

**В.В. Чернявский**Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Ведение больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: лечение, основанное на доказательствах

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, кислотоснижающая терапия, ингибиторы протонной помпы.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний пищеварительной системы и имеет ярко выраженную тенденцию к увеличению роста заболеваемости. Изжога и другие симптомы ГЭРБ приводят к выраженному нарушению качества жизни пациентов, а возможные осложнения, в частности, развитие аденокарциномы пищевода после кишечной метаплазии его слизистой оболочки (пищевод Барретта) являются факторами, которые позволили назвать ГЭРБ «болезнью XXI века» в гастроэнтерологии [1, 17]. В мире распространенность изжоги и/или регургитации составляет от 10 до 48 %. Так, 61 млн человек в США испытывают изжогу 1 раз в месяц, а 18 млн человек — более 2 раз в неделю [4, 11, 17]. Последние исследования связи между раком пищевода и ГЭРБ показали, что появление изжоги и/или регургитации у пациентов чаще одного раза в неделю ассоциировано с почти 8-кратным увеличением риска аденокарциномы пищевода. А персистенция симптоматики в течение более 20 лет повышает риск рака пищевода в 43,5 раза [4].

За последнее десятилетие в Украине благодаря большому количеству публикаций и проведению конференций и «круглых столов» с практикующими гастроэнтерологами значительно повысился уровень знаний о причинах и механизмах развития ГЭРБ, ее осложнениях, а также о тактике диагностики и лечения пациентов. Однако для врачей, имеющих свое мнение относительно этого заболевания и свой опыт ведения подобных

больных, чрезвычайно важным является правильная трактовка собственного опыта в соответствии с данными доказательной медицины.

Типичное проявление ГЭРБ — рефлюкс-эзофагит — это результат чрезмерного воздействия кислотно-пептического фактора и ослабления защитных факторов слизистой оболочки пищевода, в особенности — пищевода клиренса. Вероятность развития симптомов рефлюкса или эпитиального дефекта пищевода зависит от количества эпизодов патологического рефлюкса и от суммарного времени снижения рН в просвете пищевода ниже 4,0. Логично предположить, что метод терапии следует выбирать в зависимости от выраженности болезни. Так, ГЭРБ с умеренно выраженными симптомами может, как правило, лечиться эмпирическим путем. Обычно достаточно модификации образа жизни и питания наряду с назначением антацидных средств и безрецептурных H_2 -гистаминоблокаторов. В этом случае большинство пациентов до врача «не доходит», ограничившись обращением к фармацевту и телевизионной рекламе [5]. В Генвальских рекомендациях 1999 года по лечению ГЭРБ отмечено, что большинство пациентов применяют безрецептурные препараты вместе с коррекцией диеты еще до визита к врачу, причем эффект от этих мероприятий недостаточен, что является поводом для обращения за медицинской помощью [8]. Место антацидов и альгинатов в современной клинической практике определяется тем, что это безрецептурные быстродействующие препараты для купирования симптомов,

вызванных повреждающим действием кислоты, в настоящее время эти препараты являются наиболее приемлемым вариантом лечения в том случае, когда назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) противопоказано (беременность, идиосинкразия, аллергические реакции) [11].

Пациенты с изнурительными симптомами ГЭРБ требуют кислотоподавляющей терапии. В арсенале врача для этой цели есть H_2 -гистаминоблокаторы и ИПП. Более 10 лет назад достоверно доказано превосходство ИПП над H_2 -блокаторами как в скорости купирования симптомов, так и в конечном клиническом результате, переносимости лечения и профиле межлекарственных взаимодействий [9, 12, 14, 15, 18]. В практических рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) 2009 года отмечено, что «ИПП более эффективны, чем блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, которые являются более эффективными, чем плацебо (уровень доказательств А)». Применение ИПП (или блокаторов H_2 -рецепторов гистамина) в дозах, превышающих стандартные, не способствует повышению эффективности лечения [11].

