

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

Коррекция секреторной и моторно-эвакуаторной функции желудка как краеугольный камень предупреждения рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, ^{13}C -октановый дыхательный тест, лечение, пантопразол.

На сегодняшний день классификация, схемы и тактика ведения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) установлены. Основное внимание уделяется резистентной к лечению ГЭРБ, функциональной изжоге, генетическому прогнозированию ответа на ингибиторы протонной помпы (ИПП), скринингу аденокарциномы пищевода. Однако, исходя из последних данных, даже в типичных случаях пока нет возможности вылечить ГЭРБ раз и навсегда. Проблема остается актуальной для обсуждения еще и потому, что в отечественной клинической практике подчас встречается необоснованная полипрагмазия в отношении пациентов с ГЭРБ, нередко используется стратегия «step up», неверно трактуется стратегия «step down».

Одним из наиболее важных, на наш взгляд, практических аспектов является то, что течение ГЭРБ обычно сопровождается развитием рецидивов сразу после прекращения медикаментозной терапии, при этом почти у 80 % пациентов при рецидиве через 6–12 мес отмечается эзофагит [2]. Поэтому большинству пациентов с данным заболеванием необходимо проведение длительной лекарственной терапии. Результаты систематического обзора [2] исследований эффективности медикаментозной терапии для

предотвращения развития рецидивов эзофагита свидетельствуют о хороших результатах терапии ИПП. В указанном обзоре выявили 10 рандомизированных исследований, удовлетворяющих критериям включения в анализ, с участием 1538 пациентов с эзофагитом, у которых сравнивали эффективность терапии ИПП и блокаторами H_2 -рецепторов гистамина в течение 24–52 нед. Общее количество рецидивов составило 22 % в группе пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с 58 % в группе больных, принимавших H_2 -блокаторы. Сходные результаты получены при выборе в качестве конечной точки рецидива типичных для рефлюкса симптомов, а не рецидива эзофагита. В указанном обзоре также выявили 6 испытаний с участием 1156 пациентов, в которых сравнивали терапию ИПП в половинной дозе (по отношению к стандартной) с лечением H_2 -блокаторами. У 40 % пациентов в группе лечения ИПП отмечен рецидив эзофагита через 24–52 нед по сравнению с 66 % – в группе терапии H_2 -блокаторами. Таким образом, низкодозовая терапия ИПП эффективнее терапии H_2 -блокаторами, но не настолько эффективна, как терапия ИПП в стандартной дозе. В этих испытаниях участвовали пациенты с эзофагитом, а данных о длительном лечении

ИПП при эндоскопически негативной рефлюксной болезни недостаточно [2].

В клинической практике назначение ИПП для постоянного приема, да еще в стандартной дозе, не всегда воспринимается позитивно как врачами, так и пациентами, поэтому более распространенным вариантом поддерживающего лечения является прием ИПП «по требованию». В систематическом обзоре [10] изучали эффективность терапии прерывистыми курсами (например, по 2–4 нед) или «по требованию» (когда пациент принимает лекарственный препарат столько дней, сколько находит нужным) для устранения симптомов ГЭРБ. Данные невозможно было объединить из-за вариабельности конечной точки в различных испытаниях. В обзоре выявлено 5 исследований, в которых изучали терапию «по требованию» с применением H_2 -блокаторов. Во всех испытаниях была продемонстрирована более высокая эффективность такого лечения по сравнению с плацебо. Также были оценены результаты 5 испытаний терапии «по требованию» с применением ИПП, в которых установлено, что пациенты принимали лекарственный препарат в течение 33–50 % времени, при этом 70–93 % из них желали продолжить лечение. Во всех этих исследованиях также была продемонстрирована значительно более высокая эффективность ИПП по сравнению с плацебо. В другом исследовании высказано предположение о том, что результатами лечения несколько больше были удовлетворены пациенты с ГЭРБ, принимавшие ИПП непрерывно, чем те, кто принимал препараты по требованию, однако это различие было небольшим [5]. Отсутствуют исследования по сравнению эффективности ИПП и H_2 -блокаторов при такой терапии. Во всех плацебоконтролируемых исследованиях изучали пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ). В одном испытании сравнивали непрерывное лечение ИПП и терапию ими «по требованию» у пациентов с эзофагитом стадий А–D по Лос-Анджелесской классификации. Установлено, что частота рецидивов эзофагита была выше в группе пациентов, которые принимали препарат по требованию, хотя степень удовлетворения результатами лечения в обеих группах была сходной [9]. Длительное ведение больных ГЭРБ зависит от ее манифестации. 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 (АГА) рекомендует использовать противорецидивную терапию ИПП «по требованию» у пациентов с ГЭРБ без эзофагита, тогда

