



Н.Б. Губергриц¹, О.А. Голубова¹,
Г.М. Лукашевич¹, В.С. Рахметова²

¹ Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

² Гепатологический центр, Астана, Казахстан

Ингибиторы протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: стоит ли ждать полного оправдания надежд или признать легкое разочарование?

Часть I

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, рефрактерность к терапии, «кислотный карман».

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одно из самых частых заболеваний человека.

ГЭРБ как самостоятельная нозологическая единица получила официальное признание в материалах по ее диагностике и лечению, принятых в октябре 1997 г. на междисциплинарном конгрессе гастроэнтерологов и эндоскопистов в г. Генвале (Бельгия). Всемирной организацией гастроэнтерологов ГЭРБ признана заболеванием XXI века, от которого страдает от 20 до 50 % населения разных стран мира.

В 2009 г. в Украине зарегистрировано 31 190 больных ГЭРБ, впервые заболевших — 10 875 лиц. За последние три года заболеваемость ГЭРБ в Украине выросла на 39,3 %, преимущественно за счет лиц трудоспособного возраста [23].

ГЭРБ остается ведущей причиной снижения качества жизни, трудоспособности и развития ряда осложнений, например, пищевода Барретта [23].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы, Северной и Южной Америки составляет 10–20 %, в странах Азии — 5 %, в Москве — 23,6 %, в городах России (исследование МЭГРЕ) — 13,3 % [2, 21, 49]. Эти данные подтверждены исследованием АРИАДНА [14].

В США у 20 % взрослого населения хотя бы один раз в неделю возникают симптомы ГЭРБ, а 7 % испытывают такие симптомы ежедневно. ГЭРБ представляет серьезную экономическую проблему для здравоохранения [36, 50, 67, 75].

Основной группой препаратов, которые применяют для лечения ГЭРБ, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Открытие и внедрение в клиническую практику ИПП стало одним из наиболее важных достижений гастроэнтерологии XX в. [24]. Сама протонная помпа была открыта еще в 1960-х. Долгое время параллельно с изучением протонной помпы шел поиск средств, которые были бы способны, взаимодействуя с ней, ингибировать ее для эффективного снижения желудочной секреции. Такие препараты (ИПП) были синтезированы в конце 1970-х. Первыми ИПП стали тимопразол (1976) и омепразол (1979). В 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме омепразол был представлен официально и рекомендован для широкого применения как золотой стандарт лечения кислотозависимых заболеваний. В настоящее время наряду с омепразолом широко применяют лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, заканчиваются клинические испытания тенатопразола [10].

Действительно, появление ИПП произвело революцию в лечении ГЭРБ. С этими препаратами были связаны большие надежды, которые, к сожалению, не всегда оправдываются. Заживления слизистой оболочки пищевода при лечении ИПП достигают чаще, чем исчезновения симптомов ГЭРБ. На практике врачи-гастроэнтерологи стали отмечать, что ИПП не всегда способны устранить симптомы ГЭРБ, что послужило основанием для назначения более одной дозы ИПП в сутки. За период с 1997 по 2004 г. количество пациентов с ГЭРБ, принимающих как минимум две дозы ИПП, увеличилось на 50 % [76]. Более того, оказалось, что ни один из применяемых в настоящее время антирефлюксных препаратов, если его назначают в виде монотерапии, не обеспечивает продолжительной ремиссии. В результате длительное, иногда пожизненное применение ИПП стало предпочтительной терапевтической тактикой [50].

В ходе исследования, проведенного Американской гастроэнтерологической ассоциацией, установлено, что 38 % больных с ГЭРБ не достигают полного ответа на лечение ИПП. Большинство пациентов, не достигших ответа на ИПП, дополняли их прием другими препаратами, в основном, безрецептурными антацидами [50, 57].

