



С.М. Ткач

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Естественное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и роль эзомепразола в предупреждении ее прогрессирования

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода, естественное течение, эзомепразол.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), являясь в настоящее время в развитых странах наиболее распространенной патологией среди заболеваний органов пищеварения, имеет ярко выраженную тенденцию к увеличению роста заболеваемости. Распространенность ГЭРБ за последние 20 лет увеличилась не менее чем в 3 раза, продолжая стремительно нарастать с частотой примерно 5 % в год [13]. Недавний систематический обзор популяционных исследований подтвердил, что распространенность ГЭРБ за последние два десятилетия увеличилась как в Северной Америке (особенно в США) и Европе, так и в Сингапуре и Китае, где ранее она традиционно была низкой [5]. Еще более тревожным фактором является то, что, начиная с 1971 г., отмечен 6-кратный рост аденокарциномы пищевода (АП), являющейся следствием ГЭРБ и пищевода Барретта (ПБ). Так, за последние 30 лет ее распространенность увеличилась с 0,9 до 4,5 случая на 100 тыс. мужского населения и с 0,2 до 0,9 случая на 100 тыс. женского населения. При анализе 43 751 случая АП установлено, что доля пациентов в возрасте до 65 лет возросла с 47 % (начало 1970-х) до 71 % (начало XXI века) [51].

К факторам, ответственным за увеличение частоты ГЭРБ, ее осложнений (пептические язвы, стриктуры) и последствий (ПБ, АП), в последнее время относят: увеличение продолжительности жизни (время снижения эзофагеаль-

ного рН менее 4 при 24-часовом амбулаторном рН-мониторинге увеличивается на 1,1 % на каждую декаду жизни), увеличение распространенности сахарного диабета (вследствие развития автономной нейропатии), повышение употребления медикаментов, снижающих тонус нижнего пищевода сфинктера (теофиллин, антихолинергические препараты, блокаторы кальциевых каналов), пандемию ожирения (риск развития ГЭРБ при избыточной массе тела возрастает в 1,43 раза, а при ожирении — в 1,94 раза) [13].

Согласно традиционным взглядам на естественное течение и спектр ГЭРБ выделяют три ее фенотипические манифестации — неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), эрозивную ГЭРБ и ПБ [23].

НЭРБ, которая встречается наиболее часто (примерно в 65 % случаев), при отсутствии визуальных эндоскопических изменений в пищеводе характеризуется как типичным рефлюксным синдромом (изжога и кислая регургитация), так и синдромом некардиальной боли в груди (на долю ГЭРБ в структуре синдрома некардиальной боли в груди приходится не менее 60 %). Кроме изжоги и регургитации, рефлюксный синдром может сопровождаться эпигастральной болью и расстройствами сна (последние выявляют у 24,9 % общей популяции и примерно у 75 % больных ГЭРБ).

Эрозивная ГЭРБ, проявляющаяся рефлюксоэзофагитами разной степени тяжести (35 % слу-

чаев), может осложняться развитием пептических язв, кровотечений или стриктур в 5–10 % случаев. Градация рефлюкс-эзофагитов по степеням тяжести (А, В, С, D) в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией имеет большое значение в определении тактики и сроков их лечения.

Одним из основных нерешенных вопросов в отношении естественного течения ГЭРБ долгое время оставался вопрос о том, прогрессирует ли НЭРБ в рефлюкс-эзофагиты (а если прогрессирует, то как часто), а также в каком проценте случаев эндоскопическая картина при рефлюкс-эзофагитах остается стабильной, регрессирует до более низких степеней эзофагита и НЭРБ или, наоборот, прогрессирует до более высоких градаций эзофагита и его осложнений (язвы, стриктуры, кровотечения), включая ПБ и АП. Ответы на эти вопросы были получены в ходе известного исследования ProGERD, в ходе которого оценивали прогрессию или регрессию эндоскопической картины у 3894 пациентов с ГЭРБ в течение двух лет наблюдения [26]. Данное исследование продемонстрировало, что прогрессия НЭРБ в легкие рефлюкс-эзофагиты (степень А/В) отмечается лишь у 24,9 % больных, тогда как у большей части пациентов она протекает стабильно. В свою очередь, легкие рефлюкс-эзофагиты (степень А/В) в большинстве случаев регрессируют до НЭРБ (61,3 %) или остаются без изменений (37,1 %), а тяжелые эзофагиты (степень С/D) либо регрессируют до НЭРБ (50,4 %) или легких эзофагитов (41,8 %), либо остаются без изменений (7,8 % случаев).

