

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ. 2. СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ

Профессор Ю.В. ВАСИЛЬЕВ

*Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва,
Российская Федерация*

Приведены сведения о диагностике и современных медикаментозных препаратах, используемых в лечении больных ГЭРБ, их достоинствах и недостатках. Особое внимание уделено современным ингибиторам протонного насоса — рабепразолу и эзомепразолу. Представлены два принципа терапии ГЭРБ (Step up и Step down).

Клиническая диагностика ГЭРБ. Диагноз ГЭРБ ставится с учетом анализа клинических симптомов и анамнеза заболевания, клинического обследования больных для выявления и/или исключения возможных сопутствующих заболеваний, результатов прежде всего эндоскопического, а в более поздних стадиях заболевания и рентгенологического исследования верхних отделов ЖКТ, включая пищевод (в том числе и для исключения или выявления его очаговых патологических изменений). У большей части больных в «эндоскопически негативной» стадии ГЭРБ отсутствуют эндоскопически выявляемые патологические изменения; в подобных случаях основными критериями диагностики заболевания являются данные анамнеза и клиническая симптоматика. По мнению некоторых исследователей, лишь 3/4 больных, у которых основным или единственным симптомом является изжога, страдают ГЭРБ.

Определенную помощь в диагностике «эндоскопически негативной» ГЭРБ может оказать проведение суточной рН-метрии и манометрии пищевода. К сожалению, широкое амбулаторно-поликлиническое, да и стационарное проведение этих исследований — пока еще проблема, обусловленная финансовыми трудностями приобретения соответствующей аппаратуры и проведения исследования, а также часто нежеланием больных участвовать в этих исследованиях. К тому же оба метода, даже дублированные у одного и того же больного, не всегда позволяют провести дифференциальную диагностику между «эндоскопически негативной» ГЭРБ и рефлюксноподобной диспепсией, которую одни исследователи относят к ГЭРБ, другие — к неязвенной функциональной диспепсии. Суточную рН-метрию пищевода нельзя рассматривать и в качестве так называемого «золотого стандарта» диагностики ГЭРБ.

Желудочно-пищеводный рефлюкс считается патологическим лишь в тех случаях, когда частота появления рефлюкса, по данным суточной рН-метрии, превышает 50 раз в сутки и значение внутрипищеводного рН менее или равно 4 при более 4,2% всего времени записи. Известны данные [1], свидетельствующие о нормальном времени контакта кислоты со слизистой оболочкой пищевода (43%) у больных с повторяющейся изжогой.

Изжога — наиболее частый симптом рефлюксной болезни, который наблюдается как минимум у 75% больных. Частота симптомов ГЭРБ прямо пропорцио-

нальна времени с рН внутри пищевода менее 4. Необходимо, однако, помнить, что примерно у 30% больных [1], достаточно долго принимающих антацидные препараты с целью устранения изжоги, повышена чувствительность пищевода к механическому или химическому раздражению (по-видимому, и за счет желчных кислот и трипсина) при нормальных данных эндоскопии и рН-метрии.

Эндоскопическая диагностика. На фоне лечения больных ГЭРБ важно объективно оценивать состояние слизистой оболочки пищевода и соответственно результаты лечения. С этой же целью используются эндоскопические телевизионные системы, позволяющие более детально изучать состояние слизистой оболочки ЖКТ больных (благодаря записи на видеоманитофон эндоскопически выявленных изменений слизистой оболочки, в том числе пищевода) и объективно в динамике оценивать полученные данные. Тщательно выполненная эндоскопия позволяет подтвердить или исключить предположение врача о наличии тех или иных патологических изменений пищевода (эзофагит с наличием эрозий и язв или без них, пептическая стриктура пищевода, пищевод Барретта, опухоль пищевода). Лишь при выраженных сужениях просвета пищевода нередко удается осмотреть только проксимальную часть суженного участка, которая может быть у некоторых больных покрыта внешне не измененной слизистой оболочкой (гистологическое исследование прицельных эзофагобиопсий может оказаться неинформативным). В подобных случаях рентгенологическое исследование пищевода и желудка — обязательный метод обследования больных.

В зависимости от целей обследования при оценке патологических изменений слизистой оболочки пищевода, в том числе и при постановке собственно диагноза ГЭРБ, как показали наши наблюдения, можно придерживаться известных эндоскопических классификаций (с учетом их особенностей). Однако при проведении рандомизированных исследований эффективности и безопасности различных медикаментозных препаратов и схем их применения все же более целесообразно придерживаться представленных ниже эндоскопических классификаций, в которых учитываются лишь конкретные патологические очаговые изменения слизистой оболочки пищевода, видимые через эндофиброскоп. Основной недостаток этих классификаций (помимо сложности некоторых из них) состоит в том, что по существу не оцениваются диффузные патологические

изменения слизистой оболочки пищевода, выраженность которых может быть различной.

Среди наиболее известных эндоскопических классификаций рефлюкс-эзофагита целесообразно отметить классификацию Savary-Miller (1987), в которой сделана попытка детально дифференцировать состояние слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ, выделив в ней различные по интенсивности и протяженности диффузные патологические изменения слизистой оболочки пищевода и эрозивно-язвенные поражения. К сожалению, эта классификация достаточно велика по объему, поэтому приходится постоянно ее держать перед собой и после проведения исследования пытаться, с учетом выявленных эндоскопических находок, подвести полученные данные под ту или иную стадию рефлюкс-эзофагита. Очевидно, поэтому для проведения международных рандомизированных исследований эффективности различных вариантов медикаментозного лечения больных, страдающих ГЭРБ, предложена другая классификация (Savary-Miller с учетом шкалы A.L. Blum), в которую были введены существенные упрощения.