Существуют нюансы антисекреторной терапии, которые подтверждены с точки зрения доказательной медицины. Во-первых, стандартным является применение ИПП один раз в сутки. Оптимальным является прием ИПП за 0,5–1,0 ч до еды. К тому времени, когда прием пищи активирует протонные помпы, препарат уже будет находиться в плазме крови. Такой режим приема обеспечивает максимальный антисекреторный эффект и уменьшает вероятность взаимодействия препарата с пищей [14]. Во-вторых, пациентам с умеренно выраженными симптомами в случае неэрозивной рефлюксной болезни (симптоматический пищеводный синдром без эзофагита) может быть рекомендован короткий курс или терапия «по требованию» антисекреторными препаратами, то есть в случае, когда контроль симптомов достаточен, нет необходимости в курсовом лечении. Для короткого курса лечения ИПП более эффективны, чем блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, которые более эффективны, чем плацебо (уровень доказательств В) [11]. Согласно Генвальским рекомендациям, пациентам с изжогой без тревожных симптомов эмпирическое лечение может быть назначено сразу, без предшествующей эндоскопии. Используют один из препаратов группы ИПП, который назначают 1 раз в сутки. Данный подход разработан с целью более рационального использования эндоскопии «по показаниям». В связи с этим актуальным является вопрос: до каких пор можно проводить эмпирическую терапию для пациентов с подозрением на ти-

пичную эзофагеальную ГЭРБ, прежде чем выполнить эзофагогастродуоденоскопию? Естественно, решение о ее проведении врач должен принимать индивидуально в каждом случае, на наш взгляд, во всех случаях, когда это возможно и нет противопоказаний. Однако, если руководствоваться последними рекомендациями по ведению пациентов с ГЭРБ, то пациентам с пищеводным синдромом ГЭРБ без адекватного ответа на терапию ИПП один раз в сутки рекомендуется прием ИПП дважды в сутки (уровень доказательств В); лечение пациентов, у которых сохранилась изжога, несмотря на терапию ИПП дважды в сутки, должно быть оценено как неуспешное. Это является пределом эмпирической терапии, дальнейшее повышение дозы считается нецелесообразным, пациента следует дообследовать (рис. 1) [11].

В настоящее время исследуется большое количество новых препаратов, способных усовершенствовать лечение кислотозависимых заболеваний. Некоторые из них (калий-конкурентные блокаторы кислоты и антагонисты рецепторов гастринина) проходят клинические испытания, в то время как некоторые другие (антигастриновая вакцина, лиганды H_3 -рецепторов и антагонисты рецепторов к гастрин-релизинг пептиду) находятся на доклинической фазе и требуют проведения большого количества исследований. Особо привлекательным представлялся быстрый эффект калий-конкурентных блокаторов — полная блокада секреции уже при использовании первой дозы. Однако вторая фаза испытаний одного из представителей этого класса — линапразана (AZD0865) не показала преимуществ перед ИПП. Кроме того, быстрое развитие толерантности к этим препаратам, скорее всего, обусловит использование их как вспомогательных средств при назначении ИПП для предотвращения гипергастринемии [14].

Таким образом, необходимыми и достаточными препаратами для кислотоснижающей терапии в настоящее время являются ИПП.

Из большого количества представленных на фармацевтическом рынке препаратов этой группы практическому врачу приходится выбирать препарат, который будет назначен пациенту с конкретной целью — подавить секрецию кислоты, что является классовым эффектом ИПП. Какому же препарату из группы ИПП следует отдать предпочтение? Или они все одинаковы? Большинство врачей, особенно с большим опытом лечения кислотозависимых заболеваний, имеют свои предпочтения в этом отношении. И они абсолютно правы с точки зрения доказательной медицины: данные многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований говорят о том, что