Одним из осложнений ГЭРБ, встречающимся в среднем в 5 % случаев, является ПБ, который рассматривается как облигатный предрак пищевода. Диагностика ПБ в настоящее время основывается на критериях Пражской классификации 2004 г., оценивающих уровень и распространенность циркулярной и максимальной кишечной метаплазии в дистальном отделе пищевода [43]. До настоящего времени достоверно не известно, как часто рефлюкс-эзофагиты прогрессируют в ПБ. Среди лиц, обратившихся к врачу в связи с симптомами желудочно-пищеводного рефлюкса, ПБ при эндоскопии выявляют в среднем у 10–15 % пациентов. Однако нередко ПБ выявляют у пациентов без каких-либо симптомов ГЭРБ. Так, среди пациентов с АП и ПБ, выявленными одновременно, только 60 % имели в анамнезе предшествующие симптомы ГЭРБ. Последние исследования показали, что ПБ примерно одинаково часто встречается среди пациентов с мягко выраженными симптомами рефлюкса или без симптомов вообще [36]. На

основании этих данных некоторые ученые высказывают предположение, что эрозивная ГЭРБ и ПБ могут быть самостоятельными нозологическими формами. Пока неизвестно, почему у некоторых пациентов при отсутствии ГЭРБ развивается ПБ.

В качестве факторов риска ПБ и АП рассматривают ожирение (в первую очередь — висцеральное), курение и алкоголь, характер диеты (высокое содержание жиров, низкое — волокон и антиоксидантов), мужской пол, принадлежность к европеоидной расе, средний возраст, факторы, связанные с ГЭРБ (развитие ГЭРБ в раннем возрасте, продолжительность симптомов ГЭРБ более 5–10 лет, наличие ночных симптомов) и ее осложнениями (язвы, стриктуры, кровотечения, тяжелые эзофагиты). В качестве защитных факторов в последние годы рассматривают *H. pylori* и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хотя доказательства этого пока недостаточно убедительны [11, 40].

Традиционно считается, что конечным этапом прогрессирования ГЭРБ является развитие АП. Длительно протекающая ГЭРБ существенно повышает риск развития АП. В большом проспективном исследовании, проведенном в Швеции, показано, что при наличии изжоги по крайней мере 1 раз в неделю риск развития АП повышается в 7,7 раза, а при наличии ночных симптомов — в 10,8 раза. При длительности рефлюксных симптомов более 20 лет риск АП повышается в 43,5 раза [29]. Таким образом, повышенный риск развития АП у индивидуумов с длительным анамнезом ГЭРБ или частой изжогой доказан, но всегда ли ей предшествует ПБ, пока еще не ясно. Объединенные данные крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что частота развития АП при ПБ составляет в среднем 1 случай на 200 больных в год (около 0,5 %) и четко зависит от степени дисплазии. При ПБ с низкой степенью дисплазии эпителия риск развития АП составляет 0,5 % в год, то есть больной с ПБ и оцениваемой продолжительностью жизни в 20 лет имеет 10 % риск развития АП на протяжении жизни. В то же время у больных с ПБ и дисплазией высокой степени этот риск повышается в 12–16 раз — до 5–8 % в год, то есть на протяжении 5 лет АП развивается у 25–40 % пациентов [40]. АП, развивающаяся на фоне ПБ, характеризуется плохим прогнозом, со средней продолжительностью жизни после установления диагноза менее 1 года.

Согласно международным рекомендациям, независимо от выраженности изжоги и эндоскопической картины, лечению подлежат все пациенты с ГЭРБ [1, 23]. Практический опыт и много-

численные доказательные исследования свидетельствуют о том, что на сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения обострений ГЭРБ и предупреждения ее рецидивов является уменьшение агрессивности рефлюксата, то есть подавление выработки или связывание кислоты. Чем меньше кислоты ретроградно забрасывается в дистальный пищевод, тем быстрее и полнее купируются рефлюксные симптомы и заживают эрозивные изменения пищевода. Поэтому современное лечение ГЭРБ основывается на принципе подавления кислоты: «чем сильнее, тем лучше».

