

СИМПТОМ ИЗЖОГИ: ПРИВЫЧНЫЙ ДИСКОМФОРТ ИЛИ СЕРЬЕЗНАЯ ПРОБЛЕМА?

И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Целью обзора является раскрытие механизмов изжоги как основного симптома гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и путей ее эффективной коррекции. Кроме того, приводится современный алгоритм лечения ГЭРБ, положенный в основу последних рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по обследованию и лечению больных ГЭРБ. В работе подробно описывается механизм действия современного препарата группы прокинетики, итоприда гидрохлорида (Ганатон®), рекомендованного в качестве обязательного компонента комплексной терапии всех форм ГЭРБ на всех этапах лечения. Делается акцент на высокой эффективности данного препарата по купированию основных клинических проявлений болезни и его безопасности, в т. ч. при длительном режиме применения.

Ключевые слова: изжога, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, комплексное лечение, прокинетики, Ганатон®

The review is aimed to revelation of mechanisms of heartburn as the primary symptom of gastroesophageal reflux disease (GERD), and the ways of its effective correction. Furthermore, modern treatment algorithm for GERD taken as a principle of recent recommendations of the Russian Gastroenterological Association for assessment and treatment of patients with GERD is presented. The article describes in detail the mechanism of action of the modern prokinetic itopride hydrochloride (Ganaton®), which is recommended as a mandatory component of a complex therapy of all forms of GERD at all stages of treatment. Particular attention is paid to high efficiency of this drug for relief of the main clinical manifestations of the disease and its safety, including in long-term administration.

Key words: heartburn, gastroesophageal reflux disease, combined treatment, prokinetics, Ganaton®

Среди диспепсических симптомов, особенно беспокоящих больных с патологией верхних отделов пищеварительного тракта, изжога по праву является лидером. Под симптомом изжоги понимают жгучие ощущения, локализованные по ходу пищевода, иногда в области глотки, или в эпигастральной зоне. По многочисленным данным современных исследований в нашей стране и за рубежом, симптом изжоги отмечают от 20 до 50 % и более населения планеты. Данный симптом связан с вовлечением в патологический процесс пищевода, его структур и чаще всего возникает при забросе в его просвет содержимого желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР). Изжога — это кардинальный, часто моносимптом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Считается, что главным в механизме данного симптома при ГЭРБ является раздражение слизистой оболочки пищевода кислотой и пепсином, причем решающим фактором являются частота, интенсивность и продолжительность кислотных забросов, процент времени с $\text{pH} < 4$ [1]. Кроме того, имеются данные, что симптом изжоги может быть вызван компонентами

пищи, забросом желчи или механическим перерастяжением пищевода, а сам пищевод, вернее его мышечная система (продольные мышцы), при ощущении больным изжоги заметно сокращается. Наличием мышечных сокращений, ограничивающих заброс содержимого в пищевод из желудка, при ощущении симптома изжоги можно объяснить отсутствие одновременного ощущения больным отрыжки кислым. Отрыжка, как правило, наблюдается до или после изжоги.

Известно, что симптом изжоги очень часто наблюдается у больных с кислотозависимой патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), иногда наблюдаясь и в качестве моносимптома, который является достоверным признаком очередного обострения заболевания. Изжога как проявление ГЭР может сочетаться с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), гастродуоденитом, функциональной диспепсией (перекрест симптомов). Причем при последней патологии, относящейся к разряду функциональных заболеваний, присутствие данного симптома может быть связано с общими механизмами патогенеза функциональных наруше-

ний — дисбалансом моторики и/или нарушением чувствительности слизистой оболочки по типу гиперчувствительности к различным раздражителям, как патологическим, так и физиологическим, особенно если при эндоскопии не выявляются ни визуальные, ни морфологические признаки органического поражения пищевода — эндоскопически негативной, неэрозивной ГЭРБ (НЭРБ). Однако на согласительной комиссии по функциональным заболеваниям (Римские консенсусы) наличие преобладающего симптома изжоги у больных функциональной диспепсией рекомендовано рассматривать как свидетельство примата ГЭРБ, а больные с неязвенной диспепсией могут иметь в клинических проявлениях симптом изжоги, но он в этом случае не должен быть на первом месте среди других симптомов [2]. Вместе с тем, не выделив отдельного рефлюксоподобного варианта функциональной диспепсии, Согласительная конференция определила понятие функциональной изжоги, наблюдающейся у пациентов с отсутствием патологического, по критериям кислотных забросов, ГЭР или другой патологии пищевода, связав последнюю с явле-

ниями гиперсенситивности пищевода. Кроме этого изжога может наблюдаться и при желчных дуоденогастральном и гастроэзофагеальном рефлюксах, которые часто сопровождают патологию желчевыводящих путей, поджелудочной железы, дуоденостаз. В этом случае одновременно с изжогой больные часто предъявляют жалобы на чувство горечи во рту, особенно по утрам. Обнаружено, что комбинированный (желчный) рефлюкс наблюдается у 50 % больных с НЭРБ, в 79 % случаев сопровождается эрозивный эзофагит, а в 95 % наблюдается при пищеводе Барретта [3].

