



Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Д.м.н., проф. И.В. МАЕВ, к.м.н. Д.Т. ДИЧЕВА, Д.Н. АНДРЕЕВ

При необходимости в назначении прокинетиков все чаще отдается предпочтение итоприда гидрохлориду (Итомед), препарату с комбинированным механизмом действия, который отличается от других прокинетиков своей безопасностью и отсутствием серьезных побочных эффектов. В статье наряду с базисными препаратами для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) – ингибиторами протонной помпы (ИПП) и прокинетиками – рассматриваются индивидуальные схемы комплексного лечения ГЭРБ у пациентов со смешанным (кислым и щелочным) рефлюксом, включающим препарат урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан), который позволяет обеспечить цитопротективный эффект по отношению к слизистой оболочке пищевода, предупредить возникновение патологического рефлюкса и улучшить качество пищеварительных процессов.

Оптимизация терапевтической тактики

Рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в мире обусловил большое количество исследований, посвященных оптимизации терапевтической тактики этого заболевания.

Безусловно, на сегодняшний день базисными препаратами для лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Согласно стандартам терапии, предложенным Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА), ИПП являются препаратами выбора для лечения как эрозивной, так и неэрозивной

форм ГЭРБ [1]. При неэрозивной рефлюксной болезни омепразол назначается однократно по 20 мг в течение 4–6 недель. При выявлении эрозивного рефлюкс-эзофагита возможность увеличения дозы (до 80 мг/сут) и длительность терапии определяются тяжестью поражения пищевода. В основу Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита, разработанной в 1994 г. на X Всемирном съезде гастроэнтерологов, положены эндоскопические критерии: размер и количество эрозий (табл.). Так, при рефлюкс-эзофагите степени А длительность терапии составляет 4 недели, а при рефлюкс-эзо-

фагите степени В, С и D лечение может длиться 6–12 недель [1–3]. Однако при наличии доказанного или обоснованно подозреваемого дуоденогастрального рефлюкса необходимо совершенствование терапевтических подходов. Согласно 20-летним наблюдениям G.N.J. Tytgat (2003), применение ИПП не приводило к исчезновению цилиндрической метаплазии кишечного эпителия в силу широкой распространенности дуоденогастрального рефлюкса. Голландский ученый высказал мнение о том, что у большего числа пациентов имеет место нарушение сократительной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящее к доминированию не кислых, а смешанных (с участием желчи) рефлюксов [4]. В 1978 г. С.А. Pellegrini предложил термин «щелочной рефлюкс» в качестве альтернативы понятию «кислый рефлюкс» [5]. «Чистый» щелочной рефлюкс имеет место только у пациентов с резецированным желудком, во всех остальных случаях можно говорить лишь о смешанном рефлюксе с преобладанием одного из компонентов [6, 7]. Согласно современным представлениям, под щелочным рефлюксом принято понимать патологическое ретроградное попадание желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок, пищевод и даже ротовую полость.



Таблица. Лос-Анджелесская классификация рефлюкс-эзофагита (1994)

Степень рефлюкс-эзофагита	Эндоскопическая картина
Степень А	Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
Степень В	Одно (или более) поражение слизистой оболочки длиной более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
Степень С	Поражение слизистой оболочки распространяется на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75% окружности пищевода
Степень D	Поражение слизистой оболочки распространяется на 75% и более окружности пищевода

Механизм развития щелочного рефлюкса во многом определен дискоординацией моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ [8–10].

В литературе встречается несколько терминов, определяющих заброс дуоденального содержимого в желудок и пищевод: билиарный рефлюкс, щелочной рефлюкс, дуоденальный рефлюкс. По сути они являются синонимами, так как дуоденальное содержимое помимо компонентов желчи содержит дуоденальный сок и ферменты поджелудочной железы. При этом как таковое содержимое двенадцатиперстной кишки – щелочное. Наиболее полно суть происходящего патологического процесса отражает термин «дуоденальный рефлюкс».

