



## СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В УСЛОВИЯХ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

С.Г. Бурков

Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ, г. Москва

**Б**ольная Ц., 64 лет, обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на почти постоянную мучительную изжогу, усиливающуюся после еды, в положении лежа (особенно ночью во время сна), отрыжку воздухом и кислым, тупые ноющие боли в подложечной области, ощущение жжения между лопатками, периодически возникающую тошноту.

Из анамнеза известно, что изжога беспокоит на протяжении многих лет, лечилась антацидными препаратами с переменным успехом. В течение последнего месяца беспокоят все описанные выше жалобы, а изжога стала постоянной.

Наблюдается у терапевта поликлиники с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, ФК 2-3. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 3, редкие кризы. НК 1. Дисциркуляторная энцефалопатия. Вестибулоатактический синдром. Хронический гастродуоденит. Хронический бескаменный холецистит. Хронический геморрой. Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая полинейропатия. Многоузловой зоб, эутиреоз.

По поводу основных заболеваний регулярно принимает амлодипин 10 мг; конкор 5 мг; престариум а 5 мг; вазилип 20 мг; кардиомагнил 75 г; диабетон МВ 2 таб. 2 раза в день; фенозепам 1 мг (на ночь); курсами предуктал 35 мг 2 раза в день.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Избыточного питания (ИМТ = 29 кг/м<sup>2</sup>). Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски

и влажности. Лимфатические узлы доступные пальпации не увеличены. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыханий 16 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Акцент 2 тона и небольшой систолический шум над аортой. ЧСС = 58 ударов в 1 мин. А/Д = 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен серым налетом. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в подложечной области. Печень не увеличена, не пальпируется. «Пузырные» симптомы отрицательные. Физиологические отправления в норме.

Клинический и биохимический анализы крови и мочи – без значимых отклонений.

Учитывая жалобы на постоянную изжогу для исключения эрозивно-язвенного поражения пищевода была произведена ЭГДС, при которой: Пищевод свободно проходим, слизистая в нижней трети отечна, имеются линейные циркулярно расположенные эрозии размером до 1 см. Определяется пролапс слизистой оболочки желудка в пищевод при антиперистальтических движениях. Кардия зияет. В желудке умеренное количество мутного содержимого. Слизистая в теле и антральном отделе умеренно истончена, отечна, с очагами гиперемии. Складки в теле желудка эластичны, перистальтика глубокая. Биопсия (ХЕЛПИЛ-тест). Привратник сомкнут. Слизистая луковицы двенадцатиперстной кишки отечная, с очагами гиперемии. Заключение: Пептический эзофагит (стадия с по

Лос-Анджелесской классификации). Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Гастрит. Дуоденит. ХЕЛПИЛ-тест отрицательный.

Таким образом, установлен диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Исходя из того, что пациентке, принимающей 5-7 лекарственных препаратов различных групп ежедневно, показано проведение длительной антисекреторной терапии, было решено назначить наиболее предпочтительный в данной ситуации препарат Нольпазу<sup>®</sup> (ингибитор протонной помпы пантопразол компании КРКА), обладающий наименьшими лекарственными взаимодействиями.

## ДЛЯ СПРАВКИ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — заболевание с развитием характерных симптомов и/или воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного или дуоденального содержимого. В 2005 году в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов было принято новое определение заболевания, согласно которому под ГЭРБ подразумевают состояние, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает тревожащие симптомы и осложнения.

ГЭРБ включает в себя неэрозивную, эрозивную рефлюксную болезнь и осложнения. На долю неэрозивной рефлюксной болезни (характеризуется наличием типичного рефлюксного синдрома при отсутствии эрозивных изменений пищевода по данным эндоскопии) приходится около 60% всех случаев заболевания. Доля эрозивной ГЭРБ составляет 30-35% и около 5-10% случаев приходится на осложнения ГЭРБ (язва, стриктура, пищевод Барретта).

ГЭРБ широко распространена в мире, а наибольшая частота симптомов ГЭРБ имеет место в США, в России (исследование МЭГРЭ, 2009) распространенность заболевания составляет 13,3%.

Согласно той же Монреальской классификации ГЭРБ выделяют пищеводные синдромы (типичный рефлюксный синдром, проявляющийся изжогой; синдром рефлюксной боли грудной клетке), синдромы повреждения пищевода (рефлюкс-эзофагит, рефлюксная стриктура, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода), внепищеводные синдромы, связь которых с ГЭРБ доказана (рефлюксного кашля, рефлюксного ларингита, рефлюксной астмы, рефлюксного кариеса) и внепищеводные синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается (фарингит, синусит, идиопатический легочный фиброз, рецидивирующий средний отит).