Взаимосвязь симптома изжоги и патологии региона ДПК, системы желчеотделения может просматриваться и в том, что наиболее распространенным триггером симптомов ГЭРБ, прежде всего НЭРБ, является пища, особенно богатая жирами. Известен факт модуляции восприятия кислотных рефлюксов как симптома изжоги после введения жира в ДПК больным с ГЭРБ [3]. Существует мнение, что в модулировании симптома изжоги определенную роль играет рецепторный аппарат ДПК, реагирующий на поступление жирной пищи в ее просвет выделением холецистокинина и других регуляторных пептидов, которые и влияют на процессы висцерального восприятия в пищеводе, в т. ч. и на кислотные забросы, модулируя появление изжоги.

Таким образом, к симптому изжоги у больных с поражением гастродуоденальной зоны необходимо подходить очень внимательно, проводя исследование не только пищевода и желудка, но и ДПК, билиарного тракта, помня о частом сочетании и взаимосвязи патологии данных органов. И все же изжога при всем ее многообразии является основным симптомом ГЭРБ. В соответствии с существующим положением, если изжога является главным или единственным симптомом, то у 75 % индивидуумов ее причина — ГЭРБ. О наличии ГЭРБ можно думать, если изжога возникает раз в неделю или чаще.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное наруше-

нием моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным и/или регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого с развитием характерных симптомов вне зависимости от того, возникают ли при этом морфологические изменения слизистой оболочки пищевода. В настоящее время ГЭРБ занимает лидирующее положение среди всей патологии верхних отделов ЖКТ, потеснив язвенную болезнь в общей структуре кислотозависимых заболеваний. Решающее значение в формировании одной из современных концепций ГЭРБ сыграла Генвальская конференция 1997 г., где было констатировано: “ГЭРБ имеется у лиц, подверженных риску физических осложнений от ГЭР или испытывающих клинически значимое нарушение благополучного существования (качества жизни) из-за симптомов, связанных с рефлюксом, после адекватного подтверждения доброкачественной природы этих симптомов”. “«Физические осложнения» включают как местные пищеводные осложнения эзофагита, так и астму, аспирационную пневмонию, ларингит и другие клинические внепищеводные проявления, связанные с рефлюксом”. Таким образом, в согласительном докладе Генвальской конференции очерчивается широкий клинический спектр ГЭРБ, включая проявления эндоскопически негативной рефлюксной болезни; внепищеводные симптомы входят в определение заболевания как “типичные”; кроме того, впервые базисным становится представление о нарушении качества жизни этих пациентов [4]. Не противоречат Генвальскому и Монреальскому определению, а также классификация ГЭРБ (2006); согласно им: “ГЭРБ — это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление тревожащих пациента симптомов и/или развитие осложнения”.

Проводящиеся в мире многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ, включая ее неэрозивную форму (НЭРБ), сохраняется стабильно высокой на протяжении последних десятилетий — заболевание

обнаруживается у 40–50 % взрослого населения. Распространенность изжоги и эрозивного эзофагита максимальна в США и странах западной Европы (около 20 % населения), минимальна в Китае (2,5 %) и Корее (3,5 %). При этом ежедневно симптомы ГЭРБ испытывают 4–10 % лиц, еженедельно — 20–30 % и ежемесячно — около 50 % опрошенных [5].

По данным популяционного исследования, проведенного в 2005 г. в 12 крупнейших городах России в рамках программы ВОЗ “Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и уровней их факторов риска”, изжогу испытывают 61,7 % мужчин и 63,6 % женщин, при этом более чем у 30 % опрошенных выявлялись частые изжоги — более 2–3 раз в неделю [6].

Одно из последних популяционных эпидемиологических исследований в России, проведенных в рамках реализации программы МЭГРЕ (Многоцентровое исследование “Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России”), результаты которого были опубликованы в 2007 г., показало, что распространенность ГЭРБ (наличие изжоги и/или кислой отрыжки 1 раз в неделю и чаще на протяжении последних 12 месяцев) составляет 13,3 % населения [7].

