

## СОВРЕМЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

**А. Самсонов**, доктор медицинских наук, профессор,

**Д. Андреев**,

**Г. Юрнев**, доктор медицинских наук, профессор,

**Ю. Лежнева**

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

**E-mail:** dna-mit8@mail.ru

*Рост распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обуславливает важность своевременной ее диагностики и адекватного лечения. Базисными средствами терапии ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП).*

*В статье освещаются фармакокинетические преимущества современной генерации ИПП – моноизомеров и их роль в терапии ГЭРБ.*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кислотопродукция, лечение, ингибиторы протонной помпы, эзомепразол, Нео-Зекст®.

Согласно современным представлениям, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным и регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и (или) дуоденального содержимого с развитием характерных симптомов вне зависимости от того, возникают при этом морфологические изменения слизистой оболочки пищевода или нет [1]. В зависимости от характера повреждения слизистой оболочки пищевода различают 2 основные формы ГЭРБ [1, 2]:

- неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ);
- рефлюкс-эзофагит (РЭ).

Вследствие чрезвычайно широкой распространенности патологии, причем в различных возрастных группах, на VI Объединенной европейской гастроэнтерологической неделе (UEGW, 1997) в Бирмингеме (Великобритания) ГЭРБ была признана болезнью XXI века [3]. Действительно, в западных популяциях в последние десятилетия отмечена четкая тенденция к учащению ГЭРБ [4, 5]. Так, по данным разных авторов ее распространенность варьирует от 10 до 30% [4, 6]. В России, согласно данным исследования МЭГРЕ (Мультицентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России»), в разных регионах страны распространенность заболевания колеблется от 11,6 до 23,6% [7].

Согласно современным воззрениям, патогенез ГЭРБ представляет собой сложный комплексный процесс, возникающий в результате дисбаланса между защитными факторами пищевода и агрессивными факторами желудочного и (или) дуоденального рефлюктата [2, 6, 8]. В процессе можно выделить несколько компонентов:

- недостаточность нижнего пищеводного сфинктера (НПС);
- учащение спонтанных релаксаций НПС (сРНПС);
- снижение пищеводного клиренса;
- повреждающее действие рефлюктата (соляная кислота желудка, компоненты желчи).

Недостаточная сократительная активность НПС может быть обусловлена грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, беременностью, ожирением, системной склеродермией, курением, приемом лекарственных веществ, снижающих тонус гладких миоцитов (нитраты, блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и др.), а также употреблением некоторых продуктов питания (жирная пища, шоколад, цитрусовые, томаты, газированные напитки, кофе, алкоголь) [6, 9–11].

Другим важным компонентом патогенеза ГЭРБ является учащение сРНПС [2, 6], с которыми связано 50–80% эпизодов патологических рефлюксов у пациентов с ГЭРБ [9]. При этом их длительность и частота пропорциональны тяжести возникающего эзофагита [6, 9]. Патофизиологические механизмы возникновения сРНПС не до конца расшифрованы, определенную роль в этом процессе отводят постпрандиальному растяжению желудка [2, 10].

Важным фактором патогенеза ГЭРБ является снижение клиренса пищевода, который непрерывно очищается за счет глотания слюны, приема пищи, жидкости, воздействия секрета слюнных желез пищевода. При ГЭРБ слизистая оболочка пищевода длительно контактирует с агрессивными факторами желудочного содержимого (соляная кислота, компоненты желчи) при одновременном снижении активности и удлинении времени пищеводного клиренса [2, 6, 8].

Исходя из изложенного, можно утверждать, что ГЭРБ – это классическое кислотозависимое заболевание, возникающее при нарушении равновесия между агрессивными факторами желудочного содержимого и факторами защиты. Знание патогенетических механизмов формирования ГЭРБ позволяет назначить адекватную терапию, в первую очередь влияющую на желудочную кислотопродукцию.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Полиморфность клинической картины ГЭРБ с широкой вариацией симптомов заболевания нередко обуславливает многочисленные диагностические ошибки. Принято считать, что активность клинических проявлений ГЭРБ зависит от длительности, агрессивности и частоты воздействия рефлюктата на слизистую оболочку пищевода, при этом выраженность проявлений не коррелирует с тяжестью патологических изменений в слизистой [6, 8, 12].

