

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

В последние годы ГЭРБ привлекает к себе повышенное внимание, что связано с отчетливой тенденцией к увеличению частоты заболевания. Адекватное лечение ГЭРБ необходимо, т. к. это заболевание ухудшает качество жизни пациентов, а длительное существование и прогрессирование эзофагита может привести к развитию стриктур, пищевода Барретта и рака пищевода.

Основным, базисным звеном лечения ГЭРБ является эффективная антисекреторная терапия. Ингибиторы протонной помпы в настоящее время являются основой лечения кислотозависимых заболеваний. Хотя все ИПП являются весьма эффективными, антисекреторное действие различных лекарственных средств этого класса может отличаться у разных пациентов. Фармакокинетика и метаболизм рабепразола существенно отличаются от таковых у других ИПП. Клиренс рабепразола в значительной степени осуществляется неферментативно и мало зависит от функционирования системы цитохрома P450 (CYP) 2C19, что обуславливает предсказуемость эффекта рабепразола и его безопасность для пациентов, принимающих несколько препаратов одновременно. Отличительным эффектом рабепразола является активация рабепразола в широком диапазоне pH.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, Рабиет®.

D.I. TRUKHAN, I.A. GRISHECHKINA, Omsk State Medical University

ACTUAL ASPECTS OF ANTI-SECRETOR THERAPY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

In recent years, GERD has attracted increased attention, which is associated with a clear tendency to increase the incidence of the disease. Adequate treatment of GERD is necessary, as this disease worsens the quality of life of patients, and prolonged existence and progression of esophagitis can lead to the development of strictures, Barrett's esophagus and esophageal cancer. The main, basic link in the treatment of GERD is effective antisecretory therapy. Inhibitors of proton pump are currently the basis for the treatment of acid-dependent diseases. Although all PPIs are very effective, the antisecretory effect of various drugs of this class may differ in different patients. Pharmacokinetics and metabolism of rabeprazole significantly differ from those of other PPIs. The clearance of rabeprazole is largely non-enzymatic and depends little on the functioning of the cytochrome P450 (CYP) 2C19 system, which makes predictable the effect of rabeprazole and its safety for patients taking several drugs at the same time. A distinctive effect of rabeprazole is the activation of rabeprazole over a wide pH range.

Key words: gastroesophageal reflux disease, treatment, proton pump inhibitors, rabeprazole, Rabiet®.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) как самостоятельная нозологическая единица официально была утверждена международной рабочей группой по изучению ее диагностики и лечения относительно недавно [1], в октябре 1997 г. (Генваль, Бельгия). ГЭРБ рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод агрессивного (желудочного и/или дуоденального) содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений и появлению характерных клинических симптомов и/или осложнений [2].

На сегодняшний день термином ГЭРБ принято обозначать все случаи патологического заброса агрессивного содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод с развитием характерных клинических симптомов вне зависимости от того, возникают ли при этом морфологические изменения слизистой оболочки

пищевода или нет. В первом случае принято говорить о рефлюкс-эзофагите (РЭ), или эндоскопически позитивной ГЭРБ, во втором – об эндоскопически негативной ГЭРБ, или неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). В качестве третьей клинической формы заболевания на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 2002) выделен пищевод Барретта.

Необходимо отметить и определение, основанное на принципах доказательной медицины (Монреальский консенсус по ГЭРБ, 2006), согласно которому «ГЭРБ – это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного причиняющие неудобство симптомы и/или приводит к развитию осложнений». В соответствии с данным определением ГЭРБ, заболевание начинает причинять неудобство пациенту, как правило, при наличии симптомов слабой интенсивности в течение 2 или более дней в неделю или при наличии умеренных или сильно выраженных симптомов, возникающих чаще 1 раза в неделю [3].

В последние годы ГЭРБ привлекает к себе повышенное внимание, что связано с отчетливой тенденцией к

увеличению частоты заболевания в развитых странах мира. Различия в данных по распространенности изжоги в разных регионах мира связаны как с генетическими особенностями людей, так и с условиями их жизни, особенностями питания, социальным статусом обследуемого контингента, различными формами и методами проведения исследования. Симптомы ГЭРБ испытывают ежедневно до 10% населения, еженедельно – 20–30%, ежемесячно – около 50%. Тенденция к увеличению заболеваемости ГЭРБ явилась основанием провозгласить на 6-й Европейской гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997 г.) лозунг «XX век – век язвенной болезни, XXI век – век ГЭРБ». Среди лиц, которым было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, в 12–16% случаев выявляется эзофагит различной степени выраженности. Российские исследования в рамках программы ВОЗ MONICA показали, что в целом изжогу испытывают 61,7% мужчин и 63,6% женщин, причем 10,3 и 15,1% – часто или постоянно. Многоцентровое эпидемиологическое исследование распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России («МЭГРЕ»), проведенное в 2005–2007 гг., показало, что в среднем имеют заболевание примерно 13,3% населения страны [4]. Близкие данные получены нами при обследовании 126 студентов 4–5-го курсов медицинского университета, считающих себя здоровыми: изжога периодически беспокоит 80 опрошенных (63,5%), соответственно, 61,5% опрошенных женщин и 68,6% мужчин, причем у 20 человек (15,9%) эпизоды изжоги встречались чаще 1 раза в неделю [5, 6].