D.O. Castell образно сравнивал ГЭРБ с “айсбергом”, “подводная” часть которого представлена большинством пациентов (70–80 % больных) со слабовыраженными и/или редко возникающими симптомами заболевания, в первую очередь изжогой. Эти больные чаще всего не прибегают к врачебной помощи, занимаясь самолечением. Среднюю, “надводную”, часть айсберга составляют пациенты с более выраженной и/или постоянной изжогой без осложнений, которые регулярно проходят амбулаторное лечение (20–25 % больных ГЭРБ). И вершину “айсберга” составляет небольшая группа больных (2–5 %) с развившимися осложнениями в виде пептических язв, кровотечений, стриктур пищевода [8]. Вместе с тем за последние 10 лет в экономически развитых странах мира отмечен значительный (3–4-кратный) рост осложнений, в первую очередь

заболеваемости раком пищевода. Многочисленными исследованиями доказано, что возникновение изжоги хотя бы 1 раз в неделю на протяжении 10 лет и более повышает риск развития пищевода Барретта, являющегося облигатным предраковым состоянием, и аденокарциномы пищевода примерно в 15 раз. Пищевод Барретта развивается у 15–20 % больных с рефлюкс-эзофагитом. Аденокарцинома – у 0,5 % больных с пищеводом Барретта в год при низкой степени дисплазии эпителия, у 6 % в год – при дисплазии высокой степени.

В настоящее время с учетом особенностей клиники ГЭРБ – слабой корреляции симптомов заболевания с эндоскопическими изменениями слизистой оболочки пищевода; частого превалирования в клинической картине внепищеводных проявлений, способных нарушать качество жизни больных; частого сочетания классических признаков ГЭРБ (изжога) с симптомами функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника и т. д. – возникла необходимость пересмотра подходов к анализу ее клинических проявлений. В настоящее время предложено около 20 шкал оценки симптомов ГЭРБ, из них 12 являются специфическими для данного заболевания.

Одной из недавно разработанных шкал оценки частоты и выраженности симптомов у пациентов с подозрением на ГЭРБ является шкала ReQuest™ (Reflux Questionnaire), показывающая хорошие первичные результаты в клинических исследованиях [9].

В основе данной шкалы лежит распределение всех клинических симптомов заболевания на шесть групп:

- симптомы, обусловленные воздействием соляной кислоты;
- симптомы, связанные с верхними отделами ЖКТ (тяжесть, чувство переполнения в эпигастрии и др.);
- симптомы, связанные с нижними отделами ЖКТ (запоры, метеоризм и др.);
- тошнота;
- расстройства сна;
- нарушение общего самочувствия.

Отвечая на вопросы шкалы, пациенты оценивают выраженность тех

или иных жалоб по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале, а их интенсивность – в диапазоне от 0 (отсутствие данного симптома), до 4 (резко выраженный симптом). Оценка “общего самочувствия” может меняться от “очень плохого” – 4 до “превосходного” – 0.

Так, по результатам тестирования больных эрозивной рефлюксной болезнью, проведенного в рамках многоцентрового исследования в Германии [10], установлено, что в клинической картине ГЭРБ более чем у 80 % обследованных больных превалировала изжога и отрыжка кислым; в 75 % случаев наблюдались симптомы, связанные с верхними отделами ЖКТ (тяжесть в эпигастрии), у 50 % пациентов – с нижними отделами ЖКТ; около 40 % больных предъявляли жалобы на тошноту и более 60 % – на расстройство сна. Одной из самых последних разработок для диагностики и оценки эффективности лечения больных ГЭРБ является анкета-опросник GerdQ [11]. В основу данной методики вошли вопросы ранее разработанных и широко применяемых в области гастроэнтерологии опросников, в частности Reflux Disease Questionnaire (RDQ), Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), Gastroesophageal reflux disease Impact Scale (GIS).

Информация, формирующая суть анкеты, была собрана на основании результатов большого международного исследования “Даймонд”, в которое включили пациентов, впервые обратившихся к врачу с симптомами заболеваний верхних отделов ЖКТ. Результаты анкетирования сравнивались с данными объективных диагностических исследований (ЭГДС, беззондовый 48-часовой pH-мониторинг с капсулой Bravo, проведение теста с ингибиторами протонной помпы [ИПП] и т. д.). В исследовании, проведенном в Германии, Швеции, Канаде, Дании, Норвегии и Великобритании, участвовали 73 семейных врача и 22 гастроэнтеролога. Всего в исследовании участвовали 308 пациентов (143 мужчин и 165 женщин), средний возраст которых составил 47 лет. Диагноз ГЭРБ ставился, если у пациентов наблюдался хотя бы один из следующих диагностиче-

ских признаков заболевания: снижение pH пищевода < 4 более 5 % всего времени pH-мониторирования; положительный индекс симптома (более 95 % совпадений жалоб с ГЭР); эндоскопические изменения слизистой оболочки пищевода, соответствующие Лос-Анджелесской классификации (A-D); положительный тест с ИПП. По результатам ЭГДС у 38 % из них выявлены признаки ГЭР, у 39 % – грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, у 5 и 4 % больных – язвы желудка и ДПК соответственно, при этом 23 % из всех обследуемых были *H. pylori*-положительными. Пациенты самостоятельно заполняли ранее упомянутые анкеты – RDQ, GSRS и GIS.

