

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ГЭРБ

Б. Старостин,

Городская поликлиника №38, Санкт-Петербург

E-mail: borstar56@yandex.ru

В статье обосновано применение при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни патогенетически направленной терапии, представленной комбинацией ингибитора протонной помпы и алгинатного препарата (Гевискон® Двойное Действие).

Ключевые слова: Гевискон® Двойное Действие, ингибитор протонной помпы, клиничко-эндоскопическая и гистологическая ремиссия.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное ретроградным током рефлюксного содержимого в пищевод и (или) экстраэзофагеально, протекающее с поражением или без видимого поражения слизистой оболочки пищевода, сопровождающееся нарушением самочувствия пациента [1]. Критерием ГЭРБ (в соответствии с Монреальским соглашением) является возникновение у пациента изжоги и (или) регургитации не менее 1 раза в неделю.

ГЭРБ – весьма распространенное заболевание, и практически во всех странах мира определяется существенный рост заболеваемости ГЭРБ. По данным P. Kahgilas, в конце прошлого века ГЭРБ страдали до 20% населения западных стран [2], а согласно более поздним исследованиям – до 1/3 взрослого населения этих стран.

Распространенность симптомов ГЭРБ в России свидетельствует о социальной и медицинской значимости данного заболевания для разных регионов страны [3]. С целью оценки заболеваемости ГЭРБ в России нами проведен метаанализ 11 исследований (в том числе АРИАДНА [4] и МЭГРЕ [5]) с участием в каждом ≥ 300 обследованных (всего – 47 247 человек), у которых выявляли изжогу и (или) регургитацию хотя бы 1 раз в неделю. Анализ показал, что частота данного симптома в различных регионах России составила в среднем 14,5% (от 6,4 до 23,6%), что сравнимо с показателем в западных странах.

Наиболее высокой распространенность этого симптома ГЭРБ оказалась в самых крупных городах России – Москве и Санкт-Петербурге. За 13-летний период (с 2000 по 2013 г.) наличие еженедельной изжоги и (или) регургитации у обследованных жителей центрального района Санкт-Петербурга возросло с 17,8 до 22,5% (различия статистически значимы). Косвенно рост заболеваемости ГЭРБ подтверждает существенное повышение выявляемости истинного пищевода Барретта (ПБ) в данном районе города.

ГЭРБ возникает вследствие взаимодействия различных изменений в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит к рефлюксу желудочного содержимого в пищевод [3, 6]. Знание этиологии и патогенеза ГЭРБ, ее основных патогенетических мишеней позволяет применять направленную персонализированную терапию ГЭРБ.

Мишенью для медикаментозного воздействия может быть кислотный карман (пленка) – расширенные межклеточные пространства (РМП) в эпителии пищевода и другие гистологические изменения, регресс которых в ходе лечения свидетельствует об эффективности последнего.

Одна из основных мер сегодня – лечение, направленное на нейтрализацию соляной кислоты. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными лекарственными препаратами в лечении пациентов с ГЭРБ: их эффективность при ГЭРБ колеблется от 60 до 100% (эффективность блокаторов H_2 -рецепторов гистамина не превышает 60%, антацидов и алгинатных препаратов – 20%).

Применение ИПП способствует устранению симптомов заболевания, включая признаки эзофагита, заживлению слизистой оболочки пищевода и предупреждает развитие осложнений.

Существенно повышается эффективность при сочетании ИПП с антацидными или алгинатными препаратами, что закреплено в ряде алгоритмов лечения пациентов с ГЭРБ [7].

В 2001 г. J. Fletcher и соавт. [8] описали феномен кислотного кармана, отметив, что рефлюксное содержимое в пищеводе было более кислым после приема пищи, чем между приемами.

Кислотный карман распространяется от кардиального отдела желудка через сквамозно-цилиндрическое соединение в дистальную часть пищевода; рН в кислотном кармане составляет 1,6, в теле желудка – 4,7 ($p < 0,001$). Происходит это потому, что желудочный сок в наиболее проксимальной части желудка – кардии – избегает буферного эффекта пищи и остается более кислым в течение постпрандиального периода. После приема пищи проксимальная часть желудка относительно спокойна, а сокращения желудка происходят дистальнее этого отдела, продвигаясь вперед к антральному отделу.