Эта классификация также достаточно сложна. Поэтому при проведении сравнительных исследований эффективности различных медикаментозных препаратов в терапии ГЭРБ в стадии рефлюкс-эзофагита (с наличием эрозивных и язвенных поражений слизистой оболочки пищевода) учитываются обычно лишь те стадии, по эндоскопическим данным, которые можно более или менее четко сравнивать между собой при динамическом обследовании больных: D — единичные изолированные эрозии, покрытые экссудатом (соответствует шкале Savary I); E — продольно расположенные множественные эрозии, покрытые экссудатом (соответствует шкале Savary II), в этих случаях в дистальных отделах пищевода виден только плоский эпителий, Z-линия не видна; L — круговое расположение цилиндрического эпителия с единичными изолированными эрозиями, покрытыми экссудатом; M — круговое расположение цилиндрического эпителия с продольно расположенными множественными эрозиями, покрытыми экссудатом, в этих случаях виден цилиндрический эпителий с признаками стеноза дистального отдела пищевода.

Позднее для эндоскопической оценки состояния слизистой оболочки пищевода при рефлюкс-эзофагите, как и для проведения рандомизированных исследований эффективности лекарственных препаратов в терапии ГЭРБ, была предложена и несколько другая, так называемая Лос-Анджелесская классификация (1994), в которой было предложено учитывать в основном лишь возможность наличия патологических изменений слизистой оболочки пищевода, которые могут быть достаточно достоверно, по мнению составителей этой классификации, замечены эндоскопистом. Следует отметить, что в сообщениях различных исследователей эта классификация представляется несколько по-разному (возможно, это связано с переводом английского текста классификации на различные языки или с попытками ее упрощения). Ниже приводится одна из интерпретаций Лос-Анджелесской классификации.

Согласно этой классификации выделяются: неизменная слизистая оболочка пищевода (0); единичная

эрозия и/или «экссудативное» поражение (повреждение) овальной или линейной формы, локализующееся лишь на одном продольном участке слизистой оболочки пищевода, ограниченное пределами складки длиной менее 5 мм (1); множественные эрозии и «экссудативные» поражения (повреждения), расположенные нециркулярно, занимающие более одного продольно расположенного участка слизистой оболочки пищевода, имеющие округлую форму, без слияния между собой (2); округлой формы, циркулярно расположенные по пищеводу эрозии или «экссудативные» поражения (повреждения) слизистой оболочки пищевода (3); хронические поражения слизистой оболочки пищевода: язвы, расположенные изолированно или ассоциированные (сочетающиеся) с повреждениями (поражениями), представленными в пунктах 1, 2 и 3, или «короткий» пищевод (4); островки поражения (повреждения) слизистой оболочки пищевода пальцеобразной или округлой формы с эпителием Барретта, располагающиеся изолированно или ассоциированные с повреждениями, представленными в пунктах 1–4 (5).

В настоящее время в иностранной литературе нередко обсуждается целесообразность проведения первичных и контрольных эзофагоскопий с целью уменьшения стоимости обследования больных. Предлагаются [2] и показания для раннего проведения эндоскопического исследования: 1) тревожные симптомы, включая дисфагию, снижение массы тела, кровотечение, «объемное» образование в брюшной полости; 2) трудности диагностики, например, связанные с наличием атипичной симптоматики; 3) сохранение симптоматики, несмотря на проводимую терапию; 4) предоперационное обследование; 5) необходимость обеспечения душевного равновесия больного в тех случаях, когда беседы врача с больным оказывается недостаточно. Наряду с этим проведение эндоскопии считается оправданным, если больного беспокоят часто возникающие симптомы ГЭРБ, есть необходимость в коррекции проводимой терапии, а также для выявления пищевода Барретта (очень важно своевременное выявление дисплазии эпителия), который рассматривается в качестве потенциально предполагаемого излечимого предракового заболевания. Необходимость активного наблюдения за больными с пищеводом Барретта и их лечение обусловлены не только тем, что пищевод Барретта не имеет клинической симптоматики (клинические симптомы связаны лишь с обострением ГЭРБ), но и тем, что существует возможность возникновения аденокарциномы пищевода.

Рентгенологическая диагностика. Рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ целесообразно в поздних стадиях ГЭРБ. Это исследование, проведенное в условиях гипотонии, позволяет получить информацию о состоянии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, выявить очаговые поражения этих органов и, что особенно важно, провести дифференциальную диагностику доброкачественного и злокачественного сужения пищевода. Введение бускопана или прием аэрона перед рентгенологическим исследованием в определенной степени позволяют получить более полную информацию о состоянии исследуемых органов — расслабление стенки пищевода в ме-

сте сужения с большей вероятностью свидетельствует о доброкачественном характере сужения.

Медикаментозная терапия ГЭРБ. Основные цели медикаментозного лечения больных ГЭРБ — устранение ее клинических проявлений; патологических изменений пищевода, в том числе эпителизация эрозий и язв; профилактика осложнений, предотвращение прогрессирования и рецидивов заболевания, соответственно и повышение качества жизни больных. Это подразумевает устранение, по возможности уменьшение частоты и интенсивности рефлюкса желудочного и дуоденального содержимого в пищевод; снижение повреждающих свойств рефлюктата; нормализацию пищевода клиренса; улучшение моторики ЖКТ и снижение внутрижелудочного давления.