как для пациентов с зажившими эрозивными эзофагитами такая терапия не рекомендована, поскольку, исходя из имеющихся данных, таким образом мы «обрекаем» пациента на рецидив эзофагита [3]. Связано это во многом с тем, что пациенты склонны какое-то время «потерпеть» и попытаться обойтись без препарата, прежде чем его принять, а этого времени может быть достаточно для повреждения слизистой пищевода.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что продолжительная терапия ИПП рекомендована с целью поддержать вылеченную слизистую оболочку, а непродолжительная терапия, вероятно, может привести к возвращению изжоги. Однако нет достоверных данных для предположения о том, что продолжительная антисекреторная терапия изменяет природное течение рефлюксной болезни. Так же нет данных относительно опасности перманентно появляющихся эрозий или остаточных симптомов. Главным определяемым риском, связанным со снижением дозы или отменой терапии ИПП, является увеличение выраженности симптомов. Из этого следует, что решение относительно необходимости (и дозирования) поддерживающей терапии принимается скорее исходя из влияния остаточных симптомов на качество жизни пациента, чем из критериев контроля болезни. На практике это означает, что большинство пациентов, начиная лечение ИПП, будут получать эту терапию постоянно. Тот факт, что пациенты принимали лекарственный препарат по «требованию» в течение 33–50 % времени, говорит о том, что как только прекращается действие препарата, в париетальных клетках синтезируются новые протонные помпы, возникает рецидив симптоматики. С этой точки зрения применение пантопризола в качестве препарата для лечения ГЭРБ и профилактики ее рецидивов представляется наиболее перспективным как для длительной терапии (наибольшая гастроспецифичность (рН-селективность) и, соответственно, наилучший профиль безопасности), так и для прерывистого лечения. Для терапии «по требованию» в нашей практике мы чаще назначаем препарат «Пулзет» (пантопризол 40 мг), поскольку блокада пантопризолом, в отличие от других ИПП, двух субъединиц протонной помпы (цистеин в положении 822 и 813) обеспечивает наиболее продолжительный антисекреторный эффект. По нашим данным, для адекватного контроля симптомов в течение недели 89 % пациентам достаточно 40 мг пантопризола принимать 2 дня подряд (одну таблетку — непосредственно при возникновении изжоги, а вторую — на следующий день утром за 30–60 мин до завтрака).

«Пульцет», как препарат с доказанной биоэквивалентностью и подтвержденной эффективностью, является, на наш взгляд, оптимальным еще и с точки зрения соотношения цены и качества.

Важной проблемой лечения ИППП является избыточное их употребление и рикошетная гиперсекреция. Поскольку в мире частота употребления ИППП постоянно возрастает вследствие снижения цены, повышения доступности, малого количества побочных эффектов, ограниченности альтернативного лечения и их включения в большинство национальных и международных консенсусов и клинических рекомендаций, вопросы, касающиеся избыточного или необоснованного применения ИППП и потенциальной зависимости от них, в настоящее время являются предметом дискуссий. Существуют эпидемиологические данные, подтверждающие избыточное употребление ИППП. Согласно большому популяционному исследованию, проведенному в Нидерландах, примерно 25 % пациентов без показаний к поддерживающей терапии ИППП принимают их в течение более чем 6 мес. Некоторые критически настроенные авторы заявляют, что необоснованное применение ИППП может вызывать расстройства, которые сами ИППП призваны лечить [4]. Они подчеркивают, что пациенты, у которых исчезли предшествующие кислотозависимые симптомы, тем не менее продолжают принимать ИППП, несмотря на отсутствие показаний для продолжения такой терапии. Необоснованный первичный прием ИППП индуцирует возврат кислотозависимых симптомов, заставляя пациентов, у которых ранее показаний к применению ИППП не было, продолжать их прием для лечения вновь появляющихся симптомов, что приводит к зависимости от ИППП.