За последние годы увеличилось количество сообщений о различных побочных эффектах при длительном приеме ИПП [93]. К таким эффектам относятся: повышение риска переломов бедра, запястья, позвоночника; внебольничная пневмония; псевдомембранозный колит; микроскопический колит; синдром избыточного бактериального роста; дефицит витаминов, минералов, электролитов; фундальные железистые полипы; рикошетное повышение секреции соляной кислоты [50, 57]. Рассматривается вопрос о связи между длительным приемом ИПП и риском развития опухолей. Важное клиническое значение имеют особенности метаболизма ИПП с участием системы печеночного цитохрома P450. Эти особенности могут обуславливать вариабельность фармакологического эффекта некоторых препаратов, которые также метаболизируются системой цитохрома P450, то есть влиять на лекарственные взаимодействия [24].

Следует признать, что ИПП не в полной мере оправдали наши ожидания, и есть основания говорить о некотором разочаровании. Далеко не у всех пациентов, даже с эрозивным эзофагитом, удается достичь полного исчезновения симптомов ГЭРБ при лечении ИПП. Еще сложнее этого добиться у больных с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), которые составляют большинство пациентов. Было доказано, что при

НЭРБ время контакта соляной кислоты со слизистой оболочкой пищевода невелико. Чем меньше это время, тем ниже вероятность того, что больной с НЭРБ ответит на лечение ИПП в дозе один раз в сутки [50, 56, 70, 86]. Оказалось, что при НЭРБ частота достижения полного ответа на ИПП в стандартной дозе на 20–30 % ниже, чем при эрозивном эзофагите. Общая частота устранения симптомов составляет 36,7 % при НЭРБ и 55,5 % при эрозивном эзофагите. Причем время достижения устойчивого эффекта при НЭРБ в 2–3 раза больше [46, 50].

Результаты этих и других исследований свидетельствуют о том, что полное исчезновение симптомов и при НЭРБ, и при эрозивном эзофагите — задача трудная. Следует признать, что нам нужно уменьшить свои ожидания в отношении эффективности ИПП при ГЭРБ. Вместо того, чтобы стремиться к полной ликвидации симптомов с помощью увеличения дозы ИПП, следует рассмотреть вопрос о дополнении терапии другими препаратами. Необходимо также предоставить пациенту полную информацию и привести его ожидания относительно результатов лечения с помощью ИПП в соответствие с реально достижимыми целями [50].

При недостаточной эффективности ИПП говорят о рефрактерной ГЭРБ. Однако это понятие не очень точное. При каких дозах и длительности приема ИПП, в случае недостаточной их эффективности, следует говорить о рефрактерной ГЭРБ? Однозначного ответа нет. Одни авторы считают, что для заключения о неэффективности ИПП необходимо 4-недельное назначение при однократном приеме препарата. Другие предлагают использовать термин «рефрактерная ГЭРБ» в тех случаях, когда ИПП не дали эффекта в течение 12 недель при двукратном приеме [19, 35, 83].

Различают две группы причин рефрактерности ГЭРБ к терапии ИПП: обусловленные факторами пациента и связанные с терапией. Среди первых следует указать на отсутствие приверженности больного к терапии, несоблюдение доз и кратности приема препарата, нарушение барьерной функции пищевода вследствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, агрессивность рефлюктата (в частности, наличие в нем не только пепсина, соляной кислоты, компонентов химуса, но и желчи, панкреатических ферментов (при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе)). Имеет значение также нарушение клиренса рефлюктата и задержка опорожнения желудка. Изучается влияние *H. pylori* на развитие резистентности к терапии. В перспективе необходимо в полной мере оценить значение специфической

потери чувствительности протонных помп к ИПП, роль мутаций протонной помпы, ведущих к развитию истинной рефрактерности [19, 59]. В настоящее время особое значение в развитии рефрактерности ГЭРБ придают так называемому кислотному карману (см. ниже). Недостаточно внимания, на наш взгляд, уделяют дуоденостазу как причине симптоматического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР).

Следует учитывать нерефлюксные механизмы формирования ощущения изжоги: висцеральную гиперчувствительность на фоне психической дезадаптации, моторные нарушения пищевода, симптомы ГЭРБ в отсутствие рефлюксов в просвет пищевода (функциональная изжога) и др. [4, 13]. К факторам резистентности, связанным с терапией, относят индивидуальные особенности метаболизма ИПП; феномен ночного кислотного прорыва, который также связан с метаболизмом ИПП; выраженную желудочную гиперсекрецию, например, при синдроме Золлингера—Эллисона; прием генериков ИПП с неудовлетворительным качеством [19].