Проведенные исследования показывают, что для успешного лечения больных ГЭРБ и предотвращения рецидивов болезни необходимо прежде всего устранить факторы риска, особенно предрасполагающие к появлению и прогрессированию ГЭРБ [3], знать ее патогенетические механизмы, особенности течения, возможности воздействия различных медикаментозных препаратов на те или иные патогенетические механизмы ГЭРБ в различных ее стадиях, уметь работать с больными. При назначении различных медикаментозных препаратов, по нашим наблюдениям, необходимо учитывать не только наличие показаний и противопоказаний к их применению, но и индивидуальную переносимость больным конкретных медикаментозных препаратов, совместимость и взаимодействие этих препаратов друг с другом, выраженность различных стадий ГЭРБ, наличие и характер осложнений, а также наличие сопутствующих заболеваний.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных терапии ГЭРБ, до настоящего времени нет общепринятой единой концепции лекарственного лечения больных. Однако известны два различных принципа [3; 4] лечения больных ГЭРБ. Один из принципов — проведение «повышающей» по эффективности терапии (step up), суть которой в следующем: 1) в начале терапии ГЭРБ рекомендовать больным изменить привычки и образ жизни, соблюдать рекомендуемую им диету (что целесообразно и для второго принципа); 2) первоначально лечить больных менее эффективными препаратами, вначале — антацидными препаратами, при отсутствии или недостаточном эффекте соответственно использовать блокаторы H_2 -рецепторов гистамина или прокинетики, при необходимости сочетая их друг с другом; 3) при отсутствии эффекта назначать ингибиторы протонного насоса.

Второй принцип лечения больных — проведение «снижающей» по эффективности терапии (step down), суть которой несколько иная: 1) вначале применять более эффективные препараты (ингибиторы протонного насоса); 2) по мере улучшения состояния больных использовать в лечении менее эффективные препараты.

К сожалению, на практике использование первого из этих принципов терапии ГЭРБ не всегда дает хороший или достаточно хороший эффект. Многое зависит от стадии течения ГЭРБ, субъективных ощущений больных и индивидуальной чувствительности их

к проводимой терапии, а также нередко и от выполнения или невыполнения больными рекомендаций врача. Не меньшее значение имеют и финансовые возможности стационара, где лечатся больные, или финансовые возможности больных, если лечение проводится в амбулаторно-поликлинических условиях, а также наличие препаратов в аптеках по месту жительства больных. Это очень важно: мы неоднократно убеждались в том, что больные, как правило, обращаются лишь в ближайшие 1–3 аптеки и при отсутствии в этих аптеках необходимых им лекарств нередко не обращаются в другие аптеки.

В настоящее время для лечения больных ГЭРБ предлагаются различные препараты. Основная цель лечения прокинетики (домперидон или метаклопрамидом) — попытка восстановления (улучшения) моторики пищевода и желудка, увеличения амплитуды сокращений стенки пищевода, усиления его пропульсивной способности. Однако это возможно лишь у больных молодого возраста при длительном применении прокинетики; у пожилых больных удается улучшить моторику пищевода и желудка лишь кратковременно, тем самым временно уменьшить время контакта слизистой оболочки пищевода с содержимым желудка, увеличить давление нижнего сфинктера пищевода и ускорить опорожнение желудка. В частности, при лечении больных, страдающих ГЭРБ в первой стадии, когда еще отсутствует эзофагит (по эндоскопическим данным) или имеется умеренно выраженный рефлюкс-эзофагит (во второй стадии) с основными клиническими симптомами (изжога или боль за грудиной, в эпигастриальной области, отрыжка), нередко используют лишь прокинетики (метроклопрамид, домперидон или цисаприд с учетом противопоказаний к их применению) по 10 мг 3–4 раза в день. Уменьшение времени контакта рефлюктата желудочного и дуоденального содержимого со слизистой оболочкой пищевода, по нашим наблюдениям, свидетельствует не только об уменьшении контакта с кислотой и пепсином, но и с желчными кислотами и панкреатическими ферментами — факторами, также имеющими существенное значение в патогенезе ГЭРБ. К сожалению, лечение таких больных нередко занимает много времени, не устраняет или устраняет сравнительно медленно выраженную изжогу и особенно боль за грудиной (по сравнению с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина и ингибиторами протонного насоса), что может вызывать недовольство больных.