Все симптомокомплексы ГЭРБ принято разделять на пищеводные (эзофагеальные) и внепищеводные (внеэзофагеальные) (см. таблицу) [13]. Традиционно к ведущим пищеводным симптомам ГЭРБ относят изжогу, отрыжку, срыгивание, болезненное или затрудненное прохождение пищи. Эти проявления с учетом постоянного рецидивирования значительно снижают социальную активность пациентов и ухудшают качество их жизни [14, 15].

Следует отметить, что примерно у 20% пациентов с ГЭРБ имеются клинические признаки другого заболевания – синдрома функциональной диспепсии (ФД) [16, 17]. Такое сочетание усложняет задачу клинициста по верификации диагноза и выбору стратегии терапии; знать о нем важно для исключения диагностических ошибок. При этом наличие ФД не исключает диагноза ГЭРБ, а служит поводом для

## Клинические синдромы, ассоциированные с ГЭРБ (по [13])

Пищеводные (эзофагеальные) синдромы		Внепищеводные (экстраэзофагеальные) синдромы	
без повреждения пищевода	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

постановки нескольких самостоятельных диагнозов и применения дифференцированной диагностической и терапевтической тактики [18].

В последнее время для объективизации оценки симптомов ГЭРБ на этапе обращения к врачу общей практики стали применяться различные опросники, помогающие интернисту определить тактику дальнейшего обследования и лечения пациента, а также оценить вероятность эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода у анкетированного пациента. В России таким валидизированным опросником является GerdQ [19]. Однако даже при условии чувствительности и специфичности данного опросника в гастроэнтерологической практике не следует пренебрегать инструментальными методами диагностики.

В рамках инструментальной диагностики ГЭРБ стандартными методами обследования верхних отделов пищеварительной системы являются эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) и 24-часовое мониторирование pH пищевода и желудка. Так, ЭГДС позволяет не только дифференцировать форму ГЭРБ (НЭРБ или РЭ), но также составить представление о степени поражения слизистой оболочки пищевода и выявить осложнения данного заболевания (стриктуры пищевода, язвенные поражения слизистой оболочки, формирование пищевода Барретта, кровотечения из эрозий/язв) [15]. 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 идентификации внепищеводных проявлений ГЭРБ [20].

## ЛЕЧЕНИЕ

Большая роль в терапии ГЭРБ отводится немедикаментозному лечению — так называемому антирефлюксному режиму, которое сводится к коррекции образа жизни, привычек и диеты пациента [6, 21]. Подробный расспрос пациента о его образе жизни, характере и режиме питания позволяет индивидуализировать предлагаемые ему рекомендации в зависимости от конкретных, выявленных у данного больного факторов, способствующих развитию патологического рефлюкса [20]. Это повышает доверие пациента к врачу, а значит, его комплаентность. Основными рекомендациями для пациента служат [2, 6, 21, 22]:

- отказ от курения;
- воздержание от употребления алкоголя;
- контроль массы тела в пределах нормы;
- сон с приподнятым (на 15 см) головным концом кровати;
- исключение физических нагрузок, повышающих внутрибрюшное давление, а также использование корсетов, тугих поясов, бандажей;
- коррекция режима питания и диетических предпочтений:

- избегать обильного приема пищи;
- последний прием пищи — не позже чем за 3 ч до сна;
- исключить горизонтальное положение тела сразу после приема пищи;
- необходимость 3–4-разового питания при условии высокобелкового рациона;
- исключить продукты, снижающие давление в НПС и раздражающе действующие на слизистую оболочку пищевода:
  - 1) продукты, богатые жиром (цельное молоко, сливки, жирная рыба, гусь, утка, свинина, жирная говядина, баранина, торты, пирожные);
  - 2) кофеинсодержащие напитки (кофе, крепкий чай, кола, энергетические напитки);
  - 3) продукты, содержащие перечную мяту и перец;
  - 4) citrusовые, томаты, лук, чеснок;
- исключение медикаментозных препаратов, индуцирующих возникновение рефлюкса (седативные, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, антипаркинсонические, нитраты, блокаторы Ca<sup>2+</sup>-каналов, антагонисты α- или β-адренорецепторов, антихолинергические, простагландины, миотропные спазмолитики, теофиллин, прогестерон).