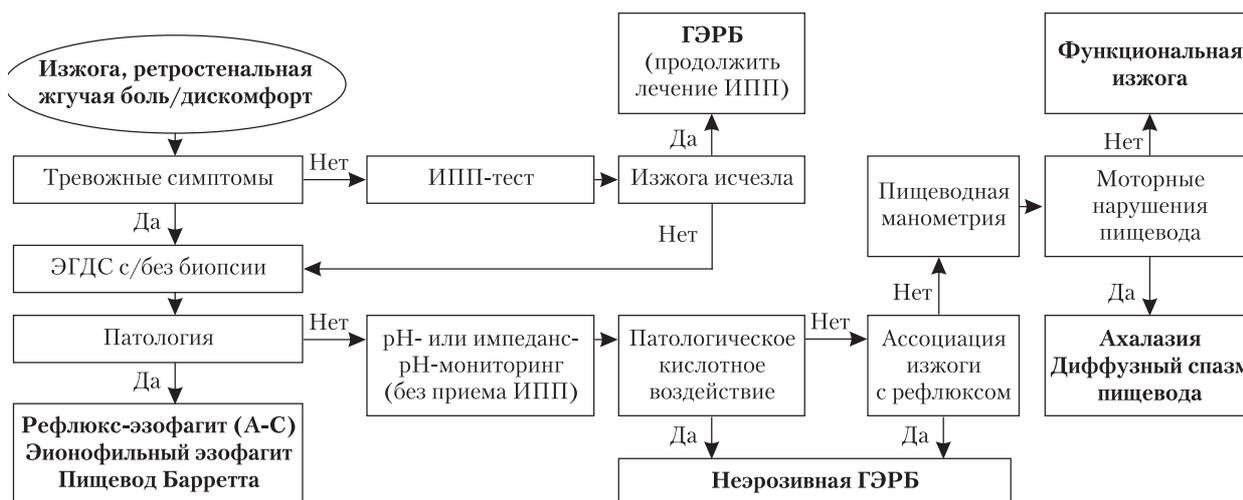


Рис. 1. Алгоритм ведения больного с рецидивирующей изжогой

все имеющиеся ИПП при кислотозависимых заболеваниях в сопоставимых дозах одинаково эффективно приводят к заживлению дефекта слизистой оболочки пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки к концу курса лечения [7, 13, 16]. Конечно, между препаратами этой группы имеются отличия, обусловленные действующим веществом, формой выпуска препарата, фармакогенетическими факторами. Выбор практическим врачом того или иного ИПП должен основываться на клинической важности отличий между препаратами. Ссылаясь на опыт США, следует отметить, что рекомендации Национального института клинического превосходства США не отмечают различий между ИПП, кроме цены и преимущественных показаний. Ни один из консенсусов, ни одна из практических рекомендаций по диагностике и лечению ГЭРБ не отдают предпочтения какому-то конкретному препарату из группы ИПП [3, 10, 14]. В свете сказанного выше хотелось бы обратить внимание практикующих врачей на то, что высказывания типа «в мире омепразолом уже никто не лечит», которые мы иногда слышим, являются ошибочными.

В Украине, как и во многих других странах, существует другая проблема: многие практикующие гастроэнтерологи имеют негативный опыт использования дешевых генериков ИПП, когда реальный эффект препарата хуже ожидаемого. Нами проведен ряд исследований, результаты которых показали более слабый непосредственный антисекреторный и итоговый клинический эффект генериков без доказанной биоэквивалентности оригинальному препарату [2]. Кроме того, было показано, что, несмотря на более низкую розничную цену некоторых генериков, курс лечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями с их помощью обходится пациенту

дороже, чем при использовании оригинального препарата [2]. До тех пор, пока лекарства в нашей стране пациент будет вынужден покупать сам, актуальным будет вопрос стоимости лечения. Уровень жизни наших граждан таков, что лечение оригинальными лекарствами для большинства из них является недоступным. В связи с вышесказанным врач должен выбрать для таких пациентов с ГЭРБ препарат, являющийся «золотой серединой» с позиции соотношения цены и качества. Мы, как и каждый практический врач в Украине, имеем опыт работы с большинством ИПП, представленных на рынке. Если в отношении оригинальных препаратов нареканий не имеется, то в отношении генериков сформировались определенные предпочтения, которые объединяет одно: доказанная биоэквивалентность. Желательно, чтобы доказана она была в одной из развитых стран Европейского Союза.