Стоит отметить, что кислые рефлюксы могут встречаться и в норме, однако они не приводят к снижению рН пищевода менее 4 ед., что является критерием появления гастроэзофагеального рефлюкса, не являющегося продолжительными, и время с рН ниже 4 ед. не превышает 5% от общего времени исследования при проведении 24-часовой внутрипищеводной рН-метрии. В то же время щелочные рефлюксы всегда являются патологическими и по высоте подразделяются на дуоденогастральные, дуоденогастроэзофагеальные и дуоденогастроэзофагооральные [8, 9, 11]. Симптом горечи во рту до недавнего времени считался характерным исключительно для заболеваний билиарной системы, одна-

ко фактически это проявление «высокого», достигающего ротовой полости патологического дуоденогастроэзофагоорального рефлюкса. Некоторые пациенты предъявляют жалобы на горечь во рту при отсутствии изжоги, что свидетельствует о превалировании щелочного компонента над кислым [9, 12].

Предрасполагающими механизмами развития щелочного рефлюкса являются:

1. Несостоятельность сфинктерного аппарата, так как дуоденальное содержимое преодолевает пилорический и нижний пищеводный сфинктеры.
2. Антродуоденальная дисмоторика – дисбаланс координации сократительной активности антрального, пилорического отделов желудка и двенадцатиперстной кишки, так как эти отделы управляют направлением тока желудочного и дуоденального содержимого [9].

О щелочном рефлюксе свидетельствует повышение рН в пищеводе более 7 ед., однако этот параметр достаточно трудно оценить по данным рН-граммы [6, 13]. Низкая частота жалоб пациентов на изжогу при наличии щелочного рефлюкса, по сравнению с классическим «кислым» рефлюксом, обусловлена реакцией нейтрализации, проходящей в полости желудка и пищевода.

В качестве маркера билиарных компонентов дуоденального рефлюкса использовалась спектрофотометрия (билиметрия), позволяющая судить о наличии билирубина в пищеводе или же-

лудке при введении внутривисоветно фиброоптического зонда. При билиметрии световые сигналы направлялись в полость пищевода, а затем отражались в оптоэлектронную систему, которая рассчитывала поглощение излучаемого света при соответствующей длине волны (453 нм). Степень абсорбции прямо пропорциональна концентрации билирубина в просвете органа [6, 14]. Однако в силу технических трудностей предложенная методика не нашла широкого клинического применения. Продолжается оценка диагностических возможностей импеданс-рН-метрии в выявлении смешанных рефлюксов [15, 16].

Цитотоксическим действием обладают различные компоненты дуоденального содержимого: желчные кислоты, лизолецитин и панкреатические ферменты, в частности трипсин и панкреатическая фосфолипаза А. Под действием последней лецитин желчи гидролизуется в полости двенадцатиперстной кишки.

Учитывая значимость дискоординации антродуоденальной моторики в возникновении дуоденальных рефлюксов, представляется чрезвычайно важным одновременное назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты и прокинетиков.



Для профилактики дуоденогастроэзофагеального рефлюкса необходима медикаментозная коррекция как кислотообразования желудка путем назначения ингибиторов протонной помпы, так и сократительной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая билиарную систему, с помощью назначения прокинетики.

цатиперстной кишки в лизолецитин [9, 11]. Исследователи сходятся во мнении о том, что именно желчные кислоты играют ведущую роль в патогенезе повреждающего воздействия на слизистую оболочку пищевода. Так, D. Nehra и соавт. (2003) показали, что суммарная концентрация желчных кислот у пациентов с эрозивным эзофагитом составляла 124 ммоль/л, а с пищеводом Барретта – более 200 ммоль/л. В контрольной группе здоровых добровольцев значение этого показателя составляло 14 ммоль/л. Полученные данные позволили сделать вывод о роли смешанного рефлюкса в формировании эрозивной формы ГЭРБ и ее осложнений. Пул желчных кислот был в основном представлен холевой, таурохолевой и гликохолевой кислотами. Назначение ИПП приводит к превалированию неконъюгированных желчных кислот над конъюгированными [17]. Обладающие детергентными свойствами желчные кислоты способствуют солюбилизации липидов мембран эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и пищевода. Процесс солюбилизации во многом зависит от свойств желчных кислот и, в частности, от уровня конъюгации и гидроксильности, а также уровня кислотообразования желудка [9]. При этом было показано, что конъюгированные и тригидроксильные желчные