Основными препаратами для лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), снижающие желудочную секрецию путем угнетения активности желудочной H^+/K^+ -АТФазы [8]. В клинике широко применяются пять основных ИПП — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол [46]. Имеется множество данных об эффективности и преимуществах того или иного препарата. Одним из самых эффективных и наиболее часто назначаемых препаратов в настоящее время является эзомепразол («Нексиум»). Ниже приведены данные лишь небольшой части высокодоказательных исследований, которые были проведены компанией АстраЗенека (Великобритания) с использованием оригинального препарата «Нексиум» (эзомепразол). Результаты этих исследований демонстрируют высокую эффективность и безопасность использования данного препарата по сравнению с другими ИПП в лечении и предупреждении прогрессирования ГЭРБ.

«Нексиум» (эзомепразол) в дозе 40 мг/сут более эффективен в поддержании внутрижелудочного рН на уровне 4 или выше (уровень, необходимый для контроля за симптомами ГЭРБ и заживления эзофагитов) по сравнению с другими ИПП, назначаемыми в стандартных дозах. В 4 слепых рандомизированных перекрестных исследованиях пациентов с ГЭРБ однократный прием эзомепразола 40 мг сравнивали с приемом других ИПП в стандартных дозах один раз в сутки относительно эффекта на интрагастральный рН [31, 32, 35, 52]. Средний процент общего времени с интрагастральным рН > 4,0 в первые сутки при приеме эзомепразола оказался достоверно выше по сравнению с таким при приеме лансопразола в дозе 30 мг (соответственно 9,7 и 8,0 ч; $p = 0,0182$), пантопразола в дозе 40 мг (12,1 и 7,0 ч; $p < 0,001$) и рабепразола в дозе 20 мг (9,8 и 7,1 ч; $p = 0,002$). На 5-е сутки прием эзомепразола ассоциировался с достоверно более высоким процентом времени интрагастрального рН > 4,0 по сравнению с лансопразолом в до-

зе 30 мг (13,8 и 10,7 ч; $p < 0,001$), омепразолом в дозе 20 мг (16,8 и 10,5 ч; $p < 0,001$), пантопразолом в дозе 40 мг (16,1 и 10,8 ч; $p < 0,001$) и рабепразолом в дозе 20 мг (14,3 и 10,7 ч; $p < 0,001$) [35].

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) «Нексиум» (эзомепразол) в дозе 40 мг один раз в сутки сравнивали с лансопразолом в дозе 30 мг один раз в сутки у 30 пациентов с осложненной ГЭРБ. В этом исследовании нормализация общего и ночного кислотного воздействия на пищевод была достигнута у 75 % пациентов, принимавших эзомепразол по сравнению с 50 % пациентов, принимавших лансопразол ($p < 0,001$) [3]. Еще в одном исследовании при сравнении ночного рН при применении эзомепразола в дозе 40 мг и пантопразола в дозе 40 мг дважды в сутки оказалось, что на протяжении ночного периода процент времени с поддержанием внутрижелудочного рН > 4,0 составлял 85,4 % при применении эзомепразола и 63,6 % — при использовании пантопразола ($p = 0,0001$). Ночной (с 22 до 6 ч) кислотный прорыв, определяющийся как значение внутрижелудочного рН < 4 на протяжении не менее одного часа, наблюдали только у 26,7 % лиц, получавших эзомепразол 40 мг по сравнению с 73,3 % лиц, получавших пантопразол 40 мг ($p = 0,009$) [28].

В одном из последних сравнительных РКИ была изучена клиническая эффективность стандартных доз всех 5 лицензированных ИПП у 274 пациентов с рефлюкс-эзофагитами [53]. Результаты исследования показали, что, хотя частота заживления эзофагитов через 8 нед при применении различных ИПП достоверно не отличалась, частота полного купирования рефлюксных симптомов в течение первых 5 суток лечения при применении 40 мг «Нексиума» (эзомепразола) была достоверно выше, чем при применении 20 мг омепразола, 30 мг лансопразола, 40 мг пантопразола и 20 мг рабепразола.