Мы имеем негативный опыт использования генериков омепразола (рис. 2), в связи с чем долгое время старались избегать его повседневного назначения в клинике. Однако с появлением качественных и проверенных препаратов европейского производства, в частности, препарата «Лосепразол®» (Чехия), частота назначения омепразола в нашей повседневной практике пациентам с изжогой и другими симптомами ГЭРБ значительно возросла. А его кислотоингибирующий эффект является ожидаемым и достаточным (рис. 3), что подтверждается высоким клиническим эффектом: по нашим данным, заживление дефектов слизистой оболочки при рефлюкс-эзофагите степени А в течение месяца наблюдается у 93 % пациентов, а при рефлюкс-эзофагите степени В — у 87 % (n = 60).

Каждый врач может иметь свои предпочтения. Медицинскому представителю фирмы-дист-

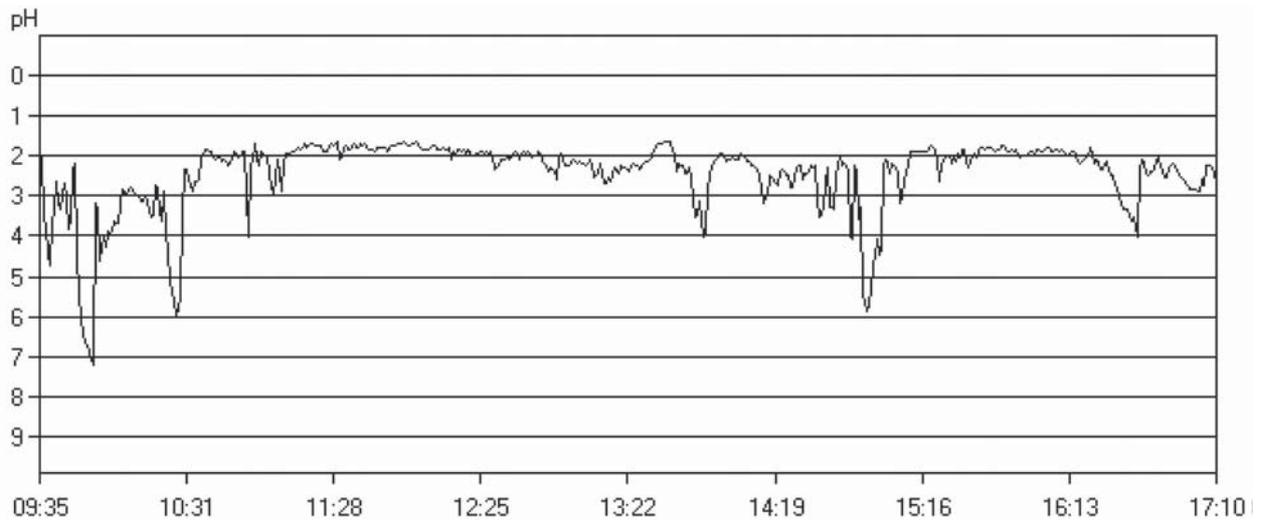


Рис. 2. Пример неэффективного действия омепразола: рН-мониторинг на 5-е сутки лечения