Нам представляется важным обратить внимание врача на материалы Уистлерского согласительного совещания, посвященного оптимизации диагностики и лечения ГЭРБ, которое состоялось в 2007 г. [29, 91]. В этих материалах содержится объяснение меньшей эффективности ИПП при НЭРБ. Больных с НЭРБ разделяют, по меньшей мере, на три подгруппы [29, 66, 77]. В первую подгруппу входят больные, у которых имеются характерные изменения показателей внутрипищеводной рН, а при гистологическом исследовании в большинстве случаев обнаруживается картина воспаления. В ряде работ показано, что при эндоскопически негативной форме ГЭРБ у части пациентов на самом деле имеются изменения слизистой оболочки пищевода (утолщение базальной мембраны, межклеточные воспалительные инфильтраты, содержащие лимфоциты и нейтрофилы, удлинение сосочков и др.), позволяющие трактовать их как «микроскопический эзофагит» [29, 52, 62, 64]. Н. Neumann и соавт. [68], используя электронную микроскопию, способную давать трехмерное пространственное изображение, обнаружили, что у части больных неэрозивной, как и у больных эрозивной рефлюксной болезнью, отмечается увеличение объема межклеточных пространств, чего не наблюдается у здоровых лиц.

Вторую подгруппу составляют пациенты, у которых при нормальном уровне рН в пищеводе (по некоторым данным, к таковым относятся почти 50 % больных НЭРБ) имеется корреляция клинических симптомов с эпизодами физиоло-

гического гастроэзофагеального рефлюкса. В настоящее время этих больных НЭРБ принято обозначать как пациентов с «гиперсенситивным пищеводом», у которых, как было установлено, отмечается более высокая чувствительность к вводимой соляной кислоте, а также к растяжению пищевода в момент рефлюкса по сравнению со здоровыми лицами [29, 51, 73, 87]. В возникновении данной формы НЭРБ, как и в развитии функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, определенную роль играют нервно-психические стрессы, способные повышать чувствительность слизистой оболочки пищевода и часто выявляющиеся у больных НЭРБ, у которых регистрируются нормальные показатели суточного мониторинга рН в пищеводе [29, 54, 82]. Применение ИПП в течение шести месяцев повышает порог чувствительности слизистой оболочки пищевода к соляной кислоте у таких больных [29, 73].

Третью подгруппу образуют больные, у которых не только отмечаются нормальные показатели рН в пищеводе, но и отсутствует какая-либо связь между появлением клинических симптомов и эпизодами рефлюкса (как кислотного, так и некислотного). Этих больных обозначают как пациентов, страдающих функциональной изжогой. Многие гастроэнтерологи ставят под сомнение правомерность отнесения данной подгруппы больных к одной из форм ГЭРБ, поскольку они не отвечают главному признаку этого заболевания (наличие причинной связи клинических симптомов и/или морфологических изменений слизистой оболочки пищевода с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса) [29, 77].

Е. Savarino и соавт. (2010) позже выделили еще одну группу больных НЭРБ с нормальными показателями внутрипищеводной рН-метрии, положительной связью симптомов с результатами импедансометрии и отсутствием ответа на ИПП — с повышенной чувствительностью пищевода к другим раздражителям (не к кислоте и пепсину, а, например, к желчным кислотам и панкреатическим ферментам). Доля таких больных составляет 12–17 % от всех пациентов с НЭРБ [37]. В той же работе выделены еще три группы пациентов с НЭРБ, которые соответствуют группам, выделенным в материалах Уистлерского согласительного совещания [29, 91]. Это больные с истинной НЭРБ (имеющие микроскопические изменения слизистой оболочки), у которых имеются эпизоды кислотного рефлюкса и которые хорошо отвечают на ИПП (42 %). Вторая подгруппа больных с НЭРБ — пациенты, имеющие нормальные показатели внутрипищеводной рН и положительную связь с

симптомами (15–20 %). В этой группе возможен ответ на ИПП. Еще одна подгруппа пациентов с НЭРБ, по мнению E. Savarino и соавт., — это больные с истинной функциональной изжогой, нормальными показателями внутрипищеводной рН и отрицательной связью с симптомами (26 %). У таких больных ИПП неэффективны [37].