На основании отзывов самих обследуемых в качестве клинического критерия формирующейся анкеты GerdQ была выбрана частота выраженности симптомов ГЭРБ, которая оценивалась по четырем пунктам (отсутствие симптомов, возникновение их 1 день в неделю, 2–3 дня и 4–7 дней в неделю). Критерий был заимствован из RDQ-шкалы и соответствовал Монреальскому определению ГЭРБ.

В результате тестирования пациенты выбирали из всех вышеперечисленных опросников пункты, которые наиболее точно отражали характер предъявляемых ими жалоб. На их основании формировалась новая анкета-опросник GerdQ.

В результате была создана анкета, включившая шесть показателей:

- изжога и регургитация – свидетельствуют в пользу диагноза ГЭРБ (характеристики ГЭРБ по Монреальскому определению);
- тошнота и эпигастральная боль – проявления, ставящие диагноз ГЭРБ под сомнение;
- нарушение сна и прием дополнительных медикаментов.

Каждый из 6 пунктов сформированной шкалы оценивается от 0 до 3 баллов, при этом для симптомов, характерных для ГЭРБ: 0 – это отсутствие симптома, 3 – его возникновение 4–7 раз в неделю, и, наоборот, для проявлений малохарактерных для ГЭРБ: 3 – полное отсутствие симптомов, 0 – его появление в течение 4–7 дней в неделю (рис. 1). Максимально возможная

сумма баллов по шкале GerdQ составляет 18. Дополнительной немаловажной характеристикой анкеты является возможность определить влияние симптомов заболевания на качество жизни пациентов, что может помочь при выборе тактики лечения. Пациенты с суммарными оценками от 3 и более (из 6 возможных) на вопросы, касающиеся нарушения сна и вынужденного дополнительного приема лекарственных препаратов в связи с беспокоящими симптомами ГЭРБ, отмечали отрицательное влияние болезни на общее самочувствие, и в целом по анкете у них фиксировались наибольшие значения данной шкалы. Кроме этого при анализе полученных данных наблюдалась прямая корреляция между частотой возникновения симптома изжоги и общим баллом шкалы.

Таким образом, по результатам исследования были сделаны следующие выводы: анкета GerdQ может использоваться в качестве точного инструмента для диагностики ГЭРБ. Ее применение может не только определять влияние болезни на качество жизни пациентов, но и отражать эффективность проводимой терапии.

С патофизиологической точки зрения, как уже было сказано выше, ГЭРБ представляет собой многофакторное кислотозависимое заболевание с первичным нарушением двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта (рис. 2). В настоящее время все большее число исследователей склоняются к тому, что важным кофактором патогенеза ГЭРБ являются нарушения моторной активности желудка – желудочные дисритмии. Особое внимание уделяется таким нарушениям моторики желудка и ДПК, как замедленная эвакуация пищевого болюса из проксимального отдела желудка, нарушения антродуоденальной координации и дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР). Примечательно, что для антродуоденальной дискоординации характерными симптомами являются изжога, отрыжка кислым, горьким, срыгивание пищи, т. е. характерные симптомы ГЭРБ.

По результатам исследований, изучавших моторную функцию верхних отделов ЖКТ с помощью скинтигра-

Рис. 1. Анкета опросник GERD-Q

Вопрос	0 дней	1 день	2–3 дня	4–7 дней
Как часто у Вас возникает изжога?	0	1	2	3
Как часто Вы ощущаете заброс пищи (жидкость или еду) из желудка в глотку или рот (рефлюкс)?	0	1	2	3
Как часто у Вас возникает боль в верхней части живота?	3	2	1	0
Как часто у Вас возникает тошнота?	3	2	1	0
Как часто у Вас возникают нарушения сна в связи с изжогой или рефлюксом?	0	1	2	3
Как часто Вы применяете лекарства для лечения изжоги или рефлюкса (антациды или препараты, которые Вам порекомендовал доктор)?	0	1	2	3

фии желудка, установлено, что замедленное опорожнение желудка у пациентов с ГЭРБ имеет место в 26–30 % случаев [12].