Есть несколько систематических обзоров и метаанализов, обобщающих и сравнивающих эффективность различных ИПП по их влиянию на заживление рефлюкс-эзофагитов через 4 и 8 нед лечения [8–10, 19, 25]. Всего в эти исследования включено 13 797 пациентов с эрозивной ГЭРБ. В 5 из 8 РКИ было показано, что однократный прием 40 мг «Нексиума» (эзомепразола) способствовал более высокой частоте заживления эрозивного эзофагита после 4 и 8 нед терапии по сравнению с однократным приемом 20 мг омепразола, 30 мг лансопразола или 40 мг пантопразола [14, 16, 20–22]. Тем не менее, в 3 сравнительных исследованиях, охвативших 1659 пациентов, не было выявлено статистически значимой разницы в 4- и 8-недельном уровне заживле-

ния эрозивного эзофагита при использовании указанных выше дозировок ИПП [18, 34, 39]. В одном из исследований было установлено, что 4- и 8-недельный уровень заживления у пациентов с исходным тяжелым эрозивным эзофагитом (степень C/D) при использовании эзомепразола был значительно выше, чем для омепразола на 4-ю (60,8 против 47,9 %, $p = 0,02$) и 8-ю неделю (88,4 против 77,5 %, $p = 0,007$), но статистически значимая разница отсутствовала у пациентов с легкими (степень A/B) эрозивными эзофагитами [34].

В последнем систематическом обзоре обобщены результаты 12 РКИ, сравнивающих эффективность 4- и 8-недельного применения стандартных доз ИПП для лечения тяжелых рефлюкс-эзофагитов [10]. Сделан вывод, что «Нексиум» (эзомепразол) в дозе 40 мг обеспечивает достоверно более высокий уровень заживления тяжелых эзофагитов через 4 (отношение шансов (ОШ) — 1,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,50–2,22) и 8 (ОШ — 1,91; 95 % ДИ 1,13–2,88) недель по сравнению с 20 мг омепразола один раз в сутки. Ни один из других изученных ИПП в стандартных дозах (лансопризол 30 мг, пантопризол 40 мг, рабепразол 20 мг) не выявил достоверных преимуществ в отношении заживления рефлюкс-эзофагитов по сравнению с 20 мг омепразола.

Хорошо известно, что после прекращения лекарственной терапии ГЭРБ обычно рецидивирует — в течение 6–12 мес — приблизительно у 80 % больных. Поэтому большинству больных с ГЭРБ требуется длительная, иногда пожизненная терапия ИПП [7, 23].

Длительное ведение больных ГЭРБ зависит от ее манифестации. Многочисленные исследования показали, что у больных с эрозивными эзофагитами при ежедневном приеме ИПП частота рецидивов резко снижается. Недавний метаанализ 10 РКИ, изучавших эффективность приема ИПП на протяжении 26–52 нед относительно поддержания ремиссии зажившего рефлюкс-эзофагита, показал, что частота рецидивов на фоне ежедневного приема половинных доз ИПП составила 36,1 % по сравнению с 75,4 % в группе плацебо [7]. Для пациентов, получавших поддерживающие дозы ИПП, относительный риск (ОР) возникновения рецидива составил 0,46 (95 % ДИ 0,38–0,57), а количество больных, нуждающихся в лечении, — 2,4 (95 % ДИ 2,1–2,9). Данные 9 РКИ показали, что при ежедневном приеме стандартных доз ИПП частота рецидивов была еще меньше — 21,7 % против 78,8 % в группе плацебо с относительным риском рецидива 0,26 (95 % ДИ 0,19–0,36) и количес-

твом больных, нуждающихся в лечении, — 1,7 (95 % ДИ 1,6–1,8).

У пациентов с НЭРБ при поддерживающей терапии ИПП частота рецидивов снижалась сходным образом. Однако для этого контингента больных эффективной оказалась терапия «по требованию» (ежедневный прием ИПП до исчезновения симптомов) [33]. Обзор 17 исследований показал, что применение ИПП «по требованию» эффективно при НЭРБ и неисследованной ГЭРБ, но не при эрозивных эзофагитах. В связи с этим Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует противорецидивную терапию ИПП «по требованию» у пациентов с ГЭРБ без эзофагита, в то время как для пациентов с зажившими эрозивными эзофагитами такая терапия не рекомендована [7]. При исследовании 470 пациентов с зажившим эрозивным эзофагитом частота рецидивов при противорецидивной терапии ИПП «по требованию» в течение 6 мес составила 42 %, тогда как при ежедневном приеме ИПП — всего 19 % ($p < 0,0001$).