Понятие функциональной изжоги является относительно новым для врача, поэтому опишем это состояние несколько подробнее. Согласно положениям Римского консенсуса III, функциональная изжога — это ретростернальное жжение при отсутствии ГЭРБ и наличии других первичных критериев функциональных пищеводных расстройств. Выделяют следующие диагностические критерии функциональной изжоги: ретростернальный дискомфорт в виде жжения или боли; отсутствие доказательств, что гастроэзофагеальный кислотный рефлюкс является причиной симптомов; отсутствие моторных расстройств пищевода, вызванных структурными (гистопатологическими) изменениями. Для установления диагноза функциональной изжоги должны присутствовать все три критерия, а соответствие этим критериям должно наблюдаться в течение не менее трех последних месяцев, начало проявлений — не менее шести месяцев перед диагностикой [53].

Еще одно понятие, на которое важно обратить внимание врача, — «кислотный карман» (рисунок). Наличием этого «кармана» можно объяснить постпрандиальный кислотный рефлюкс у многих пациентов [31, 72, 74, 84, 89]. «Кислотный карман» представляет собой слой вновь секретированной кислоты (рН 1,6) на поверхности желудочного содержимого [72, 89]. Он может формироваться как у здоровых людей,



Рисунок. «Кислотный карман»

так и у больных с ГЭРБ [31, 72, 74, 84, 89]. Считают, что «кислотный карман» образуется в результате недостаточного смешивания вновь секретированной кислоты с химусом в проксимальном отделе желудка [44, 89]. «Карман» расположен непосредственно под гастроэзофагеальным переходом и является источником кислотного рефлюкса [72]. Он образуется в течение 15 мин после еды и существует до 2 ч [69, 72, 74]. Показано, что есть разница в размере и расположении «кармана» между здоровыми лицами и больными ГЭРБ. Так, больные ГЭРБ предрасположены к миграции «кислотного кармана» вверх. Он может смещаться вдоль гастроэзофагеального перехода, образуя тонкий слой на слизистой оболочке пищевода даже в отсутствие рефлюкса [31, 74, 84]. В результате кислота, покрывающая слизистую оболочку пищевода в его дистальном отделе, может приводить к ее повреждению [31, 84, 85]. Особенно опасен «кислотный карман» у больных с диафрагмальными грыжами, у которых имеется высокий риск кислотного рефлюкса [74]. «Кислотный карман» персистирует и после назначения ИПП, хотя рН в нем становится менее кислой [41, 45, 81].

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

Н.Б. Губергріц, О.О. Голубова, Г.М. Лукашевич, В.С. Рахметова

Інгібітори протонної помпи при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі: чи варто очікувати повного справдження надій або визнати легке розчарування?

Частина I

В огляді літератури висвітлено причини рефрактерності гастроезофагеальної рефлюксної хвороби до лікування інгібіторами протонної помпи. Проаналізовано причини можливої недостатньої ефективності інгібіторів протонної помпи, звертається увага на поняття «кислотна кишеня».

N.B. Gubergrits, O.A. Golubova, G.M. Lukashevich, V.S. Rachmetova

Proton pump inhibitors at gastroesophageal reflux disease: is it worth waiting for the complete fulfillment of expectations or admitting slight disappointment? Part I

The article represents a review of the literature on the causes of adiphoria of the gastroesophageal reflux disease for the treatment with proton pump inhibitors. The analysis has been held for the possibilities of alternative remedies, particularly of alginates. The results of the evidence-based researches have been presented, and clinical situations defined at which Gaviscon administration is advisable. □

Контактна інформація

Губергріц Наталія Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губергріца
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 22 січня 2013 р.