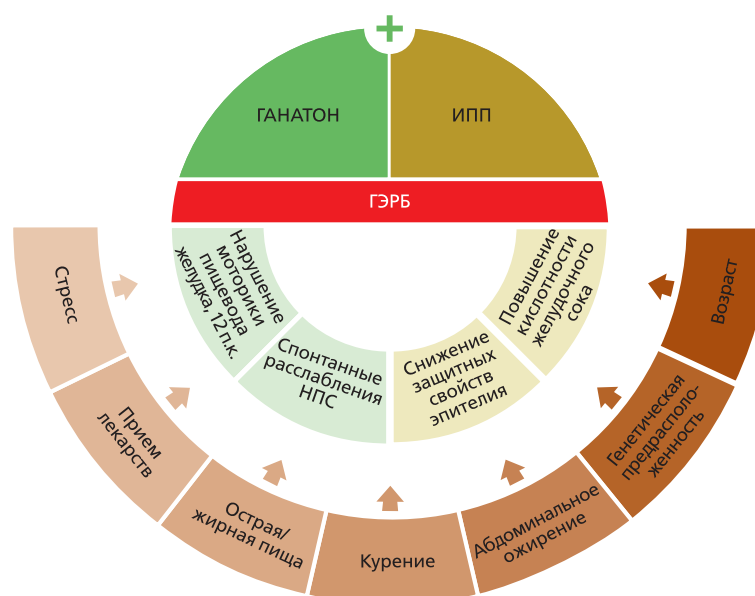
В целом считается, что замедление эвакуации пищи из желудка или повышенная его чувствительность к нормальному растяжению на фоне воспалительного процесса в стенке могут вести к увеличению внутриполостного давления, росту частоты транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, стимуляции секреции соляной кислоты и как следствие – к возникновению симптомов ГЭРБ.

Данные российских исследований также указывают на частую ассоциацию ГЭРБ и нарушений моторной функции желудка. В задачи работы

С.А. Выскребенцевой и соавт. входило определение моторных нарушений желудка с помощью электрогастрографии у больных ГЭРБ. В результате обследования у пациентов с ГЭРБ была выявлена достаточно широкая распространенность желудочной дисритмии, которая регистрировалась в 84 % случаев. При этом в подавляющем большинстве случаев выявлялись нарушения желудочной моторики в виде брадикастрий (у 79 % пациентов), что обуславливало нарушение сократительной и эвакуаторной функции желудка и являлось дополнительным патогенетическим фактором развития ГЭРБ [13].

Особое внимание в последнее время уделяется нарушениям гастродуоде-

Рис. 2. Патогенетические факторы развития ГЭРБ



нальной моторики, сопровождающимся не только замедленной эвакуацией из проксимальных отделов желудка, но и нарушением антродуоденальной координации, ДГР и дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (ДГЭР), на фоне которых обнаруживаются характерные симптомы ГЭРБ, такие как изжога, отрыжка кислым, горьким, срыгивание пищи.

Так, по нашим данным, в 82 % случаев на фоне функциональной дискоординации моторики желудка и ДПК у больных ГЭРБ выявлены ДГР, частота возникновения которых возрастала прямо пропорционально степени тяжести основного заболевания. Что косвенно подтверждает данные о том, что с усугублением тяжести течения ГЭРБ растет и количество смешанных кислотно-билиарных рефлюксов. Такая закономерность может указывать на важность состава рефлюктата в развитии ГЭРБ. Основными компонентами, оказывающими повреждающее воздействие на слизистую оболочку пищевода, являются соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и панкреатические ферменты (см. таблицу). Какие именно из них являются наиболее агрессивными в развитии ГЭРБ, в настоящее время остается неуточненным, однако все большее внимание уделяется смешанным ДГЭР.

Установлено, что действие тех или иных компонентов желчи напрямую зависит от pH рефлюктата. При низких значениях pH происходит преципитация неконъюгированных желчных кислот и их глициновых конъюгатов, однако слизистая оболочка помимо ионов водорода может повреждаться пепсином, лизолецитином и тауриновыми конъюгатами желчных кислот, которые в этих условиях не теряют свою активность. Напротив, при нейтральных или щелочных значениях pH на слизистую оболочку воздействуют

неконъюгированные желчные кислоты и трипсин панкреатического сока.

Механизм повреждающего действия желчного рефлюкса заключается в разрушении слоя слизи над эпителием слизистой оболочки пищевода, а также в повреждении клеточных мембран, мембран органелл (митохондрий) эпителиоцитов и межклеточных контактов. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована способность желчных кислот индуцировать оксидантный стресс и повреждать ДНК (мутации гена p53) эпителиальных клеток пищевода как в кислых, так и в нейтральных условиях [14].

Последние данные свидетельствуют, что помимо указанных механизмов компоненты смешанного рефлюктата могут опосредованно стимулировать развитие воспаления в слизистой оболочке пищевода. Так, при гистологической оценке явлений эзофагита на экспериментальных моделях отмечено начало развития лимфоцитарной инфильтрации с подслизистой оболочки с последующим переходом на поверхностный эпителий, а базально-клеточная и папиллярная гиперплазии предшествовали развитию эрозивных изменений.

Таким образом, взаимосвязь между тяжестью поражения слизистой оболочки пищевода и наличием ДГЭР не может не учитываться при назначении современной патогенетической терапии ГЭРБ.