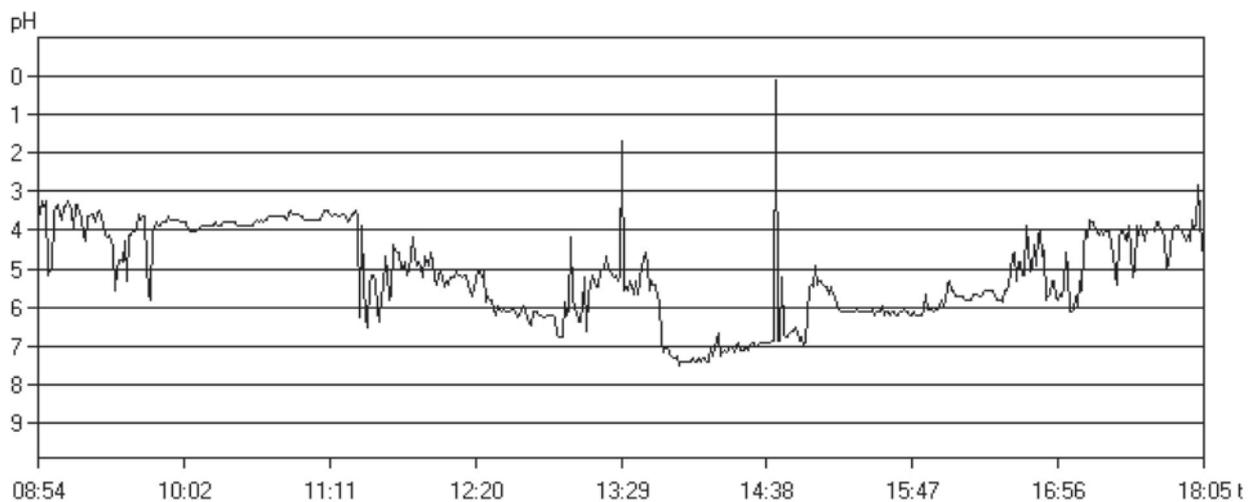


Рис. 3. Эффект препарата «Лосепразол®» на внутрижелудочный показатель рН (5-е сутки лечения): кислотоингибирующий эффект достаточен

рибьютора лекарства следует задать вопрос относительно доказанности биоэквивалентности и желательно попросить предоставить документы, подтверждающие это (если таковых не имеется, то представитель больше не придет).

Лучшим видом лечения было и будет этиотропное. Этот факт определяет следующий вопрос, который должен возникнуть у практикующего гастроэнтеролога: каковы причины ГЭРБ у данного конкретного пациента? В настоящее время большинство рекомендаций касаются патогенетической терапии ГЭРБ (антисекреторные препараты). Это во многом связано с тем, что конкретный пациент имеет свой набор факторов, которые в итоге привели к развитию у него ГЭРБ. И установить их достаточно сложно. А повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода является основным итоговым механизмом возникновения симптомов и

повреждения пищевода. В любом случае все причины ГЭРБ можно разделить на три группы:

- 1) увеличение частоты спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (НПС) более 50 в сутки;
- 2) снижение тонуса (менее 10 мм рт. ст.) или несостоятельность (менее 4 мм рт. ст.) НПС;
- 3) анатомические нарушения пищеводно-желудочного перехода (скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы).

ГЭРБ — классический пример кислотозависимого заболевания, однако ее связь с желудочной гиперсекрецией, доказанная на популяционном уровне, нивелируется на индивидуальном, то есть значение кислотности желудочного сока само по себе не позволяет прогнозировать ГЭРБ у отдельного пациента. Изжога, вопреки распространенному мнению, не является индикатором желудочной гиперсекреции. Отдельно хотелось

бы остановиться на первой из групп причин ГЭРБ. Факторов, влияющих на частоту спонтанных (не индуцированных глотанием) релаксаций НПС достаточно много. Это и употребление в пищу острой, пряной, жирной пищи, алкоголя, кофе, бананов, избыточная масса тела и ожирение, переедание, нервно-психологические факторы. Поэтому ключевым моментом, который позволил бы добиться наиболее стабильного результата в лечении пациента с ГЭРБ, на наш взгляд, помимо курса медикаментозного лечения, является модификация образа жизни и питания.

