Рациональная антисекреторная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Д.Н.Андреев, Д.Т.Дичева
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

По современным представлениям гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов, ассоциированных с повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого.

Эпидемиология

Актуальность проблемы ГЭРБ в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля во многом детерминирована высокой распространенностью этой патологии с перманентной тенденцией к росту. Так, в странах Западной Европы и США эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что до 40% лиц постоянно (с разной частотой) испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ. В России, согласно данным исследования МЭГРЕ (многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России»), распространенность заболевания в крупных городах варьирует от 11,6 до 23,6%. При этом стоит отметить, что истинная распространенность ГЭРБ в несколько раз превышает все статистические данные, это обусловлено высокой вариабельностью симптоматики и низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ЛОСЕК® МАПС®

Таблетки ***Лосек® МАПС®*** рекомендуется принимать утром, таблетку следует глотать целиком, запивая жидкостью, не разжевывая. Таблетки можно растворять в воде или слегка подкисленной жидкости, например, во фруктовом соке. Этот раствор должен быть использован в течение 30 мин.

При *эзофагеальном рефлюксе* препарат назначают по 20 мг/сут. Курс терапии составляет в среднем 4 нед. В тех случаях, когда после первого курса полное излечение не наступает, обычно назначают повторный 4-недельный курс лечения, в течение которого достигается излечение.

Пациентам с *тяжелой формой эзофагеального рефлюкса* назначают ***Лосек® МАПС®*** по 40 мг/сут; курс лечения составляет в среднем 8 нед.

Пациентам с *эзофагеальным рефлюксом в фазе ремиссии* назначают ***Лосек® МАПС®*** по 10 мг/сут в виде длительных курсов поддерживающей терапии. В случае необходимости дозу можно увеличить до 20–40 мг.

При *симптоматическом гастроэзофагеальном рефлюксе* режим дозирования устанавливают индивидуально. Препарат назначают по 10–20 мг/сут. Курс лечения составляет 4 нед. Если по окончании терапии симптомы не исчезают, рекомендуется изменить схему лечения.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства.
Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

Клиническая картина

В зависимости от характера повреждения слизистой оболочки пищевода специалистами принято различать две основные формы ГЭРБ:

1. Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ).
2. Эрозивный рефлюкс-эзофагит (РЭ).

При НЭРБ (60–65% случаев) эндоскопические проявления эзофагита отсутствуют или имеет место катаральный РЭ. В этом случае диагноз устанавливается на основании типичной клинической картины с учетом данных, полученных при дополнительных методах исследования (pH-метрическом, рентгенологическом, манометрическом).

РЭ (30–35% случаев) сопровождается появлением эрозивных повреждений на поверхности слизистой оболочки пищевода. В настоящее время РЭ принято классифицировать согласно Лос-Анджелесской классификации, предложенной в 1994 г. на X Всемирном съезде гастроэнтерологов (табл. 1). Стоит отметить, что выраженность клинической симптоматики и снижение качества жизни у больных НЭРБ и РЭ практически сопоставимы.

Выраженная полиморфность клинической картины ГЭРБ с широкой вариацией симптомов заболевания нередко приводит к многочисленным диагностическим ошибкам. На сегодняшний день принято считать, что интенсивность и активность клинических проявлений ГЭРБ зависят от длительности, агрессивности и частоты воздействия рефлюктата на слизистую оболочку пищевода, при этом выраженность этих проявлений не коррелирует с тяжестью патологических изменений в слизистой.

Все симптомокомплексы ГЭРБ разделяют на пищеводные (эзофагеальные) и внепищеводные (внеэзофагеальные); табл. 2. Традиционно к ведущим пищеводным симптомам ГЭРБ принято относить изжогу, отрыжку, срыгивание, болезненное или затрудненное прохождение пищи. Эти проявления с учетом постоянного рецидивирования значительно снижают социальную активность пациентов и ухудшают качество их жизни.

