



Новые возможности оптимизации терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Л.В. Масловский, О.Н. Минушкин,
кафедра гастроэнтерологии, ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ

OK

Резюме

С жалобами на изжогу больные чаще обращаются в аптеку, чем в поликлинику. Увы, они не слишком серьезно относятся к этому симптому и лечатся самостоятельно. Впрочем, и некоторые практикующие врачи недостаточно осведомлены об изжоге и заболеваниях, о которых она может свидетельствовать, недооценивают ее последствия и нерационально проводят терапию.

NB!

Изжога – клинический маркер патологии пищевода и верхних отделов пищеварительного тракта. Тактика ведения: стандартный набор диагностических и дифференциально-диагностических мероприятий, установление диагноза и назначение лечения (ИПП).

OK

В основе патогенеза ГЭРБ лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), возникающий из-за недостаточности запирающего механизма кардии (в первую очередь несостоятельности нижнего пищевода сфинктера и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), а результат его воздействия на слизистую оболочку пищевода (формирование симптомов, повреждений) определяется составом (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин, панкреатические ферменты и т.д.), длительностью воздействия (адекватность пищевода клиренса) и собственной резистентностью слизистой. Возникновению ГЭР способствует повышение внутрибрюшного (при ожирении, беременности) и внутрижелудочного давления (желудочный стаз, дуоденостаз функциональной или органической природы).

¹Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевтический архив 2011, т. 83, №1, с. 45–50.

В основе патогенеза ГЭРБ лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), возникающий из-за недостаточности запирающего механизма кардии (в первую очередь несостоятельности нижнего пищевода сфинктера и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), а результат его воздействия на слизистую оболочку пищевода (формирование симптомов, повреждений) определяется составом (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин, панкреатические ферменты и т.д.), длительностью воздействия (адекватность пищевода клиренса) и собственной резистентностью слизистой. Возникновению ГЭР способствует повышение внутрибрюшного (при ожирении, беременности) и внутрижелудочного давления (желудочный стаз, дуоденостаз функциональной или органической природы).

(адекватность пищевого клиренса) и собственной резистентностью слизистой. Возникновению ГЭР способствует повышение внутрибрюшного (при ожирении, беременности) и внутрижелудочного давления (желудочный стаз, дуоденостаз функциональной или органической природы).

Эксперты рекомендуют

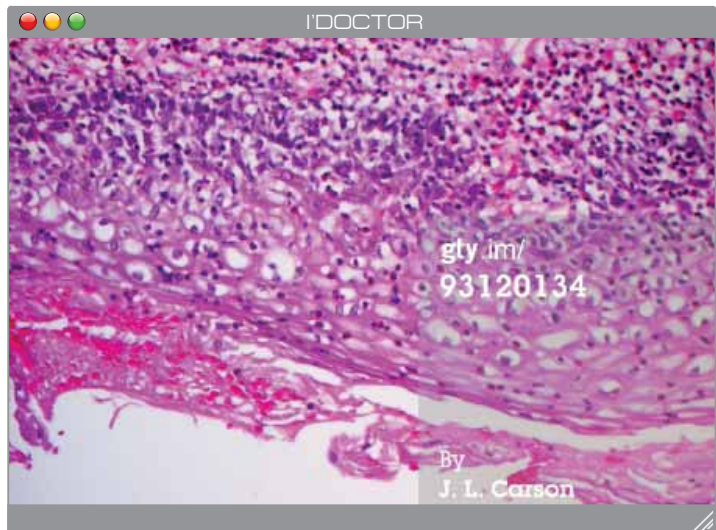
Для лечения ГЭРБ международные и национальные рекомендации сегодня предлагают использовать несколько классов препаратов – антациды, прокинетики (антагонисты дофаминовых рецепторов), H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы (ИПП). Причем именно ИПП они отводят центральную роль.^{2, 3} Хотя при лечении препаратами этой группы и возникают определенные проблемы. Так, больные жалуются на недостаточную скорость купирования симптомов, их сохранение на фоне непрерывной терапии (особенно беспокоят ночные кислотные прорывы). Отчасти это объясняется тем, что ГЭРБ – заболевание, связанное преимущественно не с нарушением секреции соляной кислоты, а с повреждением моторики нижнего пищевого сфинктера (в ряде случаев и другими факторами – гастропарезом, билиарным рефлюксом, аксиальной грыжей пищевого отверстия диафрагмы

Больные с изжогой, принимая антациды, рассчитывают на быстрый эффект. Они не знают, что механизм действия этих препаратов основан на нейтрализации уже выделенной в просвет желудка соляной кислоты. Такой подход при ГЭРБ не может являться патогенетически верным лечением, он устраняет следствие, а не причину болезни.

и др.); отчасти – с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики самих ИПП.