Одним из наиболее эффективных ИПП, применяющимся для поддержания ремиссии ГЭРБ, также является «Нексиум» (эзомепразол). В двух двойных слепых РКИ было показано превосходство эзомепразола в дозе 40 мг, 20 мг и 10 мг по сравнению с плацебо при поддерживающей терапии эрозивной ГЭРБ [20, 48]. В первом исследовании через 6 мес значительно больше пациентов ($p < 0,001$) оставались без симптомов при приеме эзомепразола в дозе 40 мг (87,9 %), 20 мг (78,7 %) или 10 мг (54,2 %) по сравнению с плацебо (29,1 %). В другом плацебоконтролируемом исследовании у 318 пациентов через 6 мес ремиссия поддерживалась у 93,6 % пациентов, принимавших эзомепразол в дозе 40 мг, у 93,2 % — в дозе 20 мг, у 57,1 % — в дозе 10 мг ($p < 0,001$) и у 29,1 % пациентов, принимавших плацебо.

В двух других РКИ эзомепразол сравнивали с другими ИПП в качестве поддерживающей терапии у пациентов после заживления эрозивной ГЭРБ. Оба исследования включали пациентов, у которых эндоскопически было подтверждено заживление эрозивного эзофагита при начальной и последующей эндоскопии через 3 и 6 мес. Было показано, что эффективность эзомепразола в дозе 20 мг в поддержании эндоскопической ремиссии в течение 6 мес превышала эффективность лансопризола в дозе 15 мг и пантопризола в дозе 20 мг (соответственно 84 %, 76 % и 76,6 %, $p < 0,0002$) [6, 27, 30, 49].

Еще в двух двойных слепых РКИ оценивали отдаленные результаты 6-месячного лечения «Нексиумом» (эзомепразолом) «по требованию» у больных НЭРБ [47, 48]. В одном из них

342 пацієнта с НЭРБ получали эзомепразол в дозе 20 мг или плацебо «по требованию» в течение 6 мес. Количество пациентов, которые принимали плацебо, оказалось значительно более высоким по сравнению с лицами, принимавшими эзомепразол (51 % против 14 %, $p < 0,0001$). Во втором исследовании 721 пациент был рандомизирован на группы больных, получавших «по требованию» в течение 6 мес либо эзомепразол в дозах 20 мг и 40 мг, либо плацебо. За это время 42 % пациентов, принимавших плацебо, прекратили лечение из-за появления рецидивов и нежелания лечиться далее, по сравнению с 8 % и 11 % пациентов, принимавших эзомепразол в дозе 40 и 20 мг соответственно. Авторы пришли к выводу, что у больных НЭРБ эффективность эзомепразола в дозе 20 мг при приеме «по требованию» превосходит эффективность плацебо, а более высокая доза эзомепразола (40 мг) не дает достоверно лучшего результата.

Вопросы диагностики и лечения пациентов с ПБ являются дискуссионными. В настоящее время применяются следующие стратегии лечения и ведения больных с ПБ: длительная антисекреторная терапия с помощью ИПП, эндоскопическое наблюдение с биопсией (частота зависит от наличия и степени дисплазии), различные техники абляции при дисплазии высокой степени (мультиполярная электрокоагуляция измененной слизистой оболочки, лазерная деструкция и коагуляция аргоновой плазмой, радиочастотная терапия, фотодинамическая терапия, эндоскопическая резекция или диссекция слизистой оболочки) в комбинации с высокими дозами антисекреторных средств, резекция пищевода [41, 42, 50]. Несмотря на то, что отдельные энтузиасты с целью профилактики рака при ПБ все еще рекомендуют антирефлюксное хирургическое лечение, последние исследования не подтвердили его эффективность, так как фундопликация не предотвращает ни появления ПБ, ни его прогрессии в АП [17, 37]. Также нет доказательств, что эта процедура дешевле или рентабельнее, чем длительная поддерживающая антисекреторная терапия, в особенности, если принять во внимание неудачные операции или послеоперационные осложнения. В лучшем случае, фундопликация обеспечивает такое же облегчение, как и медикаментозное лечение, плюс риск послеоперационной морбидности и смертности.

Лучшей стратегией для большинства пациентов с ПБ в качестве начальной, профилактической и длительной терапии в настоящее время также считают длительное применение ИПП, которое является альтернативой хирургическому и эндоскопическому лечению [4, 38, 45].