В рамках фармакотерапии ГЭРБ базисными являются антисекреторные препараты из класса ингибиторов протонной помпы (ИПП) [23, 24]. Появление в конце 1980-х годов антисекреторной терапии ИПП стало значительным достижением не только фармакологии, но и практической гастроэнтерологии. Сегодня ИПП занимают ведущее место в структуре антисекреторных препаратов и являются «золотым стандартом» в терапии кислотозависимых заболеваний, в частности ГЭРБ.

При применении ИПП у пациентов с ГЭРБ рефлюкрат становится менее агрессивным за счет снижения кислотопродукции в желудке. Более высокая эффективность ИПП в рамках терапии ГЭРБ, чем блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, неоднократно продемонстрирована в клинических исследованиях и метаанализах [25, 26]. Применение ИПП высокоэффективно при купировании симптомов заболевания, заживлении эрозивных повреждений пищевода, предотвращении осложнений [24].

Сегодня в терапевтическом арсенале врача появились ИПП новой генерации — моноизомеры [24, 27]. Из существующих ИПП к моноизомерам относятся: эзомепразол, декслансопразол и дексрабепразол [27, 28]; единственным моноизомером ИПП, разрешенным к использованию при ГЭРБ на территории России, является эзомепразол. Это — S-энантиомер классической молекулы омепразола; именно детерминированная пространственная ориентация определяет ряд преимуществ эзомепразола по сравнению с другими представителями группы ИПП, являющимися рацематами (смесь S- и R-изомеров) [29].

Как известно, эффективность ИПП определяется скоростью биотрансформации молекул препарата в неактивные соединения. Основным путем метаболизма всех ИПП является энзимная система цитохрома P450 в печени с участием 2 ее изоформ — CYP2C19 (преимущественно) и CYP3A4 [24]. В рамках феномена стереоселективности метаболизм эзомепразола как S-изомера протекает в 3 раза медленнее, чем метаболизм его рацемата (омепразола) [28], результатом чего становится увеличение такого показателя, как площадь под кривой «концентрация в плазме — время» (AUC). Высокая биодоступность эзомепразола определяет большее количество изомеров в кровотоке, которые достигнут париетальных клеток [30, 31].

Преимущества фармакокинетического профиля эзомепразола позволяют ему более эффективно и стабильно блокировать H<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-аденозинтрифосфатазу. Отражением этого является тот факт, что эзомепразол в 1,4 раза больше подавляет базальный уровень желудочной секреции, чем омепразол (соответственно 90,7 и 64,5%) [32]. Помимо этого, преимущества эзомепразола перед другими представителями ИПП продемонстрированы Р. Минег и соавт. [33]. Так, на 5-е сутки приема различных ИПП доля пациентов, у которых уровень интрагастрального pH >4 оставался стабильным в течение 12 ч и более, составила в группе эзомепразола — 73,5%, лансопризола — 52,9%, омепразола и рабепразола — 50,0%.

В рамках постмаркетингового исследования, проведенного в Великобритании в 2008 г. (n=11 595), доказана безопасность эзомепразола [34]. Важно отметить, что эзомепразол — единственный в России ИПП, разрешенный к применению у педиатрии (с 12 лет).

До недавнего времени широкое применение эзомепразола в России ограничивала относительно высокая цена на оригинальный препарат. Однако с появлением генерика эзомепразола европейского качества (Нео-Зекст®, SANDOZ, d.d., Словения), отличающегося более низкой стоимостью при сопоставимой с оригинальным препаратом биоэквивалентности, этот высокоэффективный препарат стал доступным для широкого социального круга наших пациентов.

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), ИПП являются препаратами выбора для лечения обеих форм ГЭРБ [35]. При НЭРБ ИПП назначают в стандартной дозе 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, при множественных — до 8 нед. В случае недостаточного контроля симптоматики заболевания, медленном заживлении эрозий, а также при внепищеводных проявлениях ГЭРБ рекомендуется назначать ИПП в двойной дозе и увеличить продолжительность лечения до 12 нед и более. В дальнейшем может проводиться поддерживающая терапия «по требованию» [35].

Таким образом, ГЭРБ — широко распространенное заболевание, снижающее многие параметры качества жизни больных и грозное осложнениями (язвы и стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода). Только своевременная, в адекватных дозах и длительная антисекреторная терапия современными ИПП остается основой эффективного лечения и профилактики осложнений ГЭРБ. Препаратом выбора для профилактики и лечения осложнений ГЭРБ является эзомепразол.