кислоты и, прежде всего, тауриновые конъюгаты и лизолецитин усиливают цитотоксическое воздействие на слизистую оболочку пищевода в условиях кислого pH, потенцируя разрушающее действие соляной кислоты [18]. В то же время неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты, а также трипсин наиболее токсичны при нейтральном и слабощелочном pH.

Для профилактики дуоденогастроэзофагеального рефлюкса необходима нормализация функции желчевыводящей системы, а также моторно-эвакуаторной функции желудка и кишечника на всем его протяжении. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости медикаментозной коррекции как кислотообразования желудка путем назначения ИПП, так и сократительной активности верхних отделов ЖКТ, включая билиарную систему, с помощью назначения прокинетики.

Урсодезоксихолевая кислота в комплексной терапии ГЭРБ

Постоянная экспозиция агрессивных факторов в желудке и пищеводе приводит к повреждению слизистой оболочки этих органов. Морфологами было показано, что изменения слизистой оболочки заключаются в фовеолярной гиперплазии, отеке и пролиферации гладкомышечных клеток собственной пластинки [9, 19, 20]. Приведенные в статье данные о доминировании неконъюгированных желчных кислот на фоне терапии ИПП позволяют предположить усиление их цитотоксического воздействия именно в условиях адекватного медикаментозного снижения внутрижелудочного кислотообразования. Эти данные демонстрируют актуальность назначения препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), вытесняющих из общего пула желчных кислот токсичные фракции в пользу нетоксичных [21]. Так, при пероральном приеме препарата Урсосан доля УДХК в общем пуле желчных кис-

лот увеличивается с 5 до 60% [22]. В совокупности с этим УДХК повышает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник. Под воздействием Урсосана в рефлюктате преобладают гидрофильные субстанции желчных кислот, которые в меньшей степени раздражают слизистую оболочку желудка и пищевода. Кроме этого, УДХК встраивается в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее более устойчивой по отношению к повреждающим факторам (гидрофобные желчные кислоты), что обеспечивает цитопротекторный эффект препарата [23, 24]. Предотвращение индуцированного гидрофобными желчными кислотами апоптоза эпителиоцитов ведет к уменьшению клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки желудка и пищевода [25].

Чрезвычайно важным представляется также холеретический эффект Урсосана. Снижение литогенного индекса желчи приводит к улучшению ее эвакуации из желчного пузыря [22]. На фоне приема препарата нормализуется опорожнение желчного пузыря в ответ на естественные пищевые стимуляторы, что обеспечивает качественное участие желчи в процессах пищеварения и предупреждает выделение желчи в межпищеварительный период, а значит, уменьшает риск возникновения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Помимо этого желчь играет роль своеобразного стабилизатора микробиоценоза кишечника, а также стимулирует сократительную активность тонкой и толстой кишки. Последнее ведет к уменьшению выраженности метеоризма как одного из важных факторов повышения внутрибрюшного давления, приводящего к снижению пропульсивной активности кишечника. Рекомендуемая доза Урсосана для лечения пациентов с ГЭРБ составляет 500 мг/сут. Предпочтителен прием препарата перед завтраком и обедом (по одной капсуле).



Таким образом, включение Урсосана в комплексную терапию ГЭРБ в случае выявления у пациентов смешанного рефлюкса позволяет обеспечить цитопротекторный эффект по отношению к слизистой оболочке пищевода, предупредить возникновение патологического рефлюкса и улучшить качество пищеварительных процессов.

Учитывая значимость дискоординации антродуоденальной моторики в возникновении дуоденальных рефлюксов, представляется чрезвычайно важным одновременное назначение УДХК и прокинетики.

