



Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при ишемической болезни сердца

Д.м.н., проф. Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, к.м.н. А.А. ЧУРИКОВА

В статье рассмотрены схемы терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных с сопутствующими заболеваниями, в частности с ишемической болезнью сердца (ИБС), с учетом лекарственных взаимодействий препаратов таких групп, как ингибиторы протонной помпы (ИПП), альгинаты и другие антациды, прокинетики. В числе первоочередных задач лечения больных с данными синхронно протекающими заболеваниями в первую очередь учитываются такие факторы, как снижение риска осложнений, купирование и длительный контроль симптомов.

Для лечения осложнений и контроля симптомов наиболее эффективны ИПП, но они не предназначены для быстрого купирования симптомов, как, например, альгинаты и другие антациды. Применение альгинатов для лечения больных ГЭРБ в сочетании с ИБС вызывает быстрое наступление и значительную продолжительность антирефлюксного эффекта. Одним из наиболее эффективных препаратов данной группы, используемых в лечении больных ГЭРБ, является Гевискон® Форте; нередко его целесообразно применять в сочетании с прокинетиками.

В последние годы в мире отмечается увеличение количества больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) как среди лиц трудоспособного возраста, так и среди пожилого населения. Как самостоятельная нозологическая форма ГЭРБ официально была выделена на междисциплинарном конгрессе гастроэнтерологов и эндоскопистов в г. Генвале в октябре 1997 г.

(Бельгия) [1–6]. Согласно последним международным рекомендациям (Монреальский консенсус, 2006), ГЭРБ предложено рассматривать как самостоятельное заболевание, при котором рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих больного симптомов, развитие осложнений и обострение сопутствующих заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) [2, 5, 7].

По результатам медико-статистических исследований, представленных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), во всех странах мира не наблюдается тенденции к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности от ИБС, что определяет актуальность целенаправленного изучения патофизиологических аспектов и способов лечения этого заболевания. Разви-



Таблица 1. Фармакокинетика ингибиторов протонной помпы*

Параметры	Омепразол 20 мг	Эзомепразол 40 мг	Лансопразол 30 мг	Пантопразол 40 мг	Рабепразол 20 мг
Биодоступность, %	30–65	64–89	80–85	77	52
C_{max} , мг/А	0,56–1,67	–	0,75–1,15	1,1–3,1	–
AUC, мкмоль/л·ч	1,11–2,23	4,32–11,21	5,01	9,93	2,12
$T_{1/2}$, ч	0,5–1,2	1,2	1,3–3,0	1,0–1,9	1,0–2,0
T_{max} , ч	0,5–3,5	–	1,7	1,1–3,1	2,0–5,0

C_{max} – максимальная концентрация препарата в крови; AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время»; $T_{1/2}$ – период полувыведения; T_{max} – время достижения максимальной концентрации препарата.

* Адаптировано по [12–16].

тие болезни на соматически отягощенном фоне вызывает дополнительные сложности как в диагностике, так и в тактике ведения данного контингента больных независимо от возраста [8].

Для современного больного характерна множественность сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать взаимное влияние на течение и клинические проявления. Увеличение с возрастом частоты хронических болезней и их сочетания затрудняет своевременную диагностику и подбор адекватного комплексного лечения ГЭРБ и ИБС.

Эпидемиологические исследования, проведенные в России, констатируют высокую распространенность ГЭРБ, клиническими проявлениями которой, помимо изжоги и регургитации, являются загрудинные боли разной частоты и интенсивности. Общность иннервации органов средостения – пищевода и сердца – объясняет сходство в характере загрудинных болей при ИБС и ГЭРБ. Вместе с тем одной из самых распространенных жалоб пациентов в повседневной практике врача первичного звена является то-ракалгия. На долю кардиальных проявлений ГЭРБ приходится 20–60% случаев. В последние годы увеличилось количество больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ: до 40% больных ИБС имеют поражения гастроэзофагеальной зоны, а в 62,7% случаев у гастроэнтероло-

гических больных встречаются сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, среди которых ИБС занимает ведущее место [7, 9–11].

Трудности диагностики ИБС заключаются в том, что около 30% пациентов с жалобами на боли в области сердца имеют неизмененные коронарные артерии. В таких случаях необходимо дополнительное обследование для дифференциальной диагностики источника болей, в том числе выявление заболеваний пищевода.

При ведении пациентов с ГЭРБ и ИБС необходимо стремиться к максимальному снижению риска развития осложнений данных заболеваний, а также к длительному контролю симптомов данных заболеваний, ухудшающих качество жизни больных. Первоочередным этапом для достижения этой цели является ведение здорового образа жизни. Это подразумевает изменение характера питания и увеличение физической нагрузки. В случае, когда изменение образа жизни оказывается недостаточно эффективным, для лечения применяются лекарственные препараты.