Как известно, изменения образа жизни, рекомендуемые для пациентов с ГЭРБ, объединяют в 3 категории:

1) избегание употребления пищи, которая может вызвать рефлюкс (кофе, алкоголь, шоколад, жирная пища);

2) избегание употребления кислых продуктов, которые могут вызвать изжогу (цитрусовые, газированные напитки, пряные продукты);

3) поведение, которое может снизить поражение пищевода кислотой (снижение массы тела, отказ от курения, поднятие головного конца кровати, избегание приемов пищи меньше чем за 2–3 ч до сна).

Проблема состоит в том, что имеется слишком много рекомендаций и каждая из них узко применима. Например, если у пациента нет изжоги в ответ на употребление кофе, то этот продукт можно ему не запрещать. А если пациент испытывает изжогу, например, от употребления карамельных конфет, то их ему следует избегать. Что говорит об этом доказательная медицина? Во-первых, согласно рекомендациям АГА, похудение необходимо рекомендовать для пациентов с лишним весом или ожирением и синдромами ГЭРБ. Во-вторых, поднятие головного конца кровати необходимо для пациентов, которых беспокоит изжога или регургитация в лежачем положении (уровень доказательств В). Другие же модификации образа жизни, включая избегание поздних приемов пищи, употребление специфической пищи или специфической деятельности должны быть подобраны индивидуально для каждого пациента с ГЭРБ [11].

Если непосредственной причиной рефлюкса является дисфункция НПС, то воздействие на его тонус с помощью прокинетиков должно быть основной мишенью для лечения. Но так ли это? Рекомендации АГА 2009 г. четко указывают: метоклопрамид в качестве монотерапии или дополнительной терапии у пациентов с пищеводными синдромами ГЭРБ или с подозрением на экстрапищеводные синдромы неэффективен. На сегодняшний день уровень доказательств эффективности прокинетиков при

ГЭРБ — D, то есть доказана их неэффективность [11]. Еще в 2002 г. они были названы «препаратами, не оправдавшими надежд» [6].

Одним из факторов появления ГЭРБ может быть замедленная моторно-эвакуаторная функция желудка [1]. На основании обследования 72 пациентов с ГЭРБ с помощью ¹³C-октаноевого дыхательного теста нами было установлено, что замедление моторно-эвакуаторной функции желудка разной степени наблюдалось у 40 пациентов (55,6 % ± 5,9 %). Это дает нам основания полагать, что части пациентов лечение прокинетиками может быть рекомендовано, наряду с модификацией образа жизни, на начальном этапе лечения в качестве патогенетического средства. Исследования в этом направлении продолжаются, в частности, проводится сравнение изменения моторно-эвакуаторной функции желудка у пациентов, получавших итоприда гидрохлорид, домперидон в дополнение к ИПП, и в группе, не получавшей прокинетиков.

Несмотря на то, что общепринятым является тот факт, что большинство пациентов с ГЭРБ должны лечиться терапевтически, традиционным является вопрос относительно альтернативного метода лечения ГЭРБ, которым является антирефлюксная хирургия. На сегодняшний день доказано, что антирефлюксная операция и терапия ИПП имеют приблизительно одинаковую эффективность у пациентов с эзофагеальным синдромом ГЭРБ, терапия ИПП рекомендуется как начальное лечение из-за большей безопасности (уровень доказательств А). Антирефлюксную операцию необходимо рекомендовать в качестве альтернативного лечения в том случае, если пациент с эзофагеальным синдромом ГЭРБ отвечает на кислотоснижающее лечение, но не переносит его (уровень доказательств А) [11]. Из этого можно сделать важное заключение: не следует, как ошибочно практикуется, отправлять больного с симптомами ГЭРБ к хирургу, если не помогают ИПП.

Выводы

Наиболее приемлемыми и в большинстве случаев единственными препаратами, которых достаточно для лечения ГЭРБ, являются ИПП.

Назначение прокинетиков при ГЭРБ должно проводиться на основании подтверждения замедленной моторно-эвакуаторной функции желудка с помощью ¹³C-октаноевого дыхательного теста.