Наиболее часто больные самостоятельно или по назначению их лечащего врача, особенно в начале заболевания ГЭРБ, принимают антацидные препараты (фосфалугель, маалокс, алмагель, гастал, тисацид, мегалак, гестицид, ремагель и др.) или алгинаты (топалкан, гавискон). Антацидные препараты продолжают занимать весьма значительное место в терапии различных кислотозависимых заболеваний верхних отделов ЖКТ, включая и заболевания пищевода. Общее в действии всех антацидных препаратов — химическая нейтрализация соляной кислоты, уже выделенной в желудок обкладочными клетками слизистой оболочки желудка. Антацидные препараты способны не только нейтрализовать, снижать уровень соляной кислоты (повышая

внутрижелудочный рН до 4,0–5,0 и снижая концентрацию водородных ионов), но и адсорбировать пепсин, желчные кислоты, лизолецитин. Современные антацидные препараты (фосфалугель, маалокс и некоторые другие) обладают и обволакивающим (цитопротективным) действием, создают защитный слой, усиливают синтез простагландинов, секрецию слизи и абсорбируют вредные вещества. Мицеллы геля фосфата алюминия, входящего в состав некоторых антацидных препаратов (например, фосфалугеля), проявляют высокую способность к адгезии, что обеспечивает их прилипание к стенкам пищеварительного тракта: гомогенный и постоянный слой мицелл защищает слизистую оболочку от воздействия вредных факторов и стимулирует репаративные процессы. Кроме того, антацидные препараты поддерживают кровоток в микрососудистом русле при повреждении, вызванном аспирином, этанолом, что весьма напоминает защитное действие простагландинов E_2 . Разные антацидные препараты обладают различной кислотонейтрализующей способностью (время наступления ощелачивающего эффекта и его продолжительность). Поэтому при назначении больным того или иного антацидного препарата необходимо учитывать и этот фактор (соответственно время от момента введения препарата до начала повышения рН и время от начала повышения рН до возвращения к исходному уровню).

Существенное достоинство антацидов — быстрота действия, поэтому эти препараты следует рассматривать в качестве не только эффективных препаратов в терапии ГЭРБ в «эндоскопически негативной» стадии (при подборе эффективных суточных дозировок этих препаратов и сроков их применения), но и в качестве симптоматических средств во всех стадиях ГЭРБ, если в этом есть необходимость, прежде всего для устранения или снижения интенсивности изжоги, в меньшей степени для устранения боли за грудиной или в эпигастральной области во всех стадиях ГЭРБ, в отдельных случаях даже при лечении больных ингибиторами протонного насоса. Несомненно высока роль антацидных препаратов и в терапии «по требованию», основная цель которой — быстрое устранение (снижение интенсивности) изжоги и болей за грудиной и/или в эпигастральной области, в том числе и после окончания целенаправленного лечения больных ГЭРБ (например, для устранения изжоги при нарушении диеты).

Несколько ограничивают возможности применения антацидных препаратов некоторые указанные ниже факторы. В частности, известен стимулирующий эффект некоторых антацидных препаратов на секрецию соляной кислоты в желудке, связанный с ощелачиванием антрального отдела желудка, освобождением гастрина и, возможно, некоторых других нейрогормональных факторов. Кроме того, продолжительное использование лишь одних антацидных препаратов из-за недостаточной продолжительности их действия (1,5–2,5 ч) и сложности их применения (до 5–6 раз в день через 30–40 мин после еды или за 30 мин до приема пищи, при необходимости и на ночь) в ряде случаев дает лишь кратковременный субъективный эффект. Одна из существенных причин отсутствия

эффективности лечения больных и прогрессирования заболевания — то, что они забывают принимать антацидные препараты столько раз в сутки и/или в течение срока, назначенного врачом; другая причина — кратковременность действия антацидных препаратов, ограничивающая возможности их применения в виде монотерапии при лечении больных с относительно длительно текущей ГЭРБ, особенно в стадии эрозивного рефлюкс-эзофагита и в стадии пептической язвы пищевода, когда в силу различных причин не удается значительно уменьшить (нейтрализовать) уровень кислотности в желудке.

Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин) достаточно хорошо известны как препараты, обладающие способностью ингибировать кислотообразование в желудке на более продолжительное время по сравнению с антацидными препаратами и, следовательно, достаточно эффективные в терапии ГЭРБ. Устранение изжоги и ночных болей — один из первых положительных признаков эффективности проводимого лечения больных. Оценивая возможности блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, следует отметить большую эффективность и удобство применения (все-го лишь два раза в сутки) препаратов этой группы второго (ранитидин) и третьего (фамотидин) поколения, дозировку которых можно периодически увеличивать, особенно фамотицина (квamatела, гастросидина), поскольку вероятность появления побочных действий при их применении меньше.

Механизм действия блокаторов H_2 -рецепторов гистамина — эффективное ингибирование базальной и стимулированной кислотной продукции (гистамином, инсулином, кофеином, ацетилхолином). Резистентность к терапии блокаторами H_2 -рецепторов гистамина не является истинной толерантностью, а определяется зависимостью их антисекреторного действия от естественной стимуляции кислотообразования в желудке и отражает неспособность препарата ингибировать кислотность желудка до необходимого уровня.

Хотя увеличение дозировок блокаторов H_2 -рецепторов гистамина и не приводит к значительному снижению выделения соляной кислоты обкладочными клетками слизистой оболочки желудка, эффективность лечения больных ГЭРБ все же возрастает. В частности, увеличение дозировки фамотицина до 80 мг в сутки более предпочтительно по сравнению с увеличением дозировок ранитидина до 600 мг в сутки: риск появления побочных действий при использовании таких дозировок ранитидина несколько выше, чем при использовании фамотицина.

Анализ проведенных исследований и литературные данные [5] свидетельствуют, что ранитидин и фамотидин наиболее эффективны при лечении больных ГЭРБ в «эндоскопически негативной» стадии, в стадии рефлюкс-эзофагита без эрозий и в стадии эрозивного рефлюкс-эзофагита (при небольшом количестве эрозий).