Ингибиторы протонной помпы в терапии ГЭРБ у больных ИБС

Основными целями лечения больных ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов заболевания, что обеспечивает улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение ослож-

нений, прежде всего рефлюкс-эзофагита. Для лечения осложнений и контроля симптомов наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (ИПП). Они превосходят блокаторы H₂-рецепторов гистамина, прокинетики, цитопротекторы и плацебо как по темпам заживления эрозий при рефлюкс-эзофагите, так и по влиянию на уменьшение симптомов заболевания. ИПП наиболее эффективно поддерживают эндоскопическую ремиссию ГЭРБ. У всех ИПП одинаковый механизм действия, обеспечивающий сходство их клинических эффектов, при этом фармакокинетика каждого ИПП имеет свои особенности (табл. 1) [12–16], определяющие их индивидуальные свойства. Так, ряд показателей фармакокинетики омепразола и эзомепразола возрастает в течение первых дней приема препаратов, затем достигает плато. У лансопразола, пантопразола и рабепразола аналогичные показатели не меняются с начала приема.

Лечебный эффект ИПП при ГЭРБ основан на подавлении кислотопродукции, следствием чего является уменьшение объема и снижение повреждающего эффекта содержимого, поступающего в пищевод (рефлюктанта), что и создает условия для купирования симптомов и заживления поврежденной слизистой оболочки пищевода. Очевидно, что после прекращения приема ИПП кислотопродукция

гастроэнтерология



В лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных ишемической болезнью сердца используются все группы препаратов, применяемых при терапии изолированной ГЭРБ: ингибиторы протонной помпы, альгинаты и другие антациды, прокинетики. Наиболее эффективны препараты группы альгинатов, в частности Гевискон® Форте, в сочетании с прокинетики.

восстанавливается, и нередко возобновляются забросы в пищевод содержимого желудка, вызывающего симптомы и/или повреждение слизистой оболочки пищевода. Следовательно, значительная часть больных ГЭРБ, которым показана терапия ИПП, будет нуждаться в них длительно или даже постоянно. И если больным с эндоскопически негативной формой ГЭРБ возможно назначение терапии «по требованию», то при эрозивной форме заболевания эффективен только постоянный прием ИПП [17].

Важной проблемой безопасности лечения является возможность изменения эффектов лекарственных средств при совместном приеме с ИПП. Метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома Р450. В процессе метаболизма происходит снижение монооксидантной активности цитохрома, которое лежит в основе лекарственных взаимодействий. Наибольшее значение придается воздействию на цитохром СYP2C19, поскольку он участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов. В частности, описано, что в процессе метаболизма омепразол и, частично, лансопризол замедляют метаболизм антипирина, карбамазепина, циклоспорина, диазепам, дигоксина, нифедипина, фенито-

ина, теофиллина, R-варфарина. Среди ИПП пантопризол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома Р450, поскольку после инициального метаболизма в этой системе дальнейшая биотрансформация происходит под воздействием сульфатрансферазы цитозоля, что объясняет меньший потенциал лекарственных взаимодействий пантопризола по сравнению с другими ИПП. Поэтому применение пантопризола предпочтительно у больных, получающих несколько лекарственных препаратов, в частности при ИБС. Накопленные к настоящему времени сведения позволяют заключить, что особенности метаболизма в системе цитохрома Р450 обеспечивают пантопризолу наименьший профиль лекарственных взаимодействий, что делает его наиболее безопасным при необходимости приема препаратов для лечения синхронно протекающих заболеваний. Это положение зафиксировано в четвертом Московском соглашении по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (2010) [18].

Альгинаты и прокинетики в терапии ГЭРБ у больных ИБС

Для контроля симптомов наиболее эффективны ИПП, но они не предназначены для быстрого купирования симптомов. Первый прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, при этом у большинства пациентов в течение первых 2 дней лечения изжога не уменьшается [19, 20]. Препаратами «скорой помощи» при изжоге являются альгинаты и другие антациды. Эффект большинства антацидов связан с химической инактивацией агрессивных компонентов содержимого желудка, поступившего в пищевод. Альгинаты физически препятствуют возникновению гастроэзофагеального рефлюкса за счет образования гелевого барьера (рафта) на поверхности содержимого желудка, то есть оказывают антирефлюксный эффект. Альги-

нат приносит облегчение изжоги в среднем через 66,1 секунды и купирует ее в среднем через 3,6 минуты [21]. Альгинаты действуют так же быстро, как традиционные антациды, но продолжительность их эффекта значительно больше. Структура рафта может оставаться в желудке до 4 часов при условии приема препарата через 30 минут после еды. Быстрое наступление и значительная продолжительность антирефлюксного эффекта, а также отсутствие системного действия позволяют использовать альгинаты у больных ГЭРБ в сочетании с ИБС. Одним из наиболее эффективных препаратов, применяемых в лечении ГЭРБ, является Гевискон®. Препарат быстро купирует симптомы ГЭРБ, не обладает токсичностью, не противопоказан детям, беременным и кормящим женщинам, пожилым больным с церебральным атеросклерозом. Препарат назначают внутрь по 1–2 таблетки после приема пищи, а также по требованию при появлении симптомов желудочной диспепсии. Достоинством альгинатов является их высокий уровень безопасности, отсутствие системных эффектов и лекарственных взаимодействий. При совместном использовании с ИПП у больных с ИБС, особенно на фоне приема препаратов нитрогруппы, дезагрегантов, препаратов салициловой кислоты, отмечаются длительные и часто повторяющиеся симптомы изжоги.