К предрасполагающим факторам развития ГЭРБ относятся: стресс, работа, связанная с наклонным положением туловища, физическое напряжение, сопровождающееся повышением внутрибрюшного давления, переизбыток, ожирение, беременность, курение, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, некоторые лекарственные средства (антагонисты кальция, антихолинергические препараты, бета-адреноблокаторы и др.), факторы питания (жир, шоколад, кофе, фруктовые соки, алкоголь, острая, сладкая, кислая, пряная пища, свежесдобанные хлебобулочные изделия, газированные напитки) [7].

Значительное место в патогенезе ГЭРБ отводится нарушению двигательной (моторной) функции пищевода. Нарушения моторики пищевода включают в себя изменения силы и продолжительности сокращений, повышение или понижение тонуса его сфинктеров.

Большая роль в патогенезе ГЭРБ принадлежит ослаблению перистальтики пищевода, приводящему к замедлению его опорожнения и снижению сократительной способности стенки пищевода при рефлюксе, снижению давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и деструктуризации его антирефлюксной функции. Среди двигательных нарушений в патогенезе ГЭРБ важнейшее значение имеет снижение базального давления НПС. Релаксация НПС лишь после приема пищи рассматривается как норма. В патологических случаях снижение давления нижнего сфинктера пищевода приводит к возникновению недостаточности кардии, а при ее про-

грессировании – к появлению аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что создает условия для возникновения (или усиления выраженности и частоты возникновения) желудочно-пищеводного рефлюкса (реургитации).

В патогенезе ГЭРБ имеет значение и нарушение холинергической регуляции к воздействию соляной кислоты, пепсина, желчных кислот и трипсина на слизистую оболочку пищевода. Нейрорегуляторные, гормональные или экзогенные агенты (например, лекарственные препараты), связываясь с соответствующими рецепторами НПС, могут влиять на его функциональное состояние. В настоящее время уже известны рецепторы, влияющие на функцию сфинктеров пищевода: холинергические (мускаринового и никотинового типа), адренергические (бета-1- и бета-2-адренергические, допаминовые), гистаминергические (типа H_1 и H_2), серотонинергические (5-HT), рецепторы простагландинов и различных полипептидов желудка и кишечника.

С патофизиологической точки зрения эрозивная рефлюксная болезнь является кислотозависимым заболеванием, развивающимся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

Широкий интерес к неокислотным повреждающим факторам возник при изучении патогенеза такой формы ГЭРБ, как пищевод Барретта. В качестве обобщающего для этой группы факторов используется термин «дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс».

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ГЭРБ является многофакторным заболеванием со сложным патогенезом. Преобладание одного или нескольких патогенетических факторов обуславливает широкое разнообразие клинико-морфологических вариантов этой нозологической формы.

Базисным звеном лечения ГЭРБ является эффективная антисекреторная терапия. Ингибиторы протонной помпы в настоящее время являются основой лечения кислотозависимых заболеваний

Клиническая диагностика ГЭРБ и эзофагита основывается на жалобах пациента. Основными симптомами ГЭРБ являются: изжога (жжение за грудиной), реургитация (срыгивание), отрыжка, боль за грудиной или в эпигастриальной области, дисфагия (затрудненное прохождение пищи).

Изжога является наиболее характерным симптомом ГЭРБ (встречается у 4 из 5 пациентов), проявляющимся вследствие длительного контакта кислого желудочного содержимого ($pH < 4,0$) со слизистой оболочкой пищевода и выражающийся в чувстве жжения или тепла различной интенсивности и продолжительности, возникающего за грудиной (на уровне ее нижней трети) и/или в подложечной области, распространяющегося вверх от мечевидного отростка.

Изжога возникает натощак или после сытной еды, употребления большого количества сладостей, пряностей или острых блюд. Курение, животные жиры, шоколад, кофе, томаты, цитрусовые и алкоголь также могут провоцировать изжогу. Нередко она появляется в горизонтальном положении, при физической работе в согнутом положении, в период беременности. Если изжога вызвана ретроградным забросом кислого содержимого, то она довольно легко снимается питьевой содой, молоком или щелочными минеральными водами. Особенностью изжоги при ГЭРБ является зависимость от положения тела: изжога возникает при наклонах туловища вперед или в положении лежа [8–10].

Одним из характерных симптомов ГЭРБ является боль в эпигастриальной области, появляющаяся в проекции мечевидного отростка вскоре после еды и усиливающаяся при наклонных движениях [11].

К тревожным симптомам при ГЭРБ относят дисфагию, одинофагию (боль при глотании) и наличие анемии в общем анализе крови [12]. Наличие любого из этих симптомов у пациента требует проведения инструментального обследования для исключения опухоли пищевода. Быстропрогрессирующая дисфагия и потеря веса может указать на развитие аденокарциномы, однако эти симптомы возникают лишь на поздних стадиях заболевания, поэтому клиническая диагностика рака пищевода часто запаздывает. Следовательно, основным путем профилактики и ранней диагностики рака пищевода является диагностика и лечение пищевода Барретта.