Ведущим симптомом заболевания на основании которого может быть установлен диагноз ГЭРБ является изжога, встречающаяся у 75-85% больных. Отрыжка кислым (воздухом, пищей), появляющаяся/усиливающаяся при наклонах туловища, как один из ведущих симптомов ГЭРБ, встречается

у более чем 50% больных. Дисфагия (нарушение глотания), одинофагия (боль при глотании) наблюдаются приблизительно у 20% пациентов. Нередко больных беспокоит боль в эпигастральной области, появляющаяся чаще под мечевидным отростком после еды.

Основным методом инструментальной диагностики ГЭРБ является эндоскопический, позволяющий диагностировать наличие рефлюкс-эзофагита, оценить степень его тяжести, провести биопсию с целью морфологического исследования слизистой оболочки пищевода.

Целью лечения ГЭРБ является максимально быстрое купирование симптомов, заживление эзофагита, предупреждение развития рецидивов и осложнений заболевания.

Традиционные рекомендации по изменению стиля жизни (подъем изголовья кровати, отказ от пищи, оказывающей расслабляющее действие на нижний пищеводный сфинктер или имеющей раздражающее действие на пищевод, прием пищи не позднее, чем за 3-4 часа до сна, прекращение курения, снижение веса, при возможности отказ от приема ряда лекарственных препаратов, оказывающих расслабляющее действие на нижний пищеводный сфинктер, нарушающих моторику пищевода), к сожалению, оказались малоэффективными.

Для лечения ГЭРБ применяют лекарственные средства различных классов (антациды, алгинаты, прокинетики, H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы), однако, в последние годы все исследователи единодушно согласились с мнением, что оптимальные результаты лечения могут быть получены лишь при применении самых мощных блокаторов желудочной секреции — ингибиторов протонной помпы (ИПП), поскольку была доказана связь между значениями внутрижелудочного pH, внутрипищеводного pH и заживлением рефлюкс-эзофагита. Заживление эрозий пищевода происходит в 90% случаев, если удается поддерживать показатели внутрижелудочного pH более 4 не менее 22 часов в сутки. Наиболее надежно такой результат обеспечивают именно ИПП.

Установлено, что длительность основного курса лечения всеми известными ИПП составляет от 4 до 12 недель в зависимости от тяжести эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки пищевода, скорости купирования симптоматики, динамики эндоскопической картины. Прогностическим показателем заживления эзофагита может служить исчезновение симптомов ГЭРБ. После заживления эрозивного эзофагита на протяжении 26-52 недель проводится поддерживающая терапия (а при тяжелом эзофагите, возможно, пожизненно).

Учитывая все вышеизложенное (необходимость длительного, возможно, пожизненного приема



ИПП), весьма актуальным становится вопрос выбора наиболее мощного, обеспечивающего продолжительное антисекреторное действие агента. а в условиях полиморбидности, когда пациент вынужден принимать несколько лекарственных средств ежедневно, немаловажное значение в принятии решения о выборе блокатора желудочной секреции для лечения ГЭРБ играет профиль его безопасности.

В этой ситуации неизбежно встает вопрос о лекарственном взаимодействии, возможном развитии нежелательных побочных явлений, поскольку, попадая в организм человека лекарственные средства (ЛС) воздействуют не только на патологический процесс, но и вступают во взаимодействие друг с другом (под взаимодействием ЛС понимают изменение действия одного препарата под влиянием другого). Рациональным сочетанием препаратов удастся в ряде случаев уменьшить их токсичность, поскольку хорошо известно, что лекарственное взаимодействие может приводить к очень серьезным неблагоприятным последствиям. По данным статистических исследований, в результате взаимодействия ЛС развивается около 50% побочных реакций на препараты, а среди пациентов, умерших в результате побочных реакций от лекарств, приблизительно 30% скончались вследствие взаимодействия препаратов. Поэтому с целью предотвращения неблагоприятных эффектов, наиболее оправданным является подбор комбинации ЛС с наименьшей степенью взаимодействия. Исходя из этого, становится очевидной значимость оценки возможных лекарственных взаимодействий при подборе терапии. Знания об основных лекарственных взаимодействиях позволяют врачу повысить безопасность проводимой терапии. В современных условиях, когда пациенты получают одновременно сразу несколько ЛС для лечения их заболевания (заболеваний), проблема лекарственного взаимодействия представляется крайне важной для практического врача. Ведь неблагоприятные явления, возникшие вследствие лекарственного взаимодействия, могут приводить к потере терапевтического эффекта или усилению токсичности (передозировке).

По мере накопления практического опыта были выработаны подходы к дифференцированному использованию различных ИПП в зависимости от особенностей их фармакодинамики. Различия касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоблокирующего эффекта (зависит от их рН-селективности), взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р 450.