Проведенные в ЦНИИ гастроэнтерологии исследования показали, что 56–60% больных с ИБС, особенно пациенты с избыточным весом, отмечают приступы «ночной» изжоги, которая причиняет массу беспокойств и в значительной мере ухудшает качество жизни больных с кардиальной патологией. Все указанные обстоятельства определяют актуальность использования препаратов альгиновой кислоты.

Помимо таблетированных форм препарата Гевискон® широкое распространение получил препарат Гевискон® Форте в виде суспензии, который может использоваться



Таблица 2. Сравнительная характеристика прокинетиков

Действующее вещество	Механизм действия	Прокинетическое действие	Противорвотное действие	Удлинение интервала Q-T	Экстрапирамидные эффекты	Комментарии
Метоклопрамид	D ₂ -антагонист, 5HT ₄ -агонист	Выраженное	Выраженное	Не вызывает	Часто	Устаревшее средство (не запрещен)
Бромоприд	D ₂ -антагонист, 5HT ₄ -агонист	Выраженное	Выраженное	Не вызывает	Часто	Не разрешен в РФ и США
Домперидон	D ₂ -антагонист	Выраженное	Умеренное	Не вызывает	Редко	Самый часто применяемый прокинетик
Итоприд	D ₂ -антагонист, ингибитор ацетилхолина	Выраженное	Умеренное	Не вызывает	Редко	Новый перспективный прокинетик
Цизаприд	5HT ₄ -агонист	Выраженное	Отсутствует	Вызывает	Не часто	Запрещен* в РФ и США
Мозаприд	5HT ₄ -агонист	Выраженное	Отсутствует	Не вызывает	Редко	Не разрешен в РФ

* Формулировка «запрещен» означает, что препарат был допущен к применению регулирующим органом, но затем, в период действия разрешения, была издана директива об изъятии данного лекарственного средства из обращения.

для лечения рефлюкс-эзофагита и контроля симптомов ГЭРБ не только в виде монотерапии, но и в комбинации с ИПП. Суспензия Гевискон® Форте быстро купирует симптомы изжоги, ее прием особенно эффективен в режиме терапии «по требованию» при наличии отягощающих факторов: ожирения, сахарного диабета, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, ночного кислотного прорыва при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако следует отметить, что существенного влияния на моторные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта, способствующие возникновению рефлюкса, ИПП и альгинаты не оказывают. В связи с этим в лечении ГЭРБ у больных ИБС актуальным является применение прокинетиков в сочетании с препаратом Гевискон® Форте. К подбору прокинетиков следует относиться с учетом побочных действий. Сравнительная характеристика основных прокинетиков приведена в таблице 2.

Широко известны прокинетиками первого поколения (активное вещество метоклопрамид), которые у больных ГЭРБ в сочетании с ИБС применять нецелесообраз-

но ввиду свойственных данным препаратам побочных эффектов. Домперидон является прокинетиком второго поколения и, в отличие от метоклопрамида, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает экстрапирамидных расстройств: спазма лицевой мускулатуры, тризма, ритмической протрузии языка, бульбарного типа речи, спазма глазных мышц, спастической кривошеи, опистотонуса, мышечного гипертонуса и т.п. В отличие от метоклопрамида, домперидон также не является причиной паркинсонизма: гиперкинезов, мышечной ригидности. При приеме домперидона встречаются реже и в меньшей степени выражены такие побочные эффекты метоклопрамида, как сонливость, утомляемость, усталость, слабость, головные боли, повышенная тревожность, растерянность, шум в ушах. Однако более предпочтительным прокинетиком при полиморбидности является препарат с комбинированным механизмом действия (итоприд), являющийся антагонистом дофаминовых D₂-рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Итоприд активизирует высвобождение ацетилхолина,

одновременно препятствуя его деградации. Итоприд в минимальном количестве проникает через гематоэнцефалический барьер, не влияет на продолжительность интервала Q-T и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450, что позволяет использовать данный препарат при полиморбидности. Итоприд оказывает выраженное противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение, устраняя нарушение моторных функций пищевода, которое является ведущим патогенетическим механизмом в развитии гастроэзофагеального рефлюкса у данной категории больных ГЭРБ.

Заключение

Таким образом, в лечении ГЭРБ у больных ИБС используются все группы препаратов, применяемых при лечении изолированной ГЭРБ. Однако выбор терапии должен учитывать не только достижение регресса симптоматики, но и возможные лекарственные взаимодействия препаратов, что позволяет достигнуть эффективного и безопасного результата. ●

Литература
→ С. 69