В формировании ГЭРБ ведущее значение наряду с моторными нарушениями пищевода и дисфункцией нижнего пищеводного сфинктера придается контакту слизистой оболочки пищевода с агрессивным содержимым желудка и/или ДПК с развитием эзофагита и его осложнений.

Основные цели в лечении ГЭРБ:

- Быстрое и полное купирование клинической симптоматики заболевания.

- Заживление эрозий и язв слизистой оболочки пищевода.
- Профилактика рецидивов.
- Предотвращение или устранение осложнений.
- Повышение качества жизни пациентов.

Указанные задачи достигаются с помощью изменения образа жизни, режима и характера питания, рациональной комплексной лекарственной терапии. Следует иметь в виду, что, несмотря на важность выполнения мероприятий по модификации образа жизни, в подавляющем большинстве случаев пациенты с ГЭРБ нуждаются в современной медикаментозной терапии.

Базисной терапией ГЭРБ являются кислотосупрессивные препараты, устраняющие фактор кислотной агрессии; на сегодняшний день это ИПП. Однако в основе патогенеза ГЭРБ лежат в первую очередь нарушения двигательной функции пищевода и желудка, и даже самые эффективные сегодня ИПП не влияют на первопричину болезни. Не устраняет антикислотная терапия и некоторые симптомы, часто ассоциированные с нарушением моторики и гиперчувствительностью желудка к растяжению. Все это делает обоснованным включение в состав комплексного патогенетического лечения всех форм ГЭРБ препаратов группы прокинетики. Кроме того, в настоящее время в алгоритмы длительной патогенетической терапии как средства адьювантной терапии ГЭРБ включаются и современные антацидные средства, осуществляющие не только дополнительное кислотонейтрализующее действие, но и цитопротекцию, а также сорбцию компонентов кишечного содержимого, забрасываемого в желудок и пищевод при ДГР. Прокинетики и антациды в настоящее время рекомендуется применять на всех этапах

Таблица. Состав рефлюктата при смешанных кислотно-билиарных рефлюксах

Уровни pH	Компоненты
pH 1–2	HCL
pH 2–4	Пепсин Лизолецитин Конъюгированные ЖК
pH 2–4	Неконъюгированные ЖК Трипсин

медицинской помощи врачам общей практики, терапевтам и гастроэнтерологам. Так, медикаментозная терапия ГЭРБ в соответствии с последними рекомендациями, разработанными Российской гастроэнтерологической ассоциацией в конце 2010 г., и последнего европейского алгоритма [15] зависит от ее формы и включает применение прокинетики, антацидов (алгинатов) и ИПП. Целью лечения является нормализация моторной функции гастроэзофагеальной зоны, уменьшение повреждающего действия агрессивных факторов на слизистую оболочку пищевода, что приводит к купированию клинической симптоматики заболевания, заживлению дефектов слизистой оболочки и предупреждает развитие осложнений.

Антацидные препараты (гидроокись алюминия и гидроокись магния, фосфат алюминия и др.) используются как средства симптоматического и патогенетического лечения для быстрого купирования изжоги как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ИПП, особенно при наличии желч-

ных и смешанных рефлюксов, в т. ч. в комбинации с урсодеоксихолевой кислотой.

Стандартные схемы лечения пациентов с ГЭРБ в соответствии с рекомендациями РГГА и европейского алгоритма должны всегда включать ИПП, при этом их комбинация с прокинетиками последнего поколения (итоприда гидрохлорид) и препаратами адьювантной терапии (антациды) является более предпочтительной в сравнении с монотерапией антисекреторными средствами.

Прокинетики представляют собой неоднородную по строению и активности группу препаратов, усиливающих и нормализующих координированную моторику ЖКТ. Прокинетики увеличивают амплитуду сокращений пищевода, улучшают его клиренс и повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера. Не менее важным у пациентов с ГЭРБ является их способность повышать частоту и амплитуду сокращений антрального отдела желудка, снижать время транзита по ДПК, а также синхронизировать

антральную и дуоденальную моторику. Применение прокинетики при ГЭРБ в качестве дополнения к кислотосупрессивной терапии позволяет устранять регургитацию содержимого желудка в пищевод и уменьшать процент рецидивов заболевания.

При всех указанных положительных свойствах прокинетики возможность их применения при ГЭРБ до недавнего времени ограничивалась довольно большим спектром побочных эффектов, препятствующим их длительному применению в терапии ГЭРБ. Однако появление на рынке нового прокинетики, итоприда гидрохлорида (Ганатон®), вновь обратило внимание клиницистов на возможность включения прокинетики в комбинированную схему лечения ГЭРБ на весь период основного курса терапии и для поддержания достигнутого эффекта.