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Д. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.Т. Ивашкина / М.: Литтера, 2003.
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // *Consilium Medicum*. — 2013; 8: 30–4.
3. 6<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week. Birmingham, United Kingdom, 18–23 October 1997. Abstracts // *Gut*. — 1997; 41 (3): 1–258, E1–61.
4. Dent J., El-Serag H., Wallander M. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*. — 2005; 54: 710–7.
5. Kahrilas P. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease // *N. Engl. J. Med.* — 2008; 359: 1700–7.
6. Richter J., Friedenberg F. Gastroesophageal reflux disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9<sup>th</sup> ed. / Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010; ch. 43.
7. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2009; 6: 4–12.
8. Fock K., Poh C. Gastroesophageal reflux disease // *J. Gastroenterol.* — 2010; 45 (8): 808–15.
9. Dent J., Holloway R., Toouli J. et al. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux // *Gut*. — 1988; 29: 1020–8.
10. Herbella F., Patti M. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment // *World J. Gastroenterol.* — 2010; 16 (30): 3745–9.
11. Patti M., Gasper W., Fisichella P. et al. Gastroesophageal reflux disease and connective tissue disorders: pathophysiology and implications for treatment // *J. Gastrointest. Surg.* — 2008; 12: 1900–6.
12. Kandulski A., Malfertheiner P. Gastroesophageal reflux disease—from reflux episodes to mucosal inflammation // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011; 9 (1): 15–22.
13. Vakili N., van Zanten S., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterology*. — 2006; 101: 1900–20.
14. Mittleman B., Ganz R. Understanding the GERD // *Minn. Med.* — 2012; 95 (4): 42–5.
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Достижения в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Фарматека*. — 2007; 2: 49–52.
16. Keohane J., Quigley E. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications // *Med. Gen. Med.* — 2007; 9 (3): 31.
17. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* — 2013; 5: 17–22.
18. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии // *Мед. совет.* — 2012; 9: 13–20.
19. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Труханов А.С. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2013; 5: 15–23.
20. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. — 2012; 4: 18–22.
21. Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т. и др. Актуальные подходы к диетотерапии при заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта // *Мед. вест. МВД*. — 2012; 4: 57–61.
22. Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современные принципы диетотерапии кислотозависимых заболеваний // *Мед. вестн.* — 2012; 12 (589): 9–10.
23. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний // *Фарматека*. — 2013; 2: 65–72.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // *Мед. вест. МВД*. — 2013; 3: 9–14.

25. Chiba N., Gara C., Wilkinson J. et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis // *Gastroenterology*. – 1997; 112: 1798.

26. van Pinxteren B., Numans M., Bonis P. et al. Short term treatment with proton pump inhibitors, H2RAs and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004; 3: CD002095.

27. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагальной рефлюксной болезни // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. – 2013; 2: 9–14.

28. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения кислотозависимых заболеваний // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2014; 2: 15–24.

29. Johnson T., Hedge D. Esomeprazole: a clinical review // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2002; 59 (14): 1333–9.

30. Scott L., Dunn C., Mallarkey G. et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders // *Drugs*. – 2002; 62 (10): 1503–38.

31. Abelö A., Andersson T., Bredberg U. et al. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole // *Drug Metab. Dispos.* – 2000; 28 (1): 58–64.

32. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G. et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole // *Clin. Pharmacokinet.* – 2001; 40 (6): 411–26.

33. Miner P. Jr., Katz P., Chen Y. et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003; 98 (12): 2616–20.

34. Davies M., Wilton L., Shakir S. Safety profile of esomeprazole: results of a prescription-event monitoring study of 11 595 patients in England // *Drug Saf.* – 2008; 31 (4): 313–23.

35. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

## **CURRENT PROTON PUMP INHIBITORS IN THE THERAPY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE**

*Professor A. Samsonov, MD; D. Andreyev; Professor G. Yurenev, MD;*

*Yu. Lezhneva*

*A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

*The increase of the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) determines the importance of its timely diagnosis and adequate treatment. Proton pump inhibitors (PPIs) are basic agents for the therapy of GERD.*

*The paper describes the pharmacokinetic benefits of the latest-generation PPIs, monoisomers, and their role in the therapy of GERD.*

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, acid production, treatment, proton pump inhibitors, esomeprazole, Neo-Zext®.