Эффективность действия блокаторов H_2 -рецепторов гистамина (ранитидин или фамотидин) в терапии ГЭРБ можно повысить (соответственно по 150–300 мг и 20–40 мг 2 раза в день), сочетая их с антацидными препаратами в терапевтических дозировках

(блокада H_2 -рецепторов гистамина и нейтрализация уже выделившейся в просвет желудка кислоты позволяет снизить уровень кислотности в желудке). При наличии ассоциированных или атипичных симптомов их можно сочетать и с прокинетики (домперидон или метоклопрамид), позволяющими улучшить опорожнение желудка и уменьшить поступление желудочного содержимого в проксимальный отдел пищевода, и/или с ферментными препаратами (панзинорм, креон, мезим форте), особенно в тех случаях, когда опорожнение желудка нормально, но повышена его чувствительность к растяжению.

И все же эффективный контроль кислотной продукции желудка — главная задача при лечении больных ГЭРБ. Главный механизм появления симптомов рефлюксной болезни — контакт слизистой оболочки пищевода с кислотой и пепсином. У большинства пациентов с рефлюксной болезнью имеет место ненормально длительная подверженность дистального отдела пищевода воздействию кислоты и пепсина. Наибольшей эффективностью в ингибировании кислотообразования в желудке из известных в настоящее время разных классов препаратов обладают ингибиторы протонного насоса, в особенности эзомепразол и рабепразол, которые эффективны в любой стадии ГЭРБ. Эффективность этих препаратов наиболее заметна (особенно в терапии поздних стадий ГЭРБ) по сравнению с другими препаратами, предназначенными для лечения ГЭРБ, хотя стоимость их выше. Однако, как показали наши наблюдения, казалось бы на первый взгляд дорогое лечение на самом деле в большинстве случаев оказывается значительно более эффективным и менее дорогим, поскольку быстрее исчезают клинические проявления болезни и нормализуется состояние слизистой оболочки пищевода, да и отдаленные результаты лечения значительно лучше.

Суть действия препаратов этого класса — блокада H^+, K^+ АТФазы — протонной помпы обкладочных клеток слизистой оболочки желудка. В лечении больных ГЭРБ успешно используются представители этого класса — омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол или эзомепразол, соответственно три первых препарата — по 20 мг 2 раза в сутки, пантопразол — по 40 мг и лансопразол — по 30 мг также 2 раза в сутки. Ингибиторы протонного насоса (блокаторы H^+K^+ АТФазы, т.е. омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол) и их изомеры (эзомепразол) блокируют работу непосредственно париетальной (обкладочной) клетки вне зависимости от состояния ее рецепторов (H_2 , M_3 , ССК-В и др.), высокоэффективны в терапии всех стадий ГЭРБ и у подавляющего большинства больных могут применяться в качестве поддерживающей терапии, в том числе и длительно, предупреждают прогрессирование и развитие осложнений ГЭРБ.

В настоящее время все чаще поднимается вопрос о фармакоэкономической эффективности лечения больных ГЭРБ. Сравнивая эффективность и цены, врачи все чаще делают выбор в пользу дорогих, но более эффективных препаратов. Если быстрее исчезают клинические симптомы и сокращаются сроки лечения больных, удлиняются сроки ремиссии болезни, быстрее и на

более длительный срок улучшаются трудоспособность и качество жизни пациентов, то, разумеется, существенно сокращаются и затраты на их лечение. Особое внимание врачей и исследователей все больше привлекает новый ингибитор протонного насоса — эзомепразол. В чем же его преимущество?

Эзомепразол имеет однородный состав — состоит лишь из одного типа оптических молекул-изомеров (отдельный оптический S-изомер). Это выгодно отличает его от других ингибиторов протонного насоса, состоящих из двух молекул-изомеров (рацемическая смесь R- и S-оптических изомеров), одинаковых по химическому строению, но различающихся по свойствам, вследствие чего один из них может оказать определенный эффект, а другой нет. У таких ингибиторов протонного насоса, как омепразол, пантопразол, лансопразол и рабепразол, в отличие от эзомепразола выраженность антисекреторного эффекта не коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови, имеется лишь корреляция с площадью под так называемой кривой концентрация — время. Это свидетельствует о том, что антисекреторный эффект данных препаратов определяется лишь количеством препарата, достигшим мишени, а не концентрацией его в плазме крови.

Эзомепразол, как и все другие ингибиторы протонного насоса, всасывается в тонкой кишке, после чего через кровеносные сосуды направляется в желудок: его концентрация отмечается в просвете секреторных канальцев обкладочной клетки слизистой оболочки желудка. Превращение в сульфенамид (активная форма эзомепразола) позволяет ему связываться с тиоловыми группами цистеина, что дает возможность ингибировать фермент, следствием чего и является уменьшение секреции соляной кислоты.

В отличие от других ингибиторов протонного насоса эзомепразол медленнее метаболизируется в печени, его биологическая доступность выше. В результате большее количество действующего вещества достигает обкладочных клеток слизистой оболочки желудка, и уже после первого приема препарат блокирует большее количество протонных помп. Повышение биодоступности эзомепразола благодаря его низкому клиренсу дает возможность повысить концентрацию этого препарата для торможения работы обкладочных клеток слизистой оболочки желудка. Это позволяет объяснить более выраженный тормозящий эффект эзомепразола на секрецию соляной кислоты. Удивительный факт — эзомепразол в дозе 40 мг (в одной таблетке) оказывает более выраженный ингибирующий эффект на секрецию соляной кислоты по сравнению с другими ингибиторами протонного насоса в терапевтических дозах, в том числе и более выраженный по сравнению с эзомепразолом в таблетках по 20 мг 2 раза в сутки или принятым одновременно. По существу, эзомепразол в таблетке по 40 мг — это новый препарат.

