И.В. МАЕВ [1], д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, **Д.Т. ДИЧЕВА** [1], к.м.н., доц., **Д.Н. АНДРЕЕВ** [1], **Н.Г. АНДРЕЕВ** [1], к.м.н., доц., **И.Ю. ГУРТОВЕНКО** [2], к.м.н., **Е.Н. БИТКОВА** [1]

[1] ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

[2] ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРОКИНЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) не случайно получила название «болезнь XXI века» в силу чрезвычайно большой распространенности и поражения лиц различных возрастных групп. Рост заболеваемости аденокарциномой пищевода привел исследователей к выявлению цепочки патологических изменений: ГЭРБ – пищевод Баррета – аденокарцинома пищевода. Диагностику заболевания затрудняет наличие нетипичных внепищеводных проявлений, которые нередко приводят к диагностическим ошибкам и неадекватным лечебным мероприятиям. Это в свою очередь увеличивает процент осложнений ГЭРБ, особенно у социально активных пациентов молодого возраста, как правило, не соблюдающих даваемых врачом рекомендаций по модификации образа жизни, что приводит к формированию осложненной формы заболевания.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, терапия, прокинетики, итоприда гидрохлорид, Итомед®

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям 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 [1–3]. В зависимости от характера повреждения слизистой оболочки пищевода специалистами принято различать две основные формы ГЭРБ:

1. Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) или эндоскопически-негативная рефлюксная болезнь;
2. Рефлюкс-эзофагит (РЭ) [2–4].

При НЭРБ (60–65% случаев) эндоскопические проявления эзофагита отсутствуют или имеет место катаральный рефлюкс-эзофагит. 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 эрозий на поверхности слизистой пищевода. При этом стоит отметить, что выраженность клинической симптоматики и снижение качества жизни у больных НЭРБ и РЭ практически сопоставимы [2, 3].

Как уже говорилось ранее, 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 различной частотой) испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ [5, 6]. В России, согласно данным многоцентрового исследования МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России»), распространенность заболевания в крупных городах варьирует от 11,6 до 23,6% [7]. Стоит отметить, что истинная распространенность ГЭРБ в несколько раз превышает все статистические данные, что обусловлено высокой вариабельностью симптоматики и низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью [2]. Нельзя и не упомянуть тот факт, что за последнее десятилетие наблюдается тенденция к увеличению выявления пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода, что, с одной стороны, связывают с широким внедрением современной эндоскопической техники в медицине, а, с другой стороны, с непосредственным ростом заболеваемости ГЭРБ в мире [8].

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ГЭРБ представляет собой многоэлементный процесс, включающий в себя различные механизмы, такие как:
1) снижение функции антирефлюксного барьера, которое может происходить несколькими путями:

- за счет первичного снижения давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС);
- в результате увеличения спонтанных релаксаций НПС;
- из-за полной или частичной его деструкции (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы);

2) снижение клиренса пищевода:

- химического – вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи;
- объемного – из-за супрессии вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода;

3) агрессивные свойства рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты);
4) неспособность слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию рефлюктата;
5) моторно-тонические нарушения, приводящие к задержке опорожнения желудка;
6) повышение внутрибрюшного давления [8–10].

Резюмируя вышеизложенные патогенетические звенья формирования ГЭРБ, можно утверждать, что данная патология – это кислотозависимое заболевание, возникающее при превалировании факторов агрессии над факторами защиты и развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта [9].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

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 зависит от длительности, агрессивности и частоты воздействия рефлюктата на слизистую оболочку пищевода, при этом выраженность этих проявлений не коррелирует с тяжестью патологических изменений в слизистой [2, 8, 11].

Все симптомокомплексы ГЭРБ принято разделять на пищеводные (эзофагеальные) и внепищеводные (внеэзофагеальные) (*табл. 1*). 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 [1, 2, 4, 12].