Более протяженный кислотный карман определяется у пациентов с ГЭРБ, а также при наличии хиатальной грыжи [9–11], результатом чего становится увеличение у них частоты рефлюксных эпизодов. Более поздние исследования подтвердили существенное патогенетическое значение кислотного кармана для большинства осложнений ГЭРБ, возникающих проксимальнее сквамозно-цилиндрического соединения. Находки J. Randolfino и соавт. [12] показали, что кислотная пленка, покрывающая слизистую оболочку при ГЭРБ, наиболее выражена у пациентов с грыжей пищевого отверстия диафрагмы, что указывает на связь с механическим повреждением пищеводно-желудочного соединения или недостаточного очищения ранее произошедшего рефлюкса.

Таким образом, кислотный карман является патогенетической мишенью лечения ГЭРБ [13]. Существование кислотного кармана подтверждено также скинтиграфически у здоровых и у пациентов с ГЭРБ [14].

Изложенное послужило основанием для изучения нами эффективности комбинированной терапии ИПП (пантопразол) и алгинат-антацидным препаратом Гевискон® Двойное Действие у пациентов с различными формами ГЭРБ и верифицированным постпрандиальным проксимальным желудочным кислотным карманом (ПЖКК). Исследования проводили амбулаторно, в 2 гастроэнтерологических центрах. В нем участвовали 182 пациента, однако в ходе исследования 2 пациента выбыли (1 – из 1-й и 1 – из 2-й группы).

В 1-ю группу вошли 65 пациентов с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (НЭРБ). Мужчин было 35, женщин – 30; возраст пациентов – от 21 до 65 лет (средний возраст – 43,7±6,1 года). Пациенты 1-й группы в течение 4 нед принимали ИПП пантопразол в дозе 40 мг за 30–60 мин до утреннего приема пищи в комбинации с препаратом Гевискон® Двойное Действие (по 10 мл 3 раза после еды и 4-й раз – перед сном). Во 2-й группе было 39 пациентов с НЭРБ (21 мужчина и 18 женщин в возрасте от 22 до 63 лет; средний возраст – 43,1±6,7 года), которые принимали в течение 4 нед только пантопразол в дозе 40 мг 1 раз в день за 30–60 мин до завтрака. В 3-й группу вошли 47 пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ) (26 мужчин и 21 женщина в возрасте от 19 лет до 61 года, средний возраст – 42,8±5,9 года), которые принимали пантопразол в дозе 40 мг 1 раз в день за 30–60 мин до завтрака в течение 4 нед и дополнительно Гевискон® Двойное Действие – по 10 мл 3 раза в день после приема пищи и 4-й раз перед сном в течение 8 нед при ЭРБ степени А или В (по Лос-Анжелесской классификации), а при степени С или D – пантопразол по 40 мг 2 раза в день за 30–60 мин до завтрака в течение 4 нед и дополнительно Гевискон® Двойное Действие – по 10 мл 3 раза в день после приема пищи и 4-й раз перед сном – в течение 8 нед до проведения контрольного эндоскопического исследования. В 4-й группе был 31 пациент с ЭРБ; они принимали только пантопразол с учетом выраженности поражения слизистой оболочки пищевода – по той же схеме, что и в 3-й группе), но без препарата Гевискон® Двойное Действие (17 мужчин и 14 женщин в возрасте от 21 года до 62 лет, средний возраст – 42,9±5,7 года).

По возрастно-половым характеристикам, длительности анамнеза заболевания, эндоскопическим данным (выраженность поражения слизистой оболочки пищевода при ЭРБ), показателям моторики верхних отделов ЖКТ, преморбидного фона и других критериев, которые могли бы повлиять на конечные результаты исследования, статистически значимых различий между группами не было.

Эффективность проводимого лечения контролировали по динамике симптомов (отсутствие симптомов – 0 баллов, слабовыраженные – 1, умеренно выраженные – 2, выраженные – 3 и значительно выраженные – 4 балла), эндоскопических проявлений ГЭРБ и гистологически – по устранению основного маркера ГЭРБ – РМП).

Критерием включения в ту или иную группу был установленный диагноз ГЭРБ в соответствии с принятыми позициями Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), Американского колледжа гастроэнтерологии (ACG), а также Монреальского соглашения и Вевейского консенсуса.

У всех пациентов до начала исследования проводили эндоскопическое изучение верхних отделов ЖКТ (для верификации диагноза) и повторно – после лечения. Гистологическую структуру слизистой оболочки пищевода изучали при рутинной световой микроскопии биоптатов, взятых из дистального отдела пищевода и окрашенных гематоксилином и эозином. Прежде всего определяли наличие РМП и их выраженность (слабовыраженные РМП – 1, умеренно выраженные – 2 и значительно выраженные – 3 балла).