Все доступные сегодня ИПП (омепразол, рабепразол, пантопризол и др.) по химической структуре являются слабыми основаниями,

нестабильными в кислой среде (требующими защиты от действия HCl, наличия кишечнорастворимой оболочки). Они всасываются в тонкой кишке и переносятся с кровью в париетальные клетки желудка, где превращаются в активную форму и блокируют действующие протонные помпы. Поступление ИПП в протонные помпы возможно при определенной концентрации препарата в крови. Интервал времени максимальной концентрации ИПП в крови – от 1 до 6 часов, а период полужизни – 60–130 минут. Париетальные клетки, которые начали функционировать после 4–10 часов после приема ИПП, остаются не заблокированными, т.к. концентрация падает ниже терапевтического порога, и кислотная продукция



Ткань пищевода под воздействием рефлюкса

²Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, №6, 2003, с. 18–26.

³Стандарты. Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter Pylori*. (Третье Московское соглашение, 4 февраля 2005 г.)//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, №3, 2005, с.2–4.

⁴Armstrong D., Sifrim D. New pharmacologic approaches in gastroesophageal reflux disease//Gastroenterol Clin N Am 2010; 39: 393–418.

⁵Tutuian R., Castell D.O. Nocturnal acid breakthrough – approach to management//MedGenMed 2004; 6: 11.

⁶Tutuian R., Katz P., Castell D. A PPI is a PPI: lessons from prolonged intragastric pH monitoring//Gastroenterology, 2000; 118: A17 (Abstract).



восстанавливается. Блокированные протонные помпы не замещаются в течение 3–4 дней, что приводит к развитию максимального действия ИПП на 3–5-й день лечения.⁴ При однократном утреннем приеме все традиционные ИПП эффективно блокируют дневную секрецию HCl, а в ночное время кислотная продукция частично восстанавливается.^{5, 6}

Два в одном

Но вот в июле 2011 г. в России появился (пока единственный) быстродействующий омепразол – Оmez® Инста («Д-р Редис Лабораторис Лтд.»), призванный избавить ИПП от имеющихся недостатков и необходимости вместе с ними принимать антациды.

При применении Оmez Инста уровень кислотности в желудке снижается уже в первые минуты после приема (устраняется изжога и облегчается состояние пациента!), тогда как обычный омепразол в первые полчаса не влияет на этот показатель, т.к. его антисекреторное действие развивается в течение 1–2 часов.

Препарат выпускается в форме порошка для приготовления суспензии и содержит 20 мг омепразола и 1680 мг гидрокарбоната натрия (NaHCO₃ или: питьевая сода (E-500), пищевая сода, бикарбонат натрия, натрий двууглекислый). Мгновенная нейтрализация кислоты в желудке гидрокарбонатом натрия не только в качестве антацида избавляет больного от изжоги, но и защищает омепразол от разрушения, позволяет не заключать его в кишечнорастворимую оболочку. Это приводит к существенному возрастанию скорости всасывания препарата (в 5 раз!). Пиковые концентрации в плазме развиваются в среднем через 30 минут (от 10 до 90 минут).⁷ Более того, быстрое повышение pH желудка под действием гидрокарбоната натрия стимулирует выработку гастрина, который в свою очередь активизирует работу протонных помп париетальных клеток желудка и делает их восприимчивыми к действию омепразола⁴ (обеспечивается наступление быстрого антисекреторного эффекта). При этом отпадает и необходимость принимать препарат перед едой.

Фармакодинамические исследования, выполненные на здоровых добровольцах, показали, что процент снижения кислотной продукции при использовании дозы быстродействующего омепразола 20 мг и 40 мг составил 82% и 84%, среднее время с pH > 4 – 12,2 и 18,6 часа; средний pH – 4,2 и 5,2 часа соответственно.⁸

По данным исследования, предпринятого для оценки способности быстродействующего омепразола предотвращать развитие острых желудочно-кишечных кровотечений и его фармакодинамической оценки, повышение pH > 4 было достигнуто у 99% пациентов после первого введения 40 мг препарата через назо- или орогастральные зонды, средний pH > 6 сохранялся на протяжении всех 14 дней испытаний у всех больных при ежедневном использовании препарата в указанной дозе.⁹ В другом испытании однократный ежедневный прием 40 мг быстродействующего омепразола обеспечивал достоверно более полный контроль желудочного pH в ночное время по сравнению с 40 мг пантопризола (выбран в качестве препарата сравнения, потому что

⁷Castell D., Bagin R., Goldlust B., Major J., Hepburn B. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease//Aliment Pharmacol Ther, 2005; 21: 1467–74.

⁸Santarus Inc. Zegerid prescribing information. Santarus Inc. San Diego, USA, 2004.

⁹Conrad S., Gabrielli A., Margolis B. Et al. A randomized double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients//Crit Care Med 2005; 33: 760–765.