Итоприда гидрохлорид (Ганатон) является препаратом нового поколения прокинетики, зарегистрированным за рубежом, а с 2007 г. — и в России. Он обладает комбинированным механизмом действия, являясь антагонистом

Ганатон® — новый прокинетик с уникальным двойным механизмом действия:

- восстанавливает моторику ЖКТ
- улучшает координацию эзофагогастро-дуоденальной зоны

Ганатон надежно устранит:

- изжогу
- тяжесть в желудке
- тошноту
- отрыжку

Функциональная диспепсия

+

Ганатон
 1 таб (50 мг),
 3 р/день

+

ИПП
 2 р/день

=

Курс лечения
 4–8 недель^{1,2}

ООО «Эбботт Лэбораториз»
 Адрес: 115114, Москва,
 Дербеневская наб., 11а, оф. 409,
 тел. (495) 258-42-70
www.abbott.com

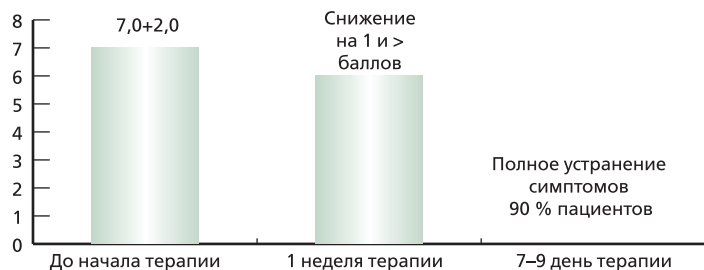
Ганатон®
гастроинтестинальный тонус итоприда

ГАНАТОН (итоприда)
 Регистрационный номер: ЛС — 002513 от 29 декабря 2006.
 Активное вещество — итоприда гидрохлорид, 50 мг. Белые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне и гравировкой «НС 503» на другой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Итоприда гидрохлорид применяют для симптоматического лечения функциональной неязвенной диспепсии (хронического гастрита), для купирования вздутия живота, быстрого насыщения, боли или дискомфорта в верхней половине живота, анорексии, изжоги, тошноты и рвоты. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к итоприду или любому компоненту препарата, пациенты с желудочно-кишечным кровотечением, механической обструкцией или перфорацией; дети до 16 лет; беременность и лактация. Следует назначать с осторожностью из-за возможного развития холинэргических побочных реакций, если их появление может усугубить течение основного заболевания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь по 1 таблетке Ганатона 50 мг 3 раза в сутки до еды. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Побочные реакции встречаются редко и, как правило, не требуют отмены препарата. Могут встречаться: гиперемия кожи, кожный зуд, сыпь, анафилаксия, диарея, запор, боль в животе, повышенное слюноотделение, тошнота, желтуха, головокружение, головная боль, лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня пролактина, гинекомастия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглutamилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и уровня билирубина. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Метаболическое взаимодействие вряд ли возможно, так как итоприда метаболизируется под действием флавиновой монооксигеназы, а не CYP450. Может повлиять на всасывание других препаратов. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

¹Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. 1992-2010
²Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. Рекомендации по обследованию и лечению больных функциональной диспепсией. 2010

A Promise for Life

Рис. 3. Динамика интенсивности изжоги (оценка по шкале Лейкерта)



дофаминовых D2-рецепторов и блокаторм ацетилхолинэстеразы. Итоприд активизирует высвобождение ацетилхолина, одновременно препятствуя его деградации. Препарат метаболизируется флаavin-зависимой монооксигеназой и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450, в т. ч. ИПП, часто применяемыми в лечении ГЭРБ. Ганатон® оказывает выраженное противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Важной положительной стороной использования итоприда при ГЭРБ является не только быстрый и стойкий клинический эффект, но и возможность его длительного применения.

Использование итоприда в составе комбинированной терапии с ИПП у пациентов с ГЭРБ обнаружило, что данный прокинетики достоверно усиливает сократительную активность нижнего пищеводного сфинктера, что подтверждается увеличением давления в его области, а также усиливает моторную активность желудка, ускоряет желудочную эвакуацию и нормализует нарушенную гастродуоденальную координацию [16].

В другом исследовании на фоне монотерапии итопридом изжога была полностью купирована на 8–9-й день

лечения у 90 % больных (рис. 3), а эпителизация эрозий пищевода после полного курса лечения зарегистрирована у всех пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. Зарегистрирована также положительная динамика как физического, так и психического компонентов качества жизни [17]. Сравнение эффективности Ганатона и домперидона в купировании клинических проявлений ГЭРБ также показало большую эффективность итоприда гидрохлорида [18]. Положительный эффект от применения Ганатона получен и при НЭРБ. Так, уже через три дня лечения данным прокинетики отмечено существенное уменьшение выраженности жалоб, а у большинства больных симптомы полностью купировались к 5–9-му дню лечения. При оценке результатов 24-часовой рН-метрии на фоне терапии итопридом выявлено снижение количества кислых ГЭР, а также уменьшение общего времени с рН в пищеводе менее 4. Анализ данных электрогастроэнтерографии показал наличие нормализации функциональной активности ЖКТ, улучшение амплитудных и частотных характеристик различных отделов пищеварительного тракта, в т. ч. желудка [19].