холина, в то же время препятствуя его деградации. Препарат метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450, в том числе ИПП, часто применяемыми в лечении ГЭРБ. Итомед оказывает выраженное противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Важной положительной стороной использования итоприда при ГЭРБ является не только быстрый и стойкий клинический эффект, но и возможность длительного применения препарата. Так, в исследовании ENGIP-I (Evaluation of new gastro-intestinal prokinetic study) у больных ГЭРБ наблюдалось значительное уменьшение частоты возникновения изжоги и степени ее выраженности уже к третьим суткам от начала приема препарата [27]. По данным G. Holtmann и соавт. (2006), применение итоприда сопровождалось достоверно более высокой частотой купирования клинической симптоматики по сравнению с группой плацебо [28].

Для Итомеда характерна хорошая переносимость, возникновение побочных эффектов отмечается достаточно редко, в том числе и при длительном клиническом применении. Так, диарея фиксировалась у 0,7%, боль в животе и головная боль – менее чем у 0,3% обследованных пациентов. Значимым преимуществом итоприда гидрохлорида в сравнении с домперидоном является отсутствие повышения уровня пролактина в крови и развития гинекомастии при использовании препарата в обычных терапевтических дозах. Не отмечено влияния на продолжительность интервала QT. Итомед обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [29].

На сегодняшний день исследуется возможность применения итоприда гидрохлорида в случае нарушения моторики толстой

кишки. Так, по результатам проведенных экспериментов, итоприда гидрохлорид, в отличие от других прокинетики, обладает способностью стимулировать как перистальтику, так и сегментарную активность кишечника [30]. Итомед при ГЭРБ рекомендовано назначать по 50 мг 3 раза в сутки за 30 минут до приема пищи.

Однако лечение ГЭРБ невозможно без назначения ИПП. В Российской Федерации зарегистрирован дженерик омепразола – Цисагаст. Достоинством Цисагаста является форма выпуска: капсула содержит микросферические гранулы препарата, которые поступают в двенадцатиперстную кишку неизменными, что обеспечивает высокую терапевтическую эффективность. Еще одной важной особенностью Цисагаста является небольшой размер капсулы, что делает ее более удобной при проглатывании пациентом, например, в случае дисфагии. Помимо этого возможно также вскрывать капсулу при выраженных нарушениях акта глотания, которые могут наблюдаться у пациентов, страдающих ГЭРБ.

Цисагаст обладает оптимальным соотношением «цена – качество», что особенно важно при выборе вариантов лечения для пациентов с недостаточным уровнем финансового дохода или нежеланием тратить деньги на приобретение относительно дорогих лекарственных средств, что нередко встречается в ежедневной практике российского гастроэнтеролога [31].

Заключение

Таким образом, индивидуализация терапии ГЭРБ состоит в своевременном распознавании наличия у пациента смешанного (кислого и щелочного) рефлюкса. Согласно выработанным на сегодняшний день стандартам лечения ГЭРБ, при этом заболевании показано назначение ИПП и прокинетики. Однако при выявлении смешанного рефлюкса целесообразным представляется введение в схему комплексной терапии препаратов УДХК. ●

Практикующие гастроэнтерологи все чаще отдают предпочтение прокинетику Итомед (итоприда гидрохлорид). Препарат обладает комбинированным механизмом действия, активизирует высвобождение ацетилхолина, оказывает выраженное противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение.

Прокинетики и ингибиторы протонной помпы: новые возможности и формы

На сегодняшний день в качестве прокинетики используются метоклопрамид, домперидон и итоприда гидрохлорид [1, 3, 26]. Практикующие гастроэнтерологи все чаще отдают предпочтение последнему препарату в силу его эффективности и отсутствия побочных эффектов.

Итомед является недавно зарегистрированным препаратом итоприда гидрохлорида. Препарат обладает комбинированным механизмом действия, являясь антагонистом дофаминовых D₂-рецепторов и ингибитором ацетилхолинэстеразы. В отличие от домперидона, Итомед активизирует высвобождение ацетил-