Первые результаты лечения больных ГЭРБ рабепразолом по 20 мг один раз в сутки были весьма оптимистичными — показали определенные преимущества в лечении больных ГЭРБ омепразолом, пантопразолом или лансопразолом. Однако по мере увеличения количества пролеченных больных мы убедились в целесообразности увеличения суточных дозировок этого

препарата в терапии ГЭРБ в стадии эрозивного (нередко и неэрозивного) рефлюкс-эзофагита до 20 мг 2 раза в день, а также в стадии пептической язвы пищевода.

Ранее было установлено несколько более быстрое ингибирующее действие рабепразола на состояние кислотообразующей функции желудка (в первые дни приема большими препаратами) по сравнению с омепразолом, пантопразолом и лансопразолом. В настоящее время показана эффективность ингибирования кислотообразования в желудке эзомепразолом (соответственно и в устранении боли и изжоги) в таблетке по 40 мг один раз в сутки — выше, чем при использовании рабепразола по 20 мг один раз в сутки и более стабильно по времени у большинства больных, чем при использовании рабепразола по 20 мг 2 раза в сутки.

Оптимальным, по нашим наблюдениям, при всех стадиях ГЭРБ в период обострения следует считать назначение больным рабепразола по 20 мг 2 раза в день или эзомепразола по 20 мг также 2 раза в день (альтернативный, более эффективный вариант лечения больных — применение эзомепразола однократно по 40 мг в таблетке один раз в день).

Эзомепразол, как показали наши наблюдения, обладает некоторыми преимуществами перед другими ингибиторами протонного насоса, особенно перед дженериками омепразола и дженериками лансопразола, не только в терапии ГЭРБ, но и после завершения успешной ее курсовой терапии. В частности, эзомепразол в терапии «по требованию» части больным необходим всего лишь 1 раз в течение 5–7 дней, в то время как после лечения дженериками омепразола и лансопразола необходимость в их приеме часто появляется уже на второй день или через день, а после лечения другими ингибиторами протонного насоса — через 2–3 дня.

Основные преимущества лечения больных с самого начала ингибиторами протонного насоса [2]: быстрое устранение симптомов ГЭРБ, высокий показатель эффективности проводимой терапии, возможность избежать ненужных дополнительных исследований и связанных с ними финансовых затрат. Основные недостатки: возможность избыточного лечебного воздействия и более высокие расходы на непосредственное лечение больных. С другой стороны, начало терапии с минимального лечебного воздействия (Step up) с последующим его наращиванием имеет некоторые преимущества. В частности, такая терапия позволяет избежать избыточного лечебного воздействия, да и финансовые расходы на лечение больных на ранних стадиях болезни могут быть несколько меньше. Однако у больных ГЭРБ неоправданно долго могут сохраняться симптомы болезни, лечение может быть достаточно длительным и малоэффективным, что приведет к дополнительным обследованиям, соответственно возрастет общая стоимость лечения, да и сам результат его будет весьма неопределенным. После установления диагноза ГЭРБ врач совместно с больным должен выбрать тот или иной вариант терапии.

Невольно возникает вопрос: если нет возможности по тем или иным причинам провести лечение больных ГЭРБ ингибиторами протонного насоса, насколько це-

лесообразно лечение дженериками омепразола? Дженерики омепразола (ромисек, омез, гастрозол, омизак, оцид, зероцид) менее эффективны в ингибировании кислотообразования в желудке по сравнению с ингибиторами протонного насоса, особенно по продолжительности ингибирования кислотообразующей функции желудка, нередко и скорости наступления ингибирующего эффекта, но стоимость их значительно меньше. Дженерики омепразола в начальных стадиях ГЭРБ целесообразно назначать по 20 мг 2 раза в сутки; в более поздних стадиях заболевания (в стадии эрозивного рефлюкс-эзофагита и в стадии пептической язвы пищевода) — по 40 мг утром и 20 мг вечером, однако такая дозировка нередко приводит к появлению диареи, что вынуждает снижать суточную дозу препаратов и, следовательно, снижать эффективность заживления эрозивно-язвенных поражений пищевода. Вероятность появления диареи уменьшается при назначении дженериков омепразола в этих случаях по 40 мг утром в сочетании с фамотидином по 20 мг вечером или ранитидином по 150 мг также вечером.

Такое сочетание целесообразно по следующим соображениям. Дженерики омепразола (впрочем, как и истинные ингибиторы протонного насоса) действуют более полноценно (в большем объеме), если принимать их утром за 30–50 мин до завтрака (необходимо время для поступления этих препаратов из желудка в кишечник). Во второй половине дня, особенно вечером, когда усиливается процесс пищеварения, возрастает вероятность разрушения оболочки капсулы дженериков омепразола, а следовательно, и повреждения этих препаратов в желудке, что ведет к снижению их эффективности в ингибировании кислотообразования в желудке, а значит, и к уменьшению эффективности лечения. Прием больными фамотидина или ранитидина до, во время и после ужина практически не отражается на эффективности их действия, да и эффект их действия наступает, как правило, быстрее, чем дженериков омепразола.