Препарат отличают хорошая переносимость и крайне редкое возникновение значимых нежелательных

явлений. Он обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, не влияет на продолжительность интервала Q-T. Наиболее частыми побочными эффектами являются диарея (0,7 % случаев), боли в животе (0,3 %), головная боль (0,3 %). Повышение уровня пролактина в крови при назначении Ганатона в обычных терапевтических дозах встречается редко. Взрослым в составе комплексной терапии ГЭРБ итоприд назначают внутрь по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в сутки до еды.

Комплексное лечение ГЭРБ (ИПП, Ганатон и антациды) должно проводиться амбулаторно (основной курс лечения) в стандартной дозе один раз в сутки не менее 8 недель. При лечении НЭРБ возможно уменьшение дозы ИПП. В случае недостаточной эффективности терапии, особенно при наличии эзофагита степеней С или D, можно назначать ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки. Если больной отвечает на терапию, рекомендуется постепенно снижать дозу используемых препаратов с переводом на поддерживающую терапию. При возникновении рецидива заболевания продолжается поддерживающее лечение в минимально эффективных дозах. Курс поддерживающего лечения ГЭРБ составляет 16–24 недели в соответствии с рекомендациями РГГА. В некоторых случаях поддерживающее лечение проводят в течение до 52 недель и более – вплоть до постоянного лечения.

В целом появление в арсенале терапевтов, а также гастроэнтерологов эффективного и безопасного прокинетики итоприда гидрохлорида (Ганатон®) позволяет быстрее и качественнее осуществлять терапию больных ГЭРБ, избавляя пациентов от такого мучительного страдания, как изжога.

ЛИТЕРАТУРА

- Joelsson B, Johnsson F. Heartburn – the acid test. *Gut* 1989;30:1532–25.
- Talley NJ, Standhellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders – Rome II: a multinational consensus document on functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45(Suppl. II):1134–35.
- Пасечников В.Д. Функциональная изжога – проявление неэрозивной рефлюксной болезни или нарушение висцерального восприятия в пищеводе? // *Consilium Medicum*. 2003. Т. 3. № 6. С. 312–18.
- Dent J, Brun J, Fendrick AM. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genvol Workshop Report. *Gut*. 1999; 44:S. 1–16.
- Лапина Т.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная позиция // РМЖ “Болезни органов пищеварения”. 2009. Т. 9. № 1. С. 1–4.
- Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: Восток и

- Запад // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. 2004. № 5. С. 2–6.
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. С. 4–12.
 8. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Учебно-методическое пособие. 2000. 52 с.
 9. Шептулин А.А. Новая система оценки клинических проявлений симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. № 4. С. 23–27.
 10. Bardhan KD, Strangehellini V, Armstrong D, et al. Evaluation of GERD symptoms during therapy. *Digestion*. 2007;75(Suppl. 1):32–40.
 11. Jones R, Junghard O, Dent J, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1030–38.
 12. Buckles DC, Sarosiek I, McMillin C, et al. Delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease: reassessment with new methods and symptomatic correlations. *Am J Med Sci* 2004;327:1–4.
 13. Выскребенцева С.А., Алферов В.В., Ковалева Н.А. и др. Нарушения моторики желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005. № 6. Т. 15. С. 35–39.
 14. Nehra D, Howell P, Williams CP, et al. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999;44:598–602.
 15. Tytgat GN, Mccoll K, Tack J, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:249–56.
 16. Babu S. Drug Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Focus on Itopride Hydrochloride. *Indian Practitioner* 2003;56:827–30.
 17. Минушкин О.Н., Лощинина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008. № 3. С. 20–24.
 18. Емельянов Д.Н., Стаценко И.Ю., Мязин Р.Г. и др. Эффекты прокинетики Ганатон у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. № 5. Прил. 34. Тезисы № 19. С. 8.
 19. Белоусова Л.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Гармонизация моторики пищевода у пациентов с ГЭРБ как основа повышения эффективности терапии // Гастроэнтерология СПб. 2009. № 1. С. 20–24.

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздрава России.

Тел. 8 (495) 683-98-58, e-mail: proped@mail.ru;

Самсонов Алексей Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздрава России.

Тел. 8 (495) 683-98-58, e-mail: aleksey.samsonov@gmail.com;

Андреев Николай Германович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздрава России.

Тел. 8 (495) 683-98-58