У всех пациентов до и после лечения оценивали качество жизни (КЖ) по адаптированной российской версии опросника SF-36 по 8 шкалам (ролевое физическое функ-



GAVISCON®
**ДВОЙНОЕ
ДЕЙСТВИЕ**

Устраняет рефлюкс*

**Нейтрализует
«КИСЛОТНЫЙ КАРМАН»****

Дата выхода материала: Июнь 2014

Номер материала: 000256

Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения рефлюкс-эзофагита

Рег. Уд.: ЛП-001624, ЛП - 001587

* Dettmar P, et al. Indian J Med Res. 2006; 123(4): 517-24

** Kwiatek M.A. et al. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34(1): 59-66

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, наша компания не рассматривает ее первоочередной рекомендацией нашей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

ционирование, физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психологическое здоровье), а также суммарный показатель КЖ до и после лечения.

В 1-й группе (ИПП + Гевискон® Двойное Действие) после 1-го дня лечения изжога была устранена у 62 (97%) пациентов, тогда как во 2-й (только ИПП) – у 13 (34%); различия были статистически значимыми ($p < 0,01$).

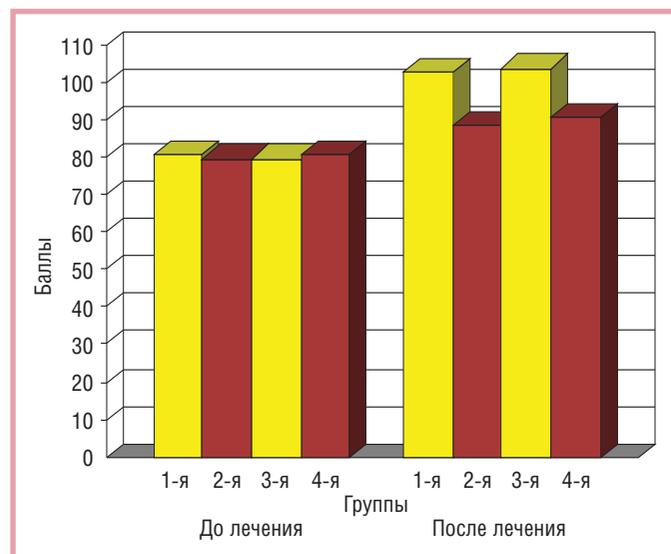
После проведенного лечения стихание симптомов заболевания отмечено у всех 50 пациентов из 1-й группы, у которых ППЖКК, по данным исследования, был ликвидирован.

Полное устранение симптомов в 1-й группе после 4 нед лечения наблюдалось у 55 (86%) пациентов, во 2-й – у 10 (26%).

Для достижения клинической ремиссии у пациентов 1-й группы (отсутствие изжоги в течение 7 предшествующих дней) понадобился прием препаратов Гевискон® Двойное Действие + ИПП в течение 2 дней, во 2-й (монотерапия пантопразолом) – 7 дней. В 1-й группе по сравнению со 2-й, а также в 3-й по сравнению с 4-й отмечалось более раннее устранение как дневной, так и ночной изжоги.

При комбинированной терапии (Гевискон® Двойное Действие + ИПП) происходило более раннее и частое наступление эндоскопической и гистологической ремиссии с устранением РМП. Так, у больных ЭРБ при использовании сочетанной терапии (3-я группа) эндоскопическая ремиссия по данным фиброэзофагогастроуденоскопии (ФЭГДС) через 8 нед отмечена у 43 (91%) пациентов, а гистологическая – у 38 (81%), в то время как в 4-й группе (монотерапия ИПП) – соответственно у 64 и 48% пациентов ($p < 0,01$).

Сочетанная терапия Гевискон® Двойное Действие + ИПП приводила к более быстрому, полному и частому устранению симптомов, что проявлялось меньшей выраженностью симптомов.



Динамика суммарного показателя КЖ (в баллах) у обследованных 1–4-й групп: светлые столбцы – комбинированная (ИПП + Гевискон® Двойное Действие) терапия, темные – монотерапия ИПП (различия статистически значимы – $p < 0,01$)

Это согласуется с полученными ранее нами данными об эффективности адьювантного применения препарата Гевискон® Двойное Действие с ИПП для лечения пациентов с ГЭРБ.