Устранение основных симптомов ГЭРБ, как показали наши наблюдения, способствует «самовосстановлению» организма больных, что, в свою очередь, приводит к устранению и менее выраженных ассоциированных и атипичных симптомов заболевания. Однако у части больных, у которых имеются некоторые симптомы, чаще всего ассоциированные с нарушением моторики пищевода и желудка и/или с гиперчувствительностью желудка к растяжению, на фоне лечения блокаторами H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторами протонного насоса или дженериками омепразола интенсивность и частота возникновения этих симптомов не уменьшаются, поэтому в лечении таких больных необходимо дополнительно использовать прокинетики и/или ферментные препараты. К сожалению, целесообразность применения прокинетиков с целью нормализации двигательной функции пищевода и желудка, восстановления или улучшения работы сфинктеров пищевода нередко не учитывается. Ферментные препараты непосредственно не влияют на моторику верхних отделов ЖКТ и на чувствительность желудка к растяжению, но, по-видимому, влияя на процесс пищеварения,

ферментные препараты косвенно способствуют улучшению состояния больных.

При лечении больных ГЭРБ антацидными препаратами, блокаторами H_2 -рецепторов гистамина, прокинетики (или при их сочетанном использовании) отсутствие явного положительного эффекта или незначительный эффект в течение 2–3 нед служит показанием к переводу больных на лечение ингибиторами протонного насоса в терапевтических дозах. Однако у некоторых больных значительную роль в возникновении и прогрессировании ГЭРБ играют и желчные кислоты и трипсин. Поэтому при недостаточном эффекте лечения ингибиторами протонного насоса целесообразно дополнительно использовать сукральфат-гель или суспензию сукральфата (сукральфат в таблетках не эффективен) соответственно по 1 г 2 раза в день за час перед основными приемами пищи (обед, ужин) и по 1 г 4 раза в день: за час до еды (завтрак, обед, ужин) и перед сном в течение 6 нед.

В принципе продолжительность лечения больных ГЭРБ определяется их состоянием — сроками исчезновения клинических симптомов и состоянием слизистой оболочки пищевода — по результатам контрольных эзофагоскопий. После завершения активного (курсового) лечения (исчезновение симптомов болезни, диффузных и очаговых изменений слизистой оболочки пищевода) решается вопрос о дальнейшей тактике ведения пациентов, которая возможна в трех вариантах: 1) проведение терапии «по требованию»; 2) проведение периодической курсовой (интермиттирующей) терапии; 3) проведение постоянной терапии больным ГЭРБ, у которых не удалось получить существенного положительного эффекта (остались симптомы болезни и/или рефлюкс-эзофагит с наличием эрозивно-язвенных поражений пищевода или без них). Среди последних целесообразно проводить дифференцированный отбор больных (с учетом и психоэмоциональных нарушений) для проведения «открытой» или лапароскопической фундопликации по Ниссену.

Очевидно, что хирургическое лечение больных по поводу ГЭРБ, как правило, должно проводиться лишь в случаях безуспешной современной медикаментозной терапии. При этом хирург, проводящий операцию, должен быть достаточно опытным, систематически, не меньше 6 раз в месяц, оперирующим больных ГЭРБ с проведением фундопликации по Ниссену.

Нужна ли антихеликобактерная терапия ГЭРБ?

В последние годы в литературе периодически обсуждается вопрос о роли *Helicobacter pylori* (Hр) в этиологии и патогенезе ГЭРБ. Опубликованные данные и мнения различных исследователей весьма противоречивы. Прежде всего вызывает интерес, насколько часто у больных ГЭРБ и в каких ее стадиях чаще наблюдается обсемененность Hр слизистой оболочки желудка и пищевода. Исследуя этот вопрос, мы изучили у 104 больных ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом и у 18 больных с пептической язвой пищевода результаты выявления обсемененности Hр слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. Среди больных с рефлюкс-эзофагитом в слизистой оболочке желудка Hр был выявлен у 36 (34,6%): у 12 больных с эрозиями в пищеводе и у 24 больных без эрозий пищевода, а также

у одного больного с пептической язвой пищевода. В пищеводе (в том числе и у 6 больных с пищеводом Барретта) Hр не обнаружен.

По-видимому, можно считать, что с уменьшением частоты обсемененности Hр слизистой оболочки желудка при ГЭРБ возрастает вероятность появления более выраженных патологических изменений слизистой оболочки пищевода, т.е. отмечается более тяжелое течение ГЭРБ. В пользу этого положения свидетельствует и следующий факт. Вторичная гиперсекреция соляной кислоты после лечения омепразолом отмечается у «Hр-отрицательных» лиц. Степень этой гиперсекреции коррелирует с уровнем повышения интрагастрального рН во время лечения. У «Hр-положительных» лиц этот феномен маскируется сохраняющимся торможением секреции соляной кислоты. Значительно реже отмечается и частота инфицирования Hр у больных ГЭРБ с дисплазией Барретта высокой степени (14,3%) и аденокарциномой (15%) по сравнению с больными ГЭРБ в контрольной группе (44,2%), больными с пищеводом Барретта (35,1%) или пищеводом Барретта с дисплазией низкой степени (36,2%). Следовательно, дисплазия высокой степени и аденокарцинома [6] гораздо чаще встречаются у больных при отсутствии Hр, который, возможно, играет пока еще не совсем ясную, протективную роль в развитии ГЭРБ. Эрадикация Hр не приводит к устранению эзофагита и не предотвращает рецидива ГЭРБ [2; 6].