Наиболее характерный симптом ГЭРБ – изжога, которая выявляется примерно у 83% пациентов. Другим ведущим симптомом заболевания является отрыжка, встречающаяся достаточно часто, она обнаруживается у 52% больных. Факт усиления типичен для обоих симптомов после приема пищи, газированных напитков, кофе, алкоголя и физических нагрузок. В то же время дисфагия и одинофагия наблюдаются реже, в среднем у 19% пациентов с ГЭРБ. Характерная особенность данных симптомов – их перемежающийся характер. Стоит отметить, что появление более стойкой дисфагии и одновременное уменьшение изжоги могут свидетельствовать о формировании стриктуры пи-

щевода. В последнее время большое внимание уделяется внепищеводным проявлениям ГЭРБ, которые условно называются «масками» данного заболевания. Информированность клинициста о подобных проявлениях необходима для более точного проведения дифференциальной диагностики.

Терапия

Лечение ГЭРБ должно быть направлено на уменьшение рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. Большая роль в терапии ГЭРБ отводится немедикаментозному лечению, так называемому антирефлюксному режиму, которое сводится к коррекции образа жизни, привычек и диеты пациента. Однако главенствующую роль в лечении ГЭРБ играет антисекреторная терапия. Ведь согласно многочисленным экспериментальным и клиническим исследованиям именно соляная кислота как компонент рефлюктата является основным фактором, повреждающим слизистую оболочку пищевода. Однако период применения блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин и др.) с целью лечения ГЭРБ нельзя было назвать эффективным. Использование данного класса антисекреторных препаратов позволяло добиваться адекватного контроля над изжогой и успешного заживления эрозивных повреждений пищевода лишь у 1/2 пациентов. Более того, терапия блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов нередко была ассоциирована с побочными действиями этих лекарств, что ограничивало их применение. Однако введение в клиническую практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) привело к революционному прорыву в лечении ГЭРБ.

Ингибиторы протонной помпы

Первый ИПП – омепразол был зарегистрирован в 1988 г. в Европе под торговым названием Лосек (AstraZeneca, Швеция). Уже в 1996 г. Лосек стал самым продаваемым фармацевтическим товаром в мире. При этом, несмотря на более чем 20-летнюю историю, он до сегодняшнего дня остается одним из самых востребованных лекарственных средств.

Антисекреторная терапия с использованием ИПП является «золотым стандартом» лечения ГЭРБ. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в купировании симптоматики заболевания, а также заживлении эрозивных повреждений пищевода. Более высокая эффективность ИПП по сравнению с блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов была неоднократно продемонстрирована в разных клинических исследованиях и метаанализах (табл. 3).

Уникальность и клиническая эффективность ИПП заключаются в их высокоселективном механизме действия. Данный класс препаратов необратимо блокирует активные протонные помпы, встроенные в апикальный полюс мембраны париетальных клеток. По химической природе ИПП являются слабыми основаниями, они накапливаются в канальцах париетальных клеток, где в кислой среде происходят их протонирование и преобразование в активную форму (сульфенамид). Сульфенамид ковалентно с помощью дисульфидных связей соединяется с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию фермента и угнетению секреции соляной кислоты. Кислотосупрессивный эффект ИПП по отношению как к базальной, так и стимулированной секреции длится в течение 24 ч и более. Примерно столько времени требуется париетальной клетке на синтез и интеграцию в мембрану новых молекул про-

Таблица 1. Классификация РЭ (Лос-Анджелес, 1994)

Степень РЭ	Эндоскопическая картина
A	Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
B	Одно (или более) поражение слизистой оболочки длиной более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
C	Поражение слизистой оболочки распространяется на две и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75% окружности пищевода
D	Поражение слизистой оболочки распространяется на 75% и более окружности пищевода

Таблица 2. Клинические синдромы, ассоциированные с ГЭРБ (Монреаль, 2005)

Пищеводные (эзофагеальные) синдромы		Внепищеводные (экстраэзофагеальные) синдромы	
проявляющиеся исключительно симптомами	с повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	установлена связь с ГЭРБ	предполагается связь с ГЭРБ
1. Классический рефлюксный синдром 2. Синдром боли в грудной клетке	1. Рефлюкс-эзофагит 2. Стриктуры пищевода 3. Пищевод Барретта 4. Аденокарцинома пищевода	1. Кашель рефлюксной природы 2. Ларингит рефлюксной природы 3. Бронхиальная астма рефлюксной природы 4. Эрозии зубной эмали рефлюксной природы	1. Фарингит 2. Синуситы 3. Идиопатический фиброз легких 4. Рецидивирующий средний отит

Таблица 3. Сравнительная оценка эффективности ИПП и блокаторов H_2-рецепторов при лечении РЭ (данные метаанализа N.Chiba и соавт.)