ИПП эффективны и безопасны как для минимизации симптомов и заживления эзофагита, так и для профилактики эволюции пренеопластической метаплазии в дисплазию и АП. Существующее мнение о том, что ИПП могут уменьшать риск рака, основано на наблюдении, что частичная регрессия метапластической слизистой оболочки может быть индуцирована путем подавления кислотного (желчного) рефлюкса с помощью ИПП. Переходит ли этот эффект в последующее уменьшение неопластических изменений, на сегодняшний день неясно. Промежуточные данные у пациентов с ПБ, у которых интраэзофагеальный pH был нормализован с помощью ИПП, свидетельствуют об уменьшении клеточной пролиферации и повышении дифференциации. Наоборот, неполное подавление кислоты, при котором сохранялся риск закисления пищевода, приводило к изменениям эпителия, увеличению количества низкодифференцированных клеток с высоким пролиферативным потенциалом [24]. Кроме того, было показано, что кислота, попадающая в пищевод, активирует митоген-активированную протеинкиназу и обуславливает увеличение пролиферации и уменьшение апоптоза, а биоптаты слизистой оболочки ПБ, культивируемые в специальной среде, проявляют гиперпролиферацию при воздействии на них кислоты в течение одного часа [38].

То, что у пациентов с ПБ без наличия дисплазии длительное применение ИПП способно снижать вероятность ее развития, продемонстрировано в эпидемиологических исследованиях. Так, ретроспективный анализ когорты из 236 ветеранов показал, что кумулятивная частота развития дисплазии в течение 10 лет после постановки диагноза ПБ среди пациентов, длительно получавших ИПП, достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших антисекреторные препараты (соответственно 21 и 58 %, $p < 0,00001$) [12].

Как показали результаты исследования ProGERD, для любой степени эзофагита уровень заживления для пациентов с сопутствующим ПБ в среднем на 10–30 %, а для больных с эзофагитом степени D — на 53 % ниже, чем для пациентов без него. Поэтому для длительного лечения ПБ необходимо использовать эффективные дозы ИПП, позволяющие полностью контролировать необходимый интрагастральный и интраэзофагеальный pH [37, 38]. Агрессивная антисекреторная терапия с помощью ИПП, резко снижая продукцию кислоты и устраняя ее патологическое воздействие на слизистую оболочку пищевода, способна нивелировать указанные патологические изменения и должна стать рутинной частью лечения этого состояния. Поскольку в таких случаях

антисекреторное лечение необходимо проводить очень длительно, на протяжении многих месяцев или лет, желательнее использовать ИПП, которые наряду с высокой антисекреторной активностью хорошо переносятся, обладают минимальным количеством побочных эффектов и не дают перекрестных реакций взаимодействия с другими совместно принимаемыми средствами. Именно к таким ИПП относится «Нексиум» (эзомепразол).

Согласно международным рекомендациям, тактика ведения больных с ПБ должна быть следующей [15, 42, 50]: после хромоэндоскопии, биопсии и верификации кишечной метаплазии пациентам с ПБ назначают длительную терапию с помощью эффективного и безопасного ИПП. В качестве препарата выбора в таких случаях можно рекомендовать длительный прием «Нексиума» (эзомепразола) в стандартной дозе 40 мг. Для пациентов, у которых биопсия не выявила дисплазии, проведение обзорной эндоскопии рекомендуется с интервалом в 3 года. Если дисплазия обнаружена, то она должна быть подтверждена другим патогистологом-экспертом. Для пациентов с верифицированной дисплазией низкой степени после забора и исследования множественных биоптатов рекомендуется ежегодная обзорная эндоскопия. Для пациентов с обнаруженной дисплазией высокой степени должна быть выполнена еще одна эндоскопия с множественной биопсией (в особенности из измененных участков слизистой оболочки) для поиска инвазивного рака, а гистологические препараты должны быть параллельно изучены и интерпретированы еще одним экспертом-патологом. Если выявлена фокальная дисплазия высокой степени, то состояние контролируется эндоскопией, выполняемой с 3-месячным интерва-

лом. Если верифицирована мультифокальная дисплазия высокой степени, то рекомендуются специальные методы эндоскопической абляции — эндоскопическая резекция или диссекция слизистой оболочки, радиочастотная терапия, фотодинамическая терапия, термальная или лазерная деструкция или радикальное хирургическое вмешательство [2, 15, 44, 45, 50].