Наиболее характерным симптомом ГЭРБ является изжога, которая выявляется примерно у 83% пациентов. Другим из ведущих симптомов заболевания является отрыжка, которая встречается достаточно часто и обнаруживается у 52% больных. Типичным для обоих симптомов является факт усиления после приема пищи, газированных напитков, кофе, алкоголя и физических нагрузок [2, 12]. В то же время дисфагия и одинофагия наблюдаются реже, в среднем у 19% пациентов с ГЭРБ. Характерной особенностью данных симптомов является их перемежающийся характер. Стоит отметить, что появление более стойкой дисфагии и одновременное уменьшение изжоги может свидетельствовать о формировании стриктуры пищевода [2, 10]. Одним из симптомов ГЭРБ может служить боль в эпигастральной области, появляющаяся в проекции мечевидного отростка вскоре после еды и усиливающаяся при наклонах. К другим симптомам ГЭРБ можно отнести ощущение кома в горле при глотании, боль в нижней челюсти, жжение языка [1, 2, 8, 12].

Отдельно стоит отметить, что до 20% пациентов с ГЭРБ имеют клинические признаки другого заболевания – синдрома функциональной диспепсии (ФД) [13, 14]. Такое сочетание усложняет задачу клинициста по верификации диагноза и выбора стратегии терапии, однако информирован-

Таблица 1. Клинические синдромы, ассоциированные с ГЭРБ (Монреаль, 2005) [12]

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 Баррета 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

ность об этом явлении важна для исключения диагностических ошибок. При этом наличие ФД не исключает диагноза ГЭРБ, а служит поводом для постановки нескольких самостоятельных диагнозов и применения дифференцированной диагностической и терапевтической тактики [14].

За последние десятилетия выросло количество работ, посвященных изучению внепищеводных проявлений ГЭРБ, которые условно получили название «масок» данного заболевания [15, 16]. Интерес к данной проблеме подчеркивается тем, что примерно у четверти больных ГЭРБ протекает только с внепищеводными симптомами. Информированность клинициста о подобных проявлениях необходима для более точного проведения дифференциальной диагностики с рядом других соматических патологий. Такие «внепищеводные» симптомы подразделяются на несколько групп: бронхолегочные (кашель, особенно в ночное время, бронхиальная астма, фиброзирующий альвеолит, аспирационная пневмония); отоларингологические (чувство кома в горле, фарингит, ларингит, ларингоспазм, полипы, язвы, гранулемы голосовых складок, синусит, средний отит); кардиологические (боль в грудной клетке некардиального генеза, нарушения сердечного ритма); стоматологические (эрозии эмали зубов, кариес, периодонтит) [15–17].

С 1971 по 1985 гг. проводилось крупное когортное популяционное исследование, которое охватило 8 513 человек. Было показано, что у лиц с исходным диагнозом ГЭРБ, но без признаков заболеваний органов дыхания в начале исследования, после 14-летнего наблюдения было выявлено значительное увеличение риска госпитализаций вследствие развития различной бронхолегочной патологии. Это позволило сделать косвенный вывод о наличии тесной взаимосвязи между патологией дыхательной системы и ГЭРБ [18, 19].

Принято считать, что имеют место два основных патогенетических механизма развития приступов БА на фоне ГЭРБ: рефлекторный (вагусный) и аспирационный. Согласно рефлекторной теории, раздражение рецепторов слизистой дистальной части пищевода кислым желудочным содержимым стимулирует опосредуемый парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы бронхоспазм. В соответствии с аспирационной теорией постоянные забросы микрочастиц желудочного содержимого из проксимальных отделов пищевода в трахею и бронхи (микроаспирация) являются мощным стимулом бронхоконстрикции [18]. Несмотря на наличие данных о взаимном влиянии БА и ГЭРБ, клиническое выявление такого рода сочетанной патологии затруднено, поскольку было показано, что у 25–30% больных БА патологические гастроэзофагеальные рефлюксы имеют бессимптомное течение [19].