	ИПП	Блокаторы H_2-рецепторов
Заживление эзофагита, %	83,6±11,4	51,9±17,1
Купирование изжоги, %	77,4±10,4	47,6±15,5
Скорость заживления, %/нед	11,7	5,9

Рис. 1. Сравнение суточной антисекреторной активности блокаторов H_2-рецепторов (ранитидин) и омепразола.

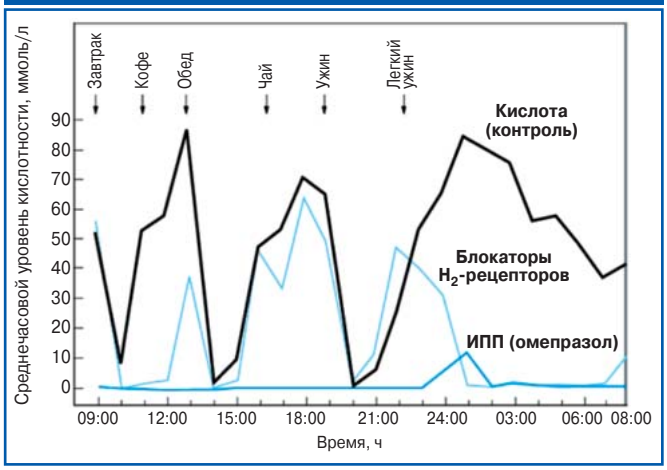
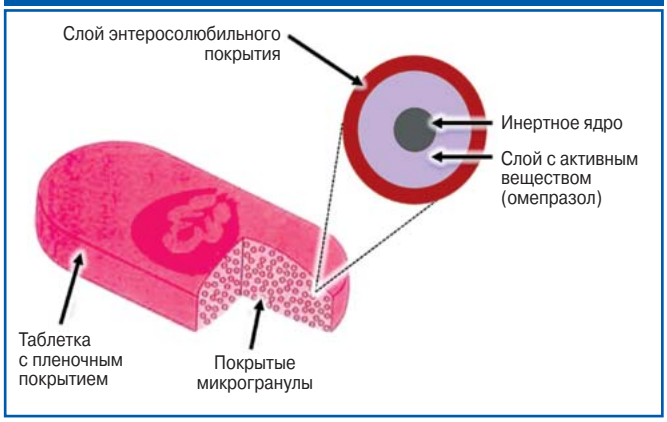


Рис. 2. Структура МАПС-таблетки препарата Лосек МАПС.



тонной помпы. Показано, что однократный прием ИПП в средней терапевтической дозе приводит к угнетению желудочной кислотопродукции на 80–98%, что существенно больше по сравнению с блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов (рис. 1). Данные фармакологические преимущества и обусловливают высокую эффективность ИПП в терапии ГЭРБ.

Помимо высокой эффективности ИПП являются препаратами с хорошим профилем безопасности. Побочные явления при применении ИПП встречаются редко. Так, по данным литературы, при коротких курсах терапии возможны побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, такие как повышенная утомляемость (2%), головная боль (2–3%), головокружение (1%), и со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея – 2% больных или запоры – 1%). Однако в клинической практике это, как правило, единичные случаи.

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации ИПП являются препаратами выбора для лечения как НЭРБ, так и РЭ. При НЭРБ ИПП назначается однократно в дозе 20 мг (или эквивалентной) в течение 4–6 нед. В случае эрозивного РЭ длительность терапии зависит от тяжести поражения пищевода, которая, как уже говорилось, определяется согласно Лос-Анджелесской классификации. Так, при РЭ степени А длительность терапии составляет 4 нед, а при степенях B, C, D – от 6 до 12 нед. При наличии внепищеводных проявлений ГЭРБ необходимо назначать удвоенную дозу ИПП, а также пролонгировать терапию до 12 нед и более.