Консенсус по ГЭРБ (Монреаль, 2006) предлагает [3] пищеводные симптомы ГЭРБ подразделять на типичные синдромы (типичный синдром рефлюкса и боль за грудиной) и синдромы повреждения пищевода (рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-стриктура, пищевод Барретта, аденокарцинома).

При ГЭРБ могут отмечаться и другие гастроэнтерологические симптомы, ассоциированные с нарушением моторики и/или гиперчувствительностью желудка к растяжению: чувство тяжести, переполнения, раннего насыщения, вздутие живота, которые могут возникать во время или сразу после приема пищи.

ГЭРБ может проявляться и внепищеводными (атипичными) симптомами, к которым относятся: кардиальные, легочные, оториноларингологические и стоматологические симптомы. Необходимо помнить, что в ряде случаев внепищеводные проявления могут выходить на передний план в клинической картине. Более того, в 25% случаев ГЭРБ протекает только с внепищеводными симптомами.

По предложению группы экспертов (Монреаль, 2006) внепищеводные симптомы ГЭРБ подразделяются на 2 группы: 1) достоверно связанные с ГЭРБ (рефлюкс-кашель, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-астма и рефлюкс-кариес); 2) вероятно связанные с ГЭРБ (фарингит, синусит, идиопатический легочный фиброз, рецидивирующий средний отит) [3].

Осложнениями ГЭРБ являются стриктуры пищевода, пептические язвы, кровотечения из язв пищевода. Наиболее значимое осложнение ГЭРБ – пищевод

Барретта (формируется у 8–20% больных ГЭРБ), которое включает в себя появление тонкокишечного метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода. Факторами риска формирования пищевода Барретта являются: возраст 50 лет и более, мужской пол, принадлежность к белой расе, появление симптомов ГЭРБ в молодом возрасте и длительное их существование.

Диагностика ГЭРБ начинается с анализа жалоб больного, анамнеза заболевания [13]. В настоящее время широко используется опросник GERD-Q, направленный на выявление и оценку наиболее характерных симптомов (изжога, регургитация, загрудинная боль, связанная с приемом пищи), их влияния на самочувствие пациента [14].

Значительное место в патогенезе ГЭРБ отводится нарушению двигательной (моторной) функции пищевода. Нарушения моторики пищевода включают в себя изменения силы и продолжительности сокращений, повышение или понижение тонуса его сфинктеров

Диагностическим стандартом НЭРБ является клиническая симптоматика, в первую очередь изжога, которая приводит к клинически значимому снижению качества жизни. Следует отметить, что при ГЭРБ нет четких параллелей между выраженностью клинических проявлений болезни и наличием или отсутствием патологических изменений слизистой оболочки пищевода, свидетельствующих о наличии эзофагита [15].

В диагностике атипичных форм ГЭРБ и подтверждении диагноза НЭРБ большое значение имеет пробное лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП). В частности, терапевтический тест с одним из ИПП в стандартной дозе в течение 7–10 дней. Устранение симптоматики подтверждает связь с рефлюксом и является критерием диагноза. Однако сохранение симптоматики не позволяет исключить диагноз ГЭРБ. Купирование изжоги при однократном приеме альгината (альгинатный тест) является дополнительным критерием диагноза ГЭРБ [2].

Инструментальные методы диагностики (эзофагоскопия, рентгенологическое исследование пищевода с барием, 24-часовая рН-метрия пищевода) являются дополнительными или подтверждающими диагнозом.

Тест Бернштейна состоит из поочередного вливания сначала 60–80 мл 0,1 N раствора HCl со скоростью 6–8 мл/мин в дистальный отдел пищевода, затем такого же объема физиологического раствора. Проба считается положительной, если 1) введение кислоты провоцирует появление симптомов, 2) симптомы исчезают или не рецидивируют при введении в пищевод физиологического раствора.

Эндоскопическая диагностика рефлюкс-эзофагита с нарушением целостности слизистой оболочки пищевода проводится согласно Лос-Анджелесской классификации 1994 г. [16], при использовании которой в зависимости от объема поражения слизистой оболочки выделяют 4 степени рефлюкс-эзофагита: А – один или несколько дефек-

тов слизистой оболочки пищевода длиной не более 5 мм, ни один из которых не распространяется более чем на 2 складки слизистой оболочки; В – один или несколько дефектов слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ни один из которых не распространяется более чем на 2 складки слизистой оболочки; С – дефекты слизистой оболочки пищевода, распространяющиеся на 2 складки слизистой оболочки или более, которые в совокупности занимают менее 75% окружности пищевода; D – дефекты слизистой оболочки пищевода занимают как минимум 75% окружности пищевода.

Во время эндоскопического исследования можно провести забор для гистологического исследования слизистой оболочки пищевода с целью оценки микроскопических признаков эзофагита, и прежде всего наличия тонкокишечной метаплазии, дисплазии эпителия и аденокарциномы пищевода.

Рентгенологическая диагностика при ГЭРБ ограничена лишь визуализацией грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеального рефлюкса при