафедры госпитальной терапии и профболезней ГБОУ ВПО Тверская ГМА, 170000, fatco@tvcom.ru

.