При обследовании пациентов с бронхолегочными проявлениями ГЭРБ следует использовать как стандартные методы оценки морфологических и моторно-тонических нарушений органов эзофагогастродуоденальной зоны, так и дополнительные исследования респираторной системы. Уже на стадии расспроса жалоб и анамнеза можно выявить факторы, указывающие на вероятную роль ГЭРБ в развитии или усугублении симптомов астмы: позднее начало астмы; ухудшение симптомов астмы после еды, в положении лежа, после физической нагрузки; ухудшение симптомов астмы в ночное время; временное совпадение кашля, хрипов, диспноэ с симптомами рефлюкса [20].

В рамках диагностики ГЭРБ стандартными методами обследования верхних отделов пищеварительной системы являются эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и 24-часовое мониторирование pH пищевода и желудка. Так, ЭГДС позволяет не только отдифференцировать форму гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ или РЭ), но и дать представление о степени поражения слизистой оболочки пищевода и выявить наличие осложнений данного заболевания (стриктуры пищевода, язвенные поражения слизистой оболочки, формирование пищевода Баррета, кровотечения из эрозий/язв). Суточная внутрипищеводная pH-метрия позволяет оценить продолжительность и длительность эпизодов рефлюкса (pH < 4) и проследить их связь с симптоматикой, что может сыграть большую роль в плане идентификации внепищеводных проявлений ГЭРБ. Дополнительными методами исследования являются: анкетирование (специальная анкета для пациентов дает возможность выявить взаимосвязь между патологическими гастроэзофагеальными рефлюксами и их внепищеводными проявлениями), рентгенография грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания (бодиплетизмография, пневмотахометрия, компьютерная спирометрия, пикфлоуметрия), а также сцинтиграфия легких, которая позволяет зафиксировать рефлюкс-индуцированную микроаспирацию с высокой специфичностью и степенью чувствительности [1, 2, 9].

ТЕРАПИЯ

Лечение ГЭРБ должно быть направлено на уменьшение рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктата,

улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода [2, 3]. Большая роль в терапии ГЭРБ отводится немедикаментозному лечению, т. н. «антирефлюксному режиму», которое сводится к коррекции образа жизни, привычек и диеты пациента [2, 10, 21, 22].

На сегодняшний день базисными препаратами для лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [23, 24]. Применение ИПП у пациентов с ГЭРБ делает рефлюктат менее агрессивным за счет снижения кислотопродукции в желудке. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) ИПП являются препаратами выбора для лечения как РЭ, так и НЭРБ [2]. При НЭРБ ИПП назначаются в стандартной дозировке в течение 4–6 нед. При РЭ продолжительность лечения зависит от степени повреждения слизистой оболочки пищевода и определяется эндоскопической динамикой процесса. Так, при единичных эрозиях средняя длительность терапии составляет 4 нед., а при множественных – до 8 нед. В случае недостаточного контроля симптоматики заболевания, медленном заживлении эрозий, а также при внепищеводных проявлениях ГЭРБ рекомендуется назначение ИПП в двойной дозе с увеличением продолжительности лечения до 12 нед. и более. В дальнейшем может проводиться поддерживающая терапия «по требованию» [2, 3, 23]. На этом этапе как вспомогательные средства для быстрого купирования симптоматики могут быть использованы антациды или альгинаты [25, 26].

Не так давно в РФ был зарегистрирован новый дженерик омепразола – Цисагаст. Достоинством Цисагаста является форма выпуска: капсула содержит микросферические гранулы препарата, которые поступают в двенадцатиперстную кишку неизмененными, что обеспечивает большую терапевтическую эффективность. Еще одной важной особенностью Цисагаста является небольшой размер капсулы, что делает ее более удобной при проглатывании, например в случае дисфагии. Помимо этого, возможно также вскрывать капсулу при выраженных нарушениях акта глотания, которые могут наблюдаться у пациентов, страдающих ГЭРБ [21].