Рикошетная гиперсекреция — это повышение желудочной секреции выше уровня, который был до назначения антисекреторной терапии [6]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, опубликованном в 2009 г., изучали, приводит ли отмена ИППП после длительного их применения к рикошетной гиперсекреции, вызывая ИППП-зависимость. Здоровые лица были рандомизированы для приема плацебо в течение 12 нед ($n = 59$) или эзомепразола в дозе 40 мг/сут в течение 8 нед и последующего приема плацебо в течение 4 нед ($n = 59$). Пациентов еженедельно оценивали по рейтинговой шкале гастроинтестинальных симптомов. Количество баллов больше 2 рассматривали как клинически значимый кислотозависимый симптом. Оказалось, что количество баллов по упомянутой шкале через 12 нед в группе пациентов, получавших эзомепразол, бы-

ло значительно выше, чем в группе пациентов, получавших плацебо ($(1,3 \pm 1,2)$ по сравнению с $(1,0 \pm 0,3)$ балла; $p = 0,001$). 26 (44 %) пациентов, получавших ИППП, сообщили по крайней мере об 1 клинически значимом кислотозависимом симптоме в течение последних 3 нед исследования по сравнению с 9 (15 %) из тех, кто получал плацебо ($p < 0,001$). Эти результаты позволили авторам заключить, что рикошетная гиперсекреция вызывает клинически значимые кислотозависимые симптомы у прежде здоровых лиц и предположить, что именно рикошетная гиперсекреция может приводить к ИППП-зависимости [6].

Окончательное решение проблемы лечения ГЭРБ — дело будущего. Практические врачи, исходя из того, что если непосредственной причиной рефлюкса является дисфункция нижнего пищеводного сфинктера (НПС), то воздействие на его тонус с помощью прокинетиков должно быть основной мишенью для лечения, назначают препараты этой группы при ГЭРБ. Но согласно рекомендации АГА (2009) 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 [3]. Тем не менее, коррекция моторики эзофагогастроуденальной зоны при ГЭРБ могла бы существенно решить проблему. Свидетельство тому — эффективность ингибитора спонтанных релаксаций НПС — баклофена.

Еще одним основанием для назначения прокинетиков при ГЭРБ является тот факт, что замедленная эвакуация из желудка — это одна из причин желудочно-пищеводного рефлюкса [1]. Нами проведено исследование с обследованием 40 пациентов (27 мужчин, 13 женщин) с эрозивной ГЭРБ без признаков грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, которые были успешно пролечены в течение 8 нед стандартной дозой ИППП. По окончании курса лечения была исследована моторно-эвакуаторная функция (МЭФ) желудка с помощью ^{13}C -октанового дыхательного теста (инфракрасный анализатор изотопов IRIS) [7]. Пациенты с замедленной МЭФ получали прокинетик — итоприда гидрохлорид в дозе 50 мг 3 раза в сутки за 15 мин до еды. Результаты исследования показали следующее. С помощью ^{13}C -октанового дыхательного теста установлено, что до лечения замедление МЭФ желудка имело место у 22 ($(55,0 \pm 7,9)$ %) пациентов. Примечательно, что через 2 нед лечения прокинетиком рецидивов изжоги у пациентов не наблюдалось, в то время как в контрольной группе

пациентов, не получавших какого-либо специфического лечения, за 2-недельный период изжогу отметили 3 (27,3 % ± 13,4 %) пациента. Через 1 мес после окончания лечения в группе, пролеченной прокинетиком, изжога рецидивировала у 1 (9,1 % ± 8,6 %) пациента, в контрольной — у 8 (72,7 % ± 13,4 %). В то же время в группе пациентов с нормальной МЭФ, лечение которых было ограничено курсом ИПП (18 человек), в течение 1 мес изжога рецидивировала у 5 (27,8 % ± 10,6 %) пациентов. Таким образом, результаты этого исследования позволяют нам предположить, что замедленная МЭФ у пациентов с ГЭРБ является одной из причин ранних рецидивов ГЭРБ, а коррекция моторики с помощью прокинетика позволяет предупредить рецидивирование ГЭРБ у большинства больных.

В патогенезе ГЭРБ принимают участие сопутствующие состояния желудочно-кишечного тракта, которые могут оказывать непосредственное влияние на секреторную и МЭФ желудка. В качестве примера приведем клинический случай.