Установлено, что все ИПП, за исключением пантопразола, обратимо связывают или цистеин-813, или цистеин-321 (лансопразол) протонной помпы, что приводит к ковалентной блокаде помпы. В отличие от них пантопразол связывается сразу с двумя цистеинами — 813 и 822. Последний цистеин имеет уникальное значение, так как именно он

обеспечивает устойчивость связывания и длительность ингибирования протонной помпы и, соответственно, блокады продукции кислоты. Поэтому после прекращения приема других ИПП кислотность восстанавливается за счет нарушения химической связи с протонной помпой, а при использовании пантопразола — преимущественно в результате синтеза новых помп. В итоге время восстановления секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 часов, для омепразола и рабепразола около 30, а пантопразола — приблизительно 46 часов. То есть пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект, что чрезвычайно важно для лечения эрозивно-язвенных поражений пищевода.

В печени все ИПП подвергаются экстенсивному метаболизму при участии цитохромной системы Р450. Это полифункциональная ферментная система, имеющая в своем составе около 250 установленных на сегодня изоферментов, которые участвуют не только в метаболизме лекарств, но и в синтезе ряда биологически активных субстанций. Описан такой феномен, как полиморфизм Р450, смысл которого состоит в различной активности некоторых изоферментов системы цитохрома у отдельных индивидуумов. Феномен полиморфизма имеет ряд клинически значимых следствий, среди которых наиболее важными являются генетически детерминированное снижение скорости метаболизма поступившего в организм ЛС и неизбежное межлекарственное взаимодействие вследствие увеличения нагрузки на соответствующие изоферменты цитохрома Р450. Именно поэтому, метаболизируясь в печени и влияя на микросомальные ферменты гепатоцитов, большинство ИПП, ингибируют метаболизм многих лекарственных средств, таких как диазепам, фенитоин, варфарин, β-адреноблокаторы, дигоксин, теofilлин, диклофенак, кларитромицин.

Нольпаза<sup>®</sup> не аккумулируется в организме, а повторные приемы препарата в течение суток не влияют на его фармакокинетику. Более того, с учетом особенностей метаболизма нет необходимости в специальном подборе дозы препарата у пожилых больных или пациентов с почечной или умеренно выраженной печеночной недостаточностью. Поэтому Нольпаза<sup>®</sup> в условиях полиморбидности является идеальным антисекреторным препаратом для пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные средства.

## ЛЕЧЕНИЕ

В связи с выявленным эрозивным поражением слизистой оболочки пищевода (ГЭРБ, стадия с по Лос-Анджелесской классификации) больной была назначена Нольпаза<sup>®</sup> в дозе 40 мг утром, натощак.

Мучительная изжога и отрыжка кислым были купированы в первые 3 дня терапии. Проведенная на 28 день контрольная ЭГДС, зафиксировала

положительную динамику: в нижней трети пищевода сохранялись гиперемия, умеренно отечная слизистая оболочка, циркулярные эрозии зажили полностью.

Пациентке было рекомендовано продолжить лечение Нольпазой® в дозе 40 мг/сут. В течение 6 недель с последующим приемом препарата в дозе 20 мг в режиме «по требованию» (в день появления изжоги больная принимает 20 мг Нольпазы® и на следующий свободный от изжоги день ЛС принимается повторно).

В заключение следует отметить, что Нольпаза® выпускается в двух дозировках — в таблетках по 20 мг и 40 мг, это позволяет легко подобрать

пациенту необходимую дозу. Например, в случае эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки пищевода может быть назначена одна таблетка Нольпазы® 40 мг однократно утром. Поддерживающий прием препарата (в дозе 20 мг) может и должен продолжаться на протяжении всего периода необходимой антисекреторной терапии.

Благодаря высокой эффективности и высокому профилю безопасности на сегодня наиболее оправданным признано назначение для лечения и поддерживающей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни препарата Нольпаза®.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурков С.Г. Ультразвуковая диагностика аксиальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997; 2: 80-82.
2. Бурков С.Г., Атабекова Л.А., Александрова Т.А., Славянова И.Л. Трансабдоминальная ультразвуковая диагностика заболеваний пищевода. Кремлевская медицина. 2000; 1: 80-83.
3. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А. Болезни пищевода и желудка: Кратк. практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ; 2002. 144.
4. Положенкова Л.А. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы в терапевтической практике (клиника, диагностика и лечение). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1973. 19.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей. В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др. Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтера; 2003. 1046.
6. Aging and the gastrointestinal tract / volume editors, A. Pilotto, P. Malfertheiner, P.R. Holt. KARGER, Basel. 2003; 32: 218 p.
7. Avidan D., Sonnenberg A., Schnell T.G., Sontag S.J. Walking and chewing reduce postprandial acid reflux. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 151-155.
8. Cameron A.J. Barrett's esophagus: Prevalence and size of hiatal hernia. *Fm. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 2054-2059.
9. Carlsson R., Galmiche J.P., Dent J., Lundell L., Frison L. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: A meta-analysis of long-term omeprazole trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 11: 473-482.
10. Chiba N., De Gara C.J., Wilkinson J.M., Hunt R.H. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798-1810.