Вторым важным компонентом комплексной фармакотерапии ГЭРБ являются прокинетики. Назначение этих препаратов объясняется их способностью усиливать антропилорическую моторику, которая приводит к повышению тонуса НПС и более ускоренной эвакуации желудочного и дуоденального содержимого.

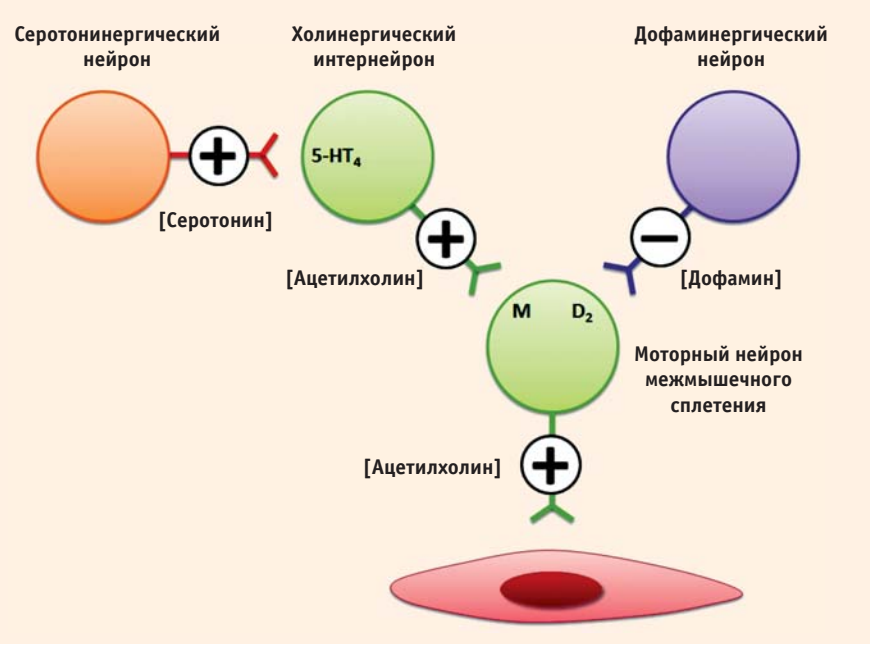
Прокинетики представляют собой химически и фармакологически достаточно гетерогенную группу препаратов. При этом основным механизмом их действия считается стимуляция высвобождения ацетилхолина из моторных нейронов межмышечного сплетения [27, 28]. Для реализации этой функции прокинетики могут воздействовать на различные рецепторные компоненты нейрональной связи, регулирующей функцию моторных нейронов межмышечного сплетения. Так, прокинетики могут стимулировать холинергические интернейроны, обладая агонистическим действием по отношению к серотониновым 5-HT_4-рецепторам или блокировать ингибирующее воздействие дофаминергических нейронов, обладая антагонистическим действием по отношению к дофаминовым D_2-рецепторам (*рис. 1*) [29, 30]. В свою очередь, ацетилхолин, являясь основным медиатором тонуса мышечных компонентов ЖКТ, увеличивает тонус НПС [28].

На сегодняшний день в качестве прокинетиков в России используются метоклопрамид, домперидон и итоприда гидрохлорид [1, 3, 21, 23]. Практикующие гастроэнтерологи все чаще отдают предпочтение последнему препарату в силу его эффективности и отсутствию побочных эффектов [3, 21].

Итомед® является недавно зарегистрированным препаратом итоприда гидрохлорида, который обладает комбинированным механизмом действия, являясь антагонистом дофаминовых D_2-рецепторов и ингибитором ацетилхолинестеразы. В отличие от домперидона (однонаправленного антагониста дофаминовых D_2-рецепторов), Итомед активизирует высвобождение ацетилхолина, в то же время препятствуя его деградации [28, 31]. Последний эффект реализуется за счет ингибирования ацетилхолинестеразы. Такой двойной профиль прокинетического механизма действия Итомеда делает его с фармакологической точки зрения более перспективным препаратом для лечения ГЭРБ [29].