Клинический случай

Пациент К., 51 год, в 2008 году обратился с жалобами на ежедневную изнуряющую изжогу, дискомфорт в эпигастрии после приема пищи. Указанные жалобы беспокоят более 10 лет, принимал соду, антациды, минеральные воды. В 2005 г. диагностирован рефлюкс-эзофагит, стадия А, с тех пор неоднократно проходил 4-недельные курсы лечения омепразолом, рабепразолом, по окончании которых изжога рецидивировала в течение 3—4 дней. В 2007 г. диагностирован хронический антральный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, проведена эрадикация. На момент визита *H. pylori*-статус — отрицательный (подтверждено ¹³C-мочевинным дыхательным тестом). Обращает внимание избыточная масса тела — индекс массы тела — 27,4 кг/м². При эндоскопии — рефлюкс-эзофагит, стадия А. Даны рекомендации по изменению образа жизни и питания, рекомендовано похудеть, назначен пантопразол («Пульцет») в дозе 40 мг 1 раз в сутки на протяжении 8 нед. В период лечения жалоб не было. Однако через 20 дней после окончания лечения пациент обратился повторно в связи с тем, что его 3 дня беспокоила изжога, и ее частота увеличивалась. Была назначена поддерживающая

терапия «Пульцетом» в режиме «по требованию». Достаточным для купирования изжоги оказался прием 1 таблетки непосредственно при возникновении изжоги и на следующий день. Необходимость приема препарата возникала в среднем 1 раз в 7—10 дней. Через 6 мес во время контрольного визита выполнена верхняя эндоскопия. Видимых изменений со стороны пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, не выявлено. Рекомендовано продолжать прием препарата в прежнем режиме. В августе 2009 г. пациент перенес острую кишечную инфекцию по типу острого гастроэнтерита средней степени тяжести, был пролечен (регидратационная терапия, энтеросорбенты, норфлоксацин). После этого изжоги не наблюдалось, необходимости принимать препарат не было в течение 2,5 лет. В январе 2012 г. на профилактическом визите: жалоб нет, остается избыточный вес, индекс массы тела — 27,5 кг/м², *H. pylori*-статус — отрицательный.

Этот случай свидетельствует о том, что причины возникновения и рецидивирования ГЭРБ в большинстве случаев индивидуальны. Можно предположить, что основную роль в описанном случае играл состав микрофлоры кишечника, возможно — избыточный бактериальный рост, а прием норфлоксацина и энтеросорбентов оказался прямой этиотропной терапией ГЭРБ.

Таким образом, для того чтобы вылечить ГЭРБ, по возможности не назначая лекарств для постоянного приема, ограничившись курсом лечения и модификацией образа жизни пациента, можно рекомендовать поддерживающее лечение ИПП в режиме «по требованию», исследование МЭФ желудка с помощью ¹³C-октаноевого дыхательного теста для назначения препаратов с целью коррекции моторики, а также всестороннее обследование пациента для выявления и лечения сопутствующих состояний.

Ключевым моментом являются соблюдение современных рекомендаций по лечению ГЭРБ с помощью ИПП и модификация образа жизни, поскольку большинство известных причин ГЭРБ обусловлены образом жизни, наличием избыточной массы тела, неправильным режимом питания, труда и отдыха, отсутствием физической активности.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Фадєенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.— К: Интерфарма-Киев, 2000.— 175 с.
2. Donnellan C., Sharma N., Preston C., Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative refl ux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2004.— N 4.— CD003245.
3. 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.
4. McColl K.E., Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat // *Gastroenterology.*— 2009.— Vol. 137.— P. 20—22.
5. Pace F., Negrini C., Wiklund I. et al. The Italian ONE investigators study group. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal refl ux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 22.— P. 349—356.
6. Reimer C., Sondergaard B., Hilsted L. et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy // *Gastroenterology.*— 2009.— Vol. 137.— P. 80—87.
7. Schadewaldt P.B., Schommartz B., Wienrich G. et al. Application of isotope-selective nondispersive infrared spectrometry (IRIS) for evaluation of ¹³C-octanoic acid gastric-emptying breath tests: comparison with isotope ratio-mass spectrometry (IRMS) // *Clin. Chem.*— 1997.— Vol. 43.— P. 518—522.
8. Shenoy K.T., Veenasree Leena K.B. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia // *J. Ind. Med Assoc.*— 2003.— Vol. 101 (6).— P. 387—388.
9. Sjostedt S., Befrits R., Sylvan A. et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 22.— P. 183—191.
10. Zacny J., Zamakhshary M., Sketris I., Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H₂-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 21.— P. 1299—1312.

В.В. Чернявський

Корекція секреторної та моторно-евакуаторної функції шлунка як наріжний камінь запобігання рецидивам гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби

Наведено аналіз сучасних підходів до підтримувального лікування гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби. Представлено власний досвід запобігання рецидивам гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби.

V.V. Cherniavskyi

Correction of secretory and motor function as a cornerstone in prevention of gastroesophageal reflux disease relapses

The article presents analysis of the current approaches for maintenance treatment of gastroesophageal reflux. The data of own investigations of prevention of GERD relapses 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 26 січня 2012 р.