¹⁰Shaker R. et al. Nighttime Heartburn Is an Under-Appreciated Clinical Problem That Impacts Sleep and Daytime Function: The Results of a Gallup Survey Conducted on Behalf of the American Gastroenterological Association Am J Gastroenterol 2003; 98: 1487–1493.

¹¹Fass R., Sampliner R.E., Malagon I.B., et al. Failure of oesophageal acid control in candidates for Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor//Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 597–602.

¹²Hatlebakk J.G., Katz P.O., Castell D.O. Medical therapy. Management of the refractory patient. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28: 847–60.

¹³Fackler W.K., Ours T.M., Vaezi M.F., Richter J.E. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough//Gastroenterology 2002; 122: 625–32.

¹⁴Xue S., Katz P.O., Banerjee P., Tutuian R., Castell D.O. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors//Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1351–6.

¹⁵Katz P.O., Koch F.K., Ballard E.D. et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms//Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 197–205.



NB!

Омес Инста можно применять «по требованию». Для быстрого купирования симптомов изжоги достаточно однократный прием 20 мг препарата.

OK

рекомендован FDA для купирования приступов ночной изжоги) замедленного высвобождения, даже при использовании последнего 2 раза в сутки. Средние значения pH в ночное время составили 4,7 для 40 мг быстродействующего омепразола и 2,0 и 1,7 для 40 мг пантопризола, применяемого 1 и 2 раза в день соответственно.⁷ Сходные данные были получены при сравнении Омез Инста с другими препаратами этого класса. Они свидетельствуют о том, что быстродействующий омепразол может быть препаратом выбора при лечении ГЭРБ в режиме «по требованию».

Ночной прорыв

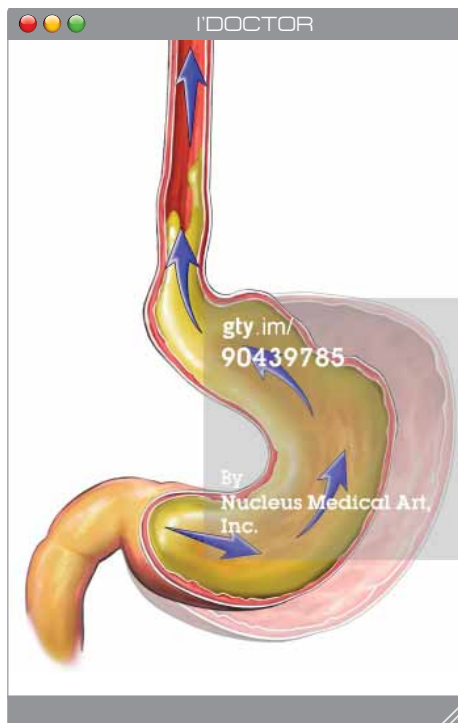
Надо отметить, что предотвращение эпизодов ночной симптоматики (изжоги, внепищеводных проявлений) – проблема очень серьезная. Около 60% больных ГЭРБ, жалующихся на изжогу, отмечают, что этот симптом приводит к нарушениям сна, которые вызывают дневную сонливость и снижение работоспособности.¹⁰

Особое значение ночные кислотные прорывы имеют у пациентов с тяжелыми формами эрозивного эзофагита и пищеводом Барретта. Было показано, что около 50% таких больных имеют продолжительные эпизоды закисления пищевода в ночное время при лечении двойными дозами ИПП замедленного высвобождения даже при отсутствии развития симптомов.^{11, 12} В этой ситуации добавление H₂-блокаторов (ранитидин 150–300 мг на ночь) к терапии ИПП позволяло контролировать ночную секрецию HCl в первые дни приема, однако через 1–4 недели развивалась толерантность к их действию.^{13, 14} Очевидно, что для больных с ночным кислотным прорывом применение быстродействующего омепразола будет чрезвычайно эффективно.^{7, 15}

Высокая скорость наступления эффекта быстродействующего омепразола позволяет оптимизировать лечение ГЭРБ и язвенной болезни у пациентов с ведущей жалобой на изжогу и боли в эпигастральной и пиллородуоденальной области. В этом случае алгоритм ведения больных может выглядеть следующим образом: назначение Омеза Инста в первые несколько дней лечения (позволяет достичь быстрого эффекта), затем переход на традиционные ИПП

замедленного высвобождения в достаточных дозах. Преимущества быстродействующего Омез Инста:

- быстрое создание высоких концентраций препарата в плазме;
- гидрокарбонат натрия (антацид) стимулирует протонные помпы и усиливает действие препарата;
- быстрое начало действия гидрокарбоната натрия сменяется быстрым действием омепразола;
- может использоваться через назогастральный зонд при расстройствах глотания;
- может приниматься независимо от приема пищи;
- может использоваться при «ночных кислотных прорывах»;
- может эффективно использоваться в режиме «по требованию».



???