Важно отметить, что Итомед метаболизируется флавинзависимой монооксигеназой и не взаимодействует с ЛС, метаболизирующимися ферментной системой цитохрома Р450, в

Рисунок 1. Схематическая модель межнейрональных связей, задействованных в регуляции функции моторных нейронов межмышечного сплетения [3]



т. ч. ИПП, часто применяемыми в схемах лечения ГЭРБ [23, 32]. Итомед оказывает выраженное противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Кроме того, препарат снижает частоту возникновения спонтанных релаксаций НПС – одного из ведущих патогенетических компонентов ГЭРБ [33].

Итомед отличается хорошей переносимостью и редким возникновением побочных эффектов, в т. ч. и при длительном клиническом применении. Итомед обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [29]. Значимым преимуществом в сравнении с домперидоном является отсутствие повышения уровня пролактина в крови и развития гинекомастии при использовании препарата в обычных терапевтических дозах. Для препарата не отмечено влияния на продолжительность интервала QT [28].

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 у пациентов, страдающих ГЭРБ, наблюдалось значительное уменьшение частоты возникновения изжоги и степени ее выраженности уже к третьим суткам от начала приема препарата [32]. По данным G. Holtmann и соавт. (2006), применение итоприда оказывало достоверно более высокий уровень купирования клинической симптоматики по сравнению с группой плацебо [34]. Результаты, полученные зарубежными исследователями, согласуются и с нашим клиническим опытом. Итомед при ГЭРБ рекомендовано назначать по 50 мг 3 раза в сутки за 30 мин до приема пищи [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время основными принципами лечения ГЭРБ можно считать необходимость назначения стандартных доз ИПП в сочетании с современными прокинетическими препаратами. Адекватное лечение ГЭРБ помогает предотвратить трансформацию заболевания в пищевод Баррета и последующую аденокарциному, что можно считать главенствующей задачей лечения ГЭРБ в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рапопорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. (Пособие для врачей). М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009.
2. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: «ГЭОТАР медиа», 2008.
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Cons Med.*, 2013, 8: 30-34.
4. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С, Машарова А.А. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология,* 2007, 5: 4-10.
5. Nandurkar S, Talley NJ. Epidemiology and natural history of reflux disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2000, 5: 743-757.
6. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S: Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut,* 2005, 54: 710-717.
7. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология,* 2009, 6: 4-12.
8. Mitlyng BL, Ganz RA. Understanding the GERD. *Minn Med.,* 2012, 95(4): 42-5.
9. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., Антоненко О.М., Щербенков И.М.. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Учеб.-метод. пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000.
10. Джулай Г.С., Секарёва Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. Методические рекомендации для врачей. Под ред. проф. В.В. Чернина. Тверь: М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010.
11. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет,* 2012, 2: 56-60.
12. Kandulski A., Malfertheiner P. Gastroesophageal reflux disease--from reflux episodes to mucosal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.,* 2011, 9(1): 15-22.
13. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии,* 2013, 5: 17-22.
14. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Мед. совет*, 2012, 9: 13-20.
15. Маев И.В., Юренев Г.Л., Биткова Е.Н., и др. Оптимизация терапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и сочетанием бронхиальной астмы с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Фарматека,* 2013, 2: 59-64.
16. Rosemurgy AS, Donn N, Paul H, Luberice K, Ross SB. Gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am.,* 2011, 91(5): 1015-29.
17. Wasowska-Krolikowska K, Toporowska-Kowalska E, Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med Sci Monit,* 2002, 3: 64-71.
18. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevelance of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest*, 1996, 109: 316-322.
19. Nakase H, Itani T, Mimura J. Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux: significance of endoscopic grade of reflux oesophagitis in adult asthmatics. *J. Gastroenter. Hepatol.*, 1999, 14: 715-722.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.