Таким образом, у части больных (не менее 25 %) ГЭРБ при естественном течении склонна к прогрессированию, а длительный анамнез ГЭРБ напрямую коррелирует с риском развития АП. Длительное применение ИПП способно модифицировать естественное течение ГЭРБ и предупредить ее прогрессирование. Как видно из приведенных выше данных, применение «Нексиума» (эзомепразола) у пациентов с ГЭРБ в дозе 40 мг в течение 4 и 8 нед обеспечивает более высокий уровень заживления эрозий и более длительную ремиссию по сравнению с другими ИПП, применяемыми в стандартных дозировках. Эзомепразол в дозе 20 мг также является более эффективным в поддержании ремиссии у пациентов с эрозивной ГЭРБ по сравнению с другими ИПП, применяемыми в поддерживающих дозировках.

Поскольку при ГЭРБ клиническая эффективность и заживление эрозивных изменений напрямую зависят от степени и продолжительности кислотосупрессии и длительности лечения, то у пациентов с ГЭРБ с самого начала лечения данной патологии следует применять наиболее эффективные лекарственные средства, такие как «Нексиум» (эзомепразол). Только такой подход будет способствовать снижению количества рецидивов ГЭРБ, препятствовать ее прогрессированию в осложненные формы, ПБ и АП, а также улучшению качества жизни больных.

Список литературы

1. Armstrong D., Talley N.J., Lauritsen K. et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 20.— P. 413—421.
2. Barr H., Stone N., Rembacken B. Endoscopic therapy for Barrett's oesophagus // *Gut.*— 2005.— Vol. 54.— P. 875—884.
3. Castell D.O., Kahrilas P.J., Richter J.E. et al. Esomeprazole 40 mg compared with lansoprazole 30 mg in the treatment of erosive esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 97.— P. 575—583.
4. Cooper B. How should maintenance treatment be conducted? // *Barret's esophagus.*— 2003.— Vol. 2.— P. 486—490.
5. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.*— 2005.— Vol. 54.— P. 710—717.
6. Devault K.R., Johanson J.F., Johnson D.A. et al. Maintenance of healed erosive esophagitis: a randomized six-month comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 4.— P. 852—859.
7. Donnellan C., Sharma N., Preston C. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2005.— CD003245.
8. Edwards S.J., Lind T., Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol. 15.— P. 1729—1736.
9. Edwards S.J., Lind T., Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis — a comparison of esomeprazole with other PPIs // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006.— Vol. 24.— P. 743—750.
10. Edwards S.J., Lundell L., Lind T. et al. Systematic review: PPIs in the healing of severe erosive oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2009.— Vol. 30.— P. 547—556.
11. El-Serag H.B., Kvapil P., Hacken-Bitar J. et al. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100.— P. 2151—2156.
12. El-Serag H.B., Aguirre T.V., Davis S. et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 99.— P. 1877—1883.
13. El-Serag H. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 5.— P. 17—26.