Прогресс в фармакологии не стоит на месте. На сегодняшний день в клиническую практику, помимо омепразола, были внедрены и многие другие представители ИПП, однако эталонным препаратом из этой группы можно назвать эзомепразол (Нексиум®; AstraZeneca, Швеция). Эзомепразол представляет собой S-энантиомер омепразола, именно детерминированная пространственная ориентация определяет ряд преимуществ данного препарата по отношению к другим представителям группы ИПП, являющимися рацематами (смесь S- и R-изомеров). Так, в рамках феномена стереоселективности метаболизм эзомепразола как S-изомера протекает в 3 раза медленнее, чем метаболизм его рацемата (омепразола). Данное явление находит свое отражение в увеличении такого показателя, как площадь под кривой «концентрация в плазме–время» (AUC). Преимущества фармакокинетического профиля эзомепразола позволяют ему более эффективно и стабильно блокировать протонную помпу. Отражением этого является тот факт, что эзомепразол в 1,4 раза больше подавляет базальный уровень желудочной секреции, чем омепразол (90,7% против 64,5%). В рамках терапии ГЭРБ при лечении РЭ эзомепразол в дозе 40 мг показал свое превосходство над всеми другими ИПП.

Результаты исследований

В настоящий момент в России до 90% всех реализованных ИПП составляет омепразол. Это во многом объясняется ценовой доступностью многочисленных генериков омепразола. Однако стоит отметить, что в нашей стране нет единого реестра, в котором бы сравнивалась эффективность оригинального препарата и его генериков. Как известно, не всегда генерик обладает должной биологической, фармацевтической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату в силу использования некачественных субстанций и вспомогательных веществ, а также малой доступности ряда стран-производителей для контроля в сфере фармацевтической продукции (Индия, Китай, Пакистан и др.). В связи с этим в настоящее время практикующий врач нередко сталкивается с проблемой недостаточной эффективности генерических препаратов. Характерной иллюстрацией подобного тренда является ретроспективное исследование S.Cammarota и соавт. (2012 г.) в Неаполе (Италия), в котором оценивались частота и причины замены оригинального ИПП на генерик, а также потенциальная фармакоэкономическая выгода от этого субститута. Результаты данной работы продемонстрировали, что замена ИПП на генерик повлекла за собой достоверный рост расходов (как прямых, так и косвенных) на лечение в среднем на 61,14 евро в год на человека. Подобные результаты лишний раз подтверждают целесообразность использования оригинальных препаратов в протоколах лечения ГЭРБ.

Естественно, как уже было сказано, существенным доводом в пользу назначения генериков всегда была их меньшая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом. Однако с 2013 г. это преимущество было нивелировано компанией AstraZeneca за счет существенного снижения цены на оригинальный препарат омепразола – Лосек. Таким образом, действительно качественный оригинальный препарат стал намного доступнее пациентам. Помимо этого стоит отметить, что Лосек выпускается в форме высокотехнологичной таблетки МАПС (MUPS – multiple unit pellet system). Эта лекарственная форма омепразола запатентована компанией AstraZeneca как самостоятельная

ввиду ряда структурных особенностей. Каждая МАПС-таблетка состоит из множества микрогранул омепразола (~1000), покрытых дополнительной энтеросолюбильной защитной оболочкой (рис. 2). Благодаря данной структуре активно действующее вещество не подвергается агрессивному воздействию соляной кислоты и омепразол высвобождается лишь в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, что обеспечивает предсказуемый и воспроизводимый антисекреторный эффект Лосека.

Таким образом, рациональная терапия ГЭРБ эволюционировала с момента введения в клиническую практику ИПП. Именно этот класс антисекреторных препаратов позволил обеспечить высокую частоту заживления эрозий пищевода (85–90%) в сочетании с адекватным контролем симптоматики ГЭРБ. В настоящее время основными принципами лечения ГЭРБ можно считать необходимость назначения стандартных доз ИПП в качестве проведения длительной (не менее 4–8 нед) основной терапии и последующей поддерживающей терапии в течение 6–12 мес. В связи с гетерогенными различиями в эффективности генерических препаратов в клинической практике целесообразно отдавать предпочтение оригинальным ИПП. Снижение стоимости Лосека в нынешнем году, безусловно, обеспечивает большую доступность этого оригинального высококачественного препарата для пациентов.