«Лосепразол®» является одним из оптимальных препаратов для лечения ГЭРБ в рутинной практике с точки зрения соотношения цена/качество.

Фундопликация является альтернативным методом лечением ГЭРБ в случае непереносимости ИПП.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.— К: СП ЗАО «Интерфарма-Киев», 2000.— 175 с.
2. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Медико-экономическая эффективность различных схем лечения Нр-позитивных дуоденальных язв // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 3 (17).— С. 72—76.
3. Carlsson R., Dent J., Watts R. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 1998.— N 10.— P. 119.
4. Castell D.O. Overview of the clinical spectrum of gastroesophageal reflux disease // Pract. Gastroenterol.— 1999.— Vol. 23, N 10.— P. 43—62.
5. Crawley J.A., Schmitt C.M. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medications? Results of the patient unmet needs study // J. Clin. Outcomes Manag.— 2000.— N 7.— P. 29.
6. De Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2002.— N 14 (1).— P. 5—7.
7. Dean B.B., Gano A.D. Jr., Knight K. et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2004.— N 2.— P. 656.
8. Dent J., Brun J., Fendrick A.M. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — The Genval Workshop Report // Gut.— 1999.— Vol. 44 (suppl. 2).— P. S1—16.
9. Fandriks L., Lonroth H., Pettersson A., Vakil N. Can famotidine and omeprazole be combined on a once-daily basis? // Scand. J. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 42.— P. 689—694.
10. Guidance of the use of proton pump inhibitors in the treatment of dyspepsia: NICE, UK: Technology Appraisal Guidance 2000, N 7 (www.NICE.org.uk).
11. Hiltz S.W. et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterology.— 2008.— Vol. 135.— P. 1383—1391.
12. Katz P.O., Tutuian R. Histamine receptor antagonists, proton pump inhibitors and their combination in the treatment of GERD // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 15.— P. 371—384.
13. Marian S., McDonagh D. Drug class review on proton pump inhibitors final report // Oregon Evidence-based Practice Center, July 2006.— 96 p.
14. Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? // Rec. Adv. Gastrointest. Pharmacol. Ther.— 2006.— P. 11—59.
15. Talley N.J., Moore M.G., Sprogis A., Katelaris P. Randomised controlled trial of pantoprazole versus ranitidine for the treatment of uninvestigated heartburn in primary care // Med. J. Aust.— 2002.— Vol. 177 (8).— P. 423—427.
16. Thomson A.B.R. Are the orally administered PPI equivalent? A comparison of lansoprasole, omeprasole, pantoprasole, and rabeprasole // Curr. Gastroenterol. Rep.— 2000.— N 2.— P. 482—493.
17. Vakil N. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol.— 2006.— N 10.— P. 1900—1920.
18. Van Pinxteren B., Numans M.E., Bonis P.A., Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev.— 2001.— N 4.— CD002095.

В.В. Чернявський

Ведення хворих з гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою: лікування, засноване на доказах

В статті наведено дані про сучасні підходи до curaції пацієнтів з гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою. Представлено власні дані про зміни моторно-евакуаторної функції при ГЕРХ, дослідженої за допомогою ¹³C-октаноевого дихального тесту, що є підґрунтям для диференційованого призначення прокінетиків. Наведено власні дані про ефективність омепразолу в лікуванні рефлюкс-езофагіту.

V.V. Cherniavskiy

Management of patients with gastro-esophageal reflux disease: the evidence-based treatment

The article presents data on the current approaches to the management of GERD patients. The authors present their own data about the changes of the stomach motor and evacuation function in GERD, investigated with the ¹³C-octanoic breath test that serves as the basis for the differentiated administration of prokinetics. Own data on the omeprasole efficacy in the treatment of reflux-esophagitis have been presented.

Контактна інформація

Чернявський Володимир Володимирович, к. мед. н., доцент кафедри
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17
Тел. (44) 235-62-35

Стаття надійшла до редакції 10 травня 2011 р.