Выраженность симптомов ГЭРБ в 1-й и 2-й группах до лечения составила соответственно $3,25 \pm 0,07$ и $3,23 \pm 0,09$ балла, а в 3-й и 4-й – $3,21 \pm 0,08$ и $3,19 \pm 0,09$ (различия между группами не значимы).

При комбинированной терапии (ИПП + Гевискон® Двойное Действие) после лечения установлена меньшая выраженность симптомов: соответственно в 1-й и 3-й группах – $0,27 \pm 0,05$ и $0,21 \pm 0,05$ балла, а во 2-й и 4-й (монотерапия ИПП) – $1,79 \pm 0,07$ и $1,59 \pm 0,09$ балла ($p < 0,01$).

У пациентов всех 4 групп КЖ до лечения было существенно нарушено (без статистически значимых различий между группами). После проведенного лечения более выраженное восстановление нарушенного КЖ отмечалось в 1-й и 3-й группах, т.е. при комбинированной терапии.

Суммарный показатель КЖ до лечения не имел значимых различий между группами, но после 8 нед комбинированной терапии различия становились статистически значимыми (см. рисунок).

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода, взятых из дистального отдела пищевода, у 90% пациентов 4 групп были выявлены РМП (без значимых различий между группами, а также между пациентами с НЭРБ и ЭРБ).

При одинаковой частоте РМП во всех группах до начала лечения отмечалась и сравнимая их выраженность. Через 8 нед после лечения значительно уменьшились частота выявления РМП, а также их выраженность, особенно при комбинированной терапии (1-я и 3-я группы). Так, после лечения частота РМП в 1–4-й группах составила соответственно: $0,81 \pm 0,05$; $1,85 \pm 0,09$; $0,97 \pm 0,07$ и $2,1 \pm 0,05$ балла, причем различия между 1-й и 2-й, а также между 3-й и 4-й группами были статистически значимыми ($p < 0,001$).

После проведенного лечения РМП определялись через 8 нед у 12 (19%) пациентов 1-й группы, у 18 (47%) – 2-й, у 9 (19%) – 3-й и у 15 (30%) – 4-й группы ($p < 0,01$). Комбинированная терапия более чем в 2 раза чаще устраняла РМП. Последующее наблюдение в течение 6 мес после лечения выявило более частое наступление рецидива ГЭРБ у получавших монотерапию ИПП.

Опубликованных работ, сравнивающих эффективность комбинированной терапии (ИПП + алгинат) в сравнении с монотерапией ИПП, крайне мало. Так, P. Kahrilas и соавт. [15] упоминают лишь об одной работе, в которой продемонстрирована более высокая эффективность комбинации омепразола и алгината, чем при монотерапии омепразолом [16]. Полное устранение изжоги (отсутствие в течение 7 последовательных дней) отмечалось у 57% пациентов при комбинированной терапии и только у 26% – при монотерапии. Эффективность алгинатных препаратов доказана для устранения симптомов ГЭРБ как при НЭРД, так и ЭРБ.

Таким образом, комбинированное применение ИПП и препарата Гевискон® Двойное Действие способствует:

- более полному и частому устранению симптомов заболевания, т.е. более раннему и частому наступлению клинической ремиссии, в связи с чем существенно улучшается комплаенс;
- более частому наступлению эндоскопической ремиссии (чаще происходит заживление слизистой оболочки пищевода при эрозивной форме ГЭРБ);

- более частому достижению гистологической ремиссии с восстановлением ультраструктуры эпителия дистального отдела пищевода – уменьшение или устранение РМП;
- предупреждению развития рецидивов ГЭРБ, так как только достижение полной гистологической ремиссии может предупредить раннее формирование рецидива;
- предупреждению развития осложнений ГЭРБ, так как устраняются основные звенья патогенеза заболевания;
- улучшению КЖ пациентов вследствие стихания основных симптомов заболевания.

Распространенность изжоги у беременных выше, чем в популяции, увеличиваясь со сроком беременности, она достигает 30–50%. Особенностью терапии при беременности и при лактации у пациентов с ГЭРБ является безусловная уверенность в безопасности лекарственного препарата.

Проведенное нами наблюдение у беременных (n=29) подтвердило абсолютную безопасность и высокую эффективность препарата Гевискон® Двойное Действие, что согласуется с оценкой его эффективности и безопасности по данным других исследований.