Наши наблюдения и данные литературы свидетельствуют о том, что успешная эрадикация Hр у части больных приводит к увеличению частоты и интенсивности уже имевшихся симптомов ГЭРБ или к появлению новых, не отмеченных ранее симптомов, а также к обострению уже имевшегося ранее рефлюкс-эзофагита. К тому же сама по себе антихеликобактерная терапия может привести к увеличению количества энтерококков и энтеробактерий.

Очевидно, нет необходимости в проведении антихеликобактерной терапии больным ГЭРБ. В виде гипотезы можно предположить, что проведение ее необходимо лишь тем больным, которые очень длительное время постоянно принимают антисекреторные препараты, прежде всего ингибиторы протонного насоса. Однако эта гипотеза еще нуждается в достаточно убедительном подтверждении.

В целом анализ собственных многолетних наблюдений и результатов освещенных в литературе исследований, посвященных диагностике и терапии ГЭРБ в различных ее стадиях, дает основание для следующего заключения.

1. Детальный анализ клинических симптомов и анамнеза заболевания — основной метод диагностики ГЭРБ.

2. Омепразоловый или эзомепразоловый тесты (исчезновение симптомов ГЭРБ через несколько дней на фоне лечения больных тем или иным препаратом) — дополнительный метод диагностики ГЭРБ, имеющий практическое значение, прежде всего в «эндоскопически негативной» стадии.

3. Суточная рН-метрия, пищеводная манометрия — дополнительные методы диагностики ГЭРБ, имеющие лишь вспомогательное значение, в основном

в «эндоскопически негативной» стадии (суточную рН-метрию нельзя рассматривать в качестве «золотого стандарта» диагностики ГЭРБ).

4. Эндоскопическое исследование пищевода — важнейший метод диагностики и дифференциальной диагностики (в необходимых случаях с проведением множественных прицельных биопсий) ГЭРБ в стадиях рефлюкс-эзофагита с наличием эрозий и/или язв и без них.

5. Перед началом медикаментозного лечения больным следует объяснить необходимость соблюдения диеты, обычно рекомендуемой больным ГЭРБ, исключить (по возможности уменьшить) факторы риска этого заболевания и улучшить качество жизни.

6. Наиболее эффективны в терапии всех стадий ГЭРБ, в том числе и при снижении дозировок препаратов по мере улучшения состояния больных, ингибиторы протонного насоса, назначаемые больным в терапевтических дозах, в том числе и в терапии «по требованию».

7. Лечение больных ГЭРБ целесообразно всегда начинать с применения ингибиторов протонного насоса, лишь с целью уменьшения стоимости лечения больных возможен переход на блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и/или прокинетики.

8. В качестве средства неотложной терапии (для устранения или снижения интенсивности неожиданно появившихся изжоги и/или боли за грудиной) следует рекомендовать больным принимать дополнительно и антацидные препараты.

9. Целесообразно проводить динамическое обследование больных, страдающих ГЭРБ.

Нередко обсуждается вопрос о стандарте(ах) терапии ГЭРБ и других так называемых кислотозависимых заболеваний. Однако при этом очень часто английское слово *Standart* трактуется неверно. По существу, понятие «стандарт» прежде всего рассматривается в качестве образца, эталона, модели, принимаемых за исходные для сопоставления с ними других объек-

тов, и существенно отличается от понятий «указания» и «рекомендации». До последнего времени в качестве стандарта для лечения кислотозависимых заболеваний в виде монотерапии или в сочетании с различными антибиотиками (при проведении эрадикационной терапии) вольно или невольно рассматривался омепразол (лосек). В настоящее время, учитывая эффективность и безопасность эзомепразола при этих заболеваниях по сравнению с эффективностью и безопасностью омепразола и других ингибиторов протонного насоса, следует рассматривать эзомепразол в качестве нового стандарта терапии кислотозависимых заболеваний.

Литература

1. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn / S. Rodriguez-Stanley, M. Robinson, D.L. Earnest et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999; 94: 628–631.
2. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в системе общей врачебной практики / J. Dent, F. Johnsson, P. Kahrilas, N. Talley // *ВМЖ.*— 2001; 322: 344–347.
3. Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина.— М.: Дубль Фрейг, 2002.— 93 с.
4. Васильев Ю.В. Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Consilium Medicum*, Приложение.— 2002.— Вып. 1.— С. 5–10.
5. Acid Suppression by Famotidine 20 mg Twice Daily or 40 mg Twice Daily in Preventing Relapse of Endoscopic Recurrence of Erosive Esophagitis / T.J. Simon, G.R. William, R.G. Berlin et al. // *Clin. Therap.*— 1995; 17: 1147–1156.
6. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval workshop report / J. Dent, J. Bnih, A.M. Fendrick et al. // *Gut.*— 1999; 44 (2): 1–1b.
7. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? / C.A. Fallone, A.N. Barkun, G. Friedman et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000; 95: 914–920.

Поступила 05.03.2003

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: 2. MODERN STRATEGY OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Yu.V. Vasiliev

Summary

The information about diagnosis and modern drugs used in treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) as well as their advantages and disadvantages is given. Special attention is paid to modern inhibitors of proton pump, rabeprazole and esomeprazole. Two principles of GERD treatment are presented (step up and step down).