14. Fennerty M.B., Johanson J.F., Hwang C. et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 21.— P. 455—463.
15. Fernando H.C., Murthy S.C., Hofstetter W. et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: guidelines for the management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia // *Ann. Thorac. Surg.*— 2009.— Vol. 87.— P. 1993—2002.
16. Frazzoni M., Manno M., De Micheli E. et al. Intra-oesophageal acid suppression in complicated gastro-oesophageal reflux disease: esomeprazole versus lansoprazole // *Dig. Liver. Dis.*— 2006.— Vol. 38.— P. 85—90.
17. Gayet B. Can antireflux surgery be considered as potentially reducing the risk of malignancy? // *Barret's esophagus.*— 2003.— Vol. 2.— P. 565—569.
18. Gillissen A., Beil W., Modlin I.M. et al. 40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 38.— P. 332—340.
19. Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B. et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 4.— P. 1452—1458.
20. Johnson D.A., Benjamin S.B., Vakil N.B. et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96.— P. 27—34.
21. Johnson D.A., Stacy T., Ryan M. et al. A comparison of esomeprazole and lansoprazole for control of intragastric pH in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 22.— P. 129—134.
22. Kahrilas P.J., Falk G.W., Johnson D.A. et al. The Esomeprazole Study Investigators Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 1249—1258.
23. Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 135.— P. 1383—1391.
24. Klinkenberg-Knol E. Can dysplastic mucosa develop under treatment? // *Barret's esophagus.*— 2003.— Vol. 2.— P. 485—486.
25. Klok R.M., Postma M.J., van Hout B.A. et al. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17.— P. 1237—1245.
26. Kulig M., Leodolter A., Vieth M. et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease — an analysis based on the ProGERD initiative // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 18.— P. 767—776.
27. Labenz J., Armstrong D., Lauritsen K. et al. Esomeprazole 20 mg vs pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 22.— P. 803—811.
28. Labenz J., Armstrong D., Lauritsen K. et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005b.— Vol. 21.— P. 739—746.
29. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 825—831.
30. Lauritsen K., Deviere J., Bigard M.A. et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17.— P. 333—341.
31. Miehlik S., Madisch A., Kirsch C. et al. Intra-gastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily — a randomized, two-way crossover study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 21.— P. 963—967.
32. Miner P. Jr., Katz P.O., Chen Y. et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 98.— P. 2616—2620.
33. Pace F., Tonini M., Pallotta S. et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand' // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007.— Vol. 26.— P. 195—204.
34. Richter J.E., Kahrilas P.J., Johanson J. et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96.— P. 656—665.
35. Rohss K. et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2004.— Vol. 60.— P. 531—539.
36. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study // *Gastroenterology.*— 2005.— Vol. 129.— P. 1825—1831.
37. Sampliner R.E. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 97.— P. 1888—1895.
38. Scarpignato C., Pelosini I., Molina E. Acid suppression in Barrett's esophagus: why and how? // *Barret's esophagus.*— 2003.— Vol. 2.— P. 437—456.
39. Schmitt C., Lightdale C.J., Hwang C. et al. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole 40 mg, and omeprazole 20 mg, for the treatment of erosive esophagitis // *Dig. Dis. Sci.*— 2006.— Vol. 51.— P. 844—850.
40. Shaheen N.J., Ransohoff D.F. Gastroesophageal reflux, Barrett's esophagus and esophageal cancer // *JAMA.*— 2002.— Vol. 287.— P. 1972—1981.
41. Shaheen N.J., Sharma P., Overholt B.F. et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 360.— P. 2277—2288.
42. Sharma P., McQuaid K., Dent J. et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop.
43. Sharma P., Dent J., Armstrong D. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria // *Gastroenterology.*— 2006.— Vol. 131.— P. 1392—1399.
44. Shepherd N. Dysplasia in Barret's oesophagus // *Acta Endoscopica.*— 2000.— Vol. 30.— P. 123—132.
45. Shnell T., Sontag S., Chejfec G. Long-term non-surgical management of Barret's esophagus with high-grade dysplasia // *Gastroenterology.*— 2001.— Vol. 120.— P. 1607—1619.
46. Stedman C.A.M., Barclay M.L. Review article: comparison of pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 963—978.
47. Talley N.J., Lauritsen K., Tunturi-Hihnal H. et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of on-demand therapy for 6 months // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol. 15.— P. 347—354.
48. Talley N.J., Venables T.L., Green J.R. et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2002.— Vol. 14.— P. 857—863.
49. Tsai H.H., Chapman R., Shepherd A. et al. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 20.— P. 657—665.
50. Wang K.K., Sampliner R.E. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 103.— P. 788—797.
51. Wei J., Shaheen N. The changing epidemiology of esophageal adenocarcinoma // *Semin. Gastrointest. Dis.*— 2003.— Vol. 14.— P. 112—127.
52. Wilder-Smith C.H., Rohss K., Nilsson-Pieschl C. et al. Esomeprazole 40 mg provides improved intragastric acid control as compared with lansoprazole 30 mg and rabeprazole 20 mg in healthy volunteers // *Digestion.*— 2003.— Vol. 68.— P. 184—188.
53. Zheng R.N. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 15 (8).— P. 990—995.

С.М. Ткач

Природний перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і роль езомепразолу в запобіганні її прогресуванню

В огляді наведено сучасні погляди на спектр та природний перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. З позицій доказової медицини показано ефективність інгібіторів протонної помпи в лікуванні та запобіганні прогресуванню гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Зроблено висновок, що оптимальним інгібітором протонної помпи, який має переваги над іншими препаратами, є езомепразол.

S.M. Tkach

The natural gastroesophageal reflux disease course and the role of esomeprazole in prevention of its progression

The article presents the modern view on spectrum and natural course of gastroesophageal reflux disease. The efficacy of proton pump inhibitors in the treatment and prevention of gastroesophageal reflux disease progression have been shown from the point of view of evidence-based medicine. It has been concluded, that esomeprazole is the an optimal drug, having advantages over other PPIs.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 28 березня 2011 р.