С учетом практического опыта использования алгинатных препаратов возможным их применение следует признать в следующих ситуациях:

1. Во время обследования до проведения ФЭГДС и верификации кислотозависимого заболевания.
2. Как безрецептурный препарат на этапе самопомощи. Хотя считаем необходимым подчеркнуть, что мы категорически против безрецептурного применения ИПП, когда возможен его бесконтрольный прием, который только навредит – может маскировать более серьезные заболевания, временно улучшая самочувствие пациентов, увеличивая продолжительность периода диагностики. (По эффективности препарат Гевискон® Двойное Действие не уступает омепразолу, что доказано в двойном слепом исследовании С.-Т. Chiu и соавт. [17]).
3. Как адьювантное средство на всех этапах лечения при ГЭРБ независимо от формы – вариант патогенетически направленной терапии, в том числе на устранение кислотного кармана и восстановление слизистой оболочки пищевода (что согласуется с мнением участников последней Европейской гастроэнтерологической недели в Вене [18, 19]).
4. После отмены ИПП – для предупреждения синдрома отмены (на 2 нед).
5. «По требованию» при возобновлении симптомов ГЭРБ, учитывая скорость действия алгинат-антацидного препарата Гевискон® Двойное Действие.
6. Как безопасный и эффективный препарат у беременных, при лактации и у детей.

Комбинация ИПП с препаратом Гевискон® Двойное Действие у пациентов с ГЭРБ обладает высокой эффективностью в устранении симптомов заболевания и индукции клинико-эндоскопической и гистологической ремиссии, действуя на различные звенья патогенеза ГЭРБ, приводя к значимому повышению КЖ, улучшая прогноз заболевания и предупреждая рецидивы.

Литература

1. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2014; 1–2: 2–14.
2. Kahrilas P. Gastroesophageal reflux disease // JAMA. – 1996; 276: 983–8.
3. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Рус. мед. журн. – 1997; 5 (2): 72–80.
4. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С. и др. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2008; 1: 20–9.
5. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Тер. арх. – 2011; 16: 45–50.
6. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть II). Этиопатогенез, клиника, диагностика // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2014; 3–4: 2–14.
7. Tytgat G., McColl K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008; 27: 249–56.
8. Fletcher J. et al. Unbuffered Highly Acidic Gastric Juice Exists at the Gastroesophageal Junction After a Meal // Gastroenterology. – 2001; 121: 775–83.
9. Beamont H., Bennink R., de Jong J. et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // Gut. – 2010; 59 (4): 441–51.
10. Namasiyovayam V., Katzka D. Extraesophageal reflux Definition and Pathophysiology. In: AJ DiMarino Jr, S. Cohen, ed. Extraesophageal Manifestations of GERD. Slack Incorporated, 2013; 1–19.
11. Clarke A., Wirz A., Manning J. et al. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket // Gut. – 2008; 57: 292–7.
12. Pandolfino J. et al. Acidity Surrounding the Squamocolumnar Junction in GERD Patients: «Acid Pocket» Versus «Acid Film» // Am. J. Gastroenterol. – 2007; 102: 263–4.
13. Kahrilas P. et al. The Acid Pocket: A Target for Treatment in Reflux Disease? // Am. J. Gastroenterol. – 2013; 108: 1058–64.
14. Beaumont H., Boeckxstaens G. Scintigraphic imaging of the acid pocket: an enlarged pocket with acid coating the distal esophagus in GERD patients with hiatal hernia. 2009.
15. Kahrilas P., Boeckxstaens G., Smout A. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy // Best Practice & Res. Clin. Gastroenterol. – 2013; 27: 401–14.
16. Manabe N., Haruma K., Ito M. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial // Dis. Esophagus. – 2012; 25: 373–80.
17. Chiu C.-T. et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013; 38 (9): 1054–64.
18. Wang Y.-K. et al. Current Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterol Res. Pract. – 2013; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/983653>
19. Boeckxstaens G. et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future // Gut. – 2014; 63: 1185–93.

PATHOGENETICALLY TARGETED THERAPY FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

B. Starostin

City Clinical Polyclinic Thirty-Eight, Saint Petersburg

The paper provides evidence that pathogenetically targeted therapy with a combination of a proton pump inhibitor and an alginate (Gaviscon® Double Action) should be used in gastroesophageal reflux disease.

Key words: Gaviscon® Double Action, proton pump inhibitor, clinical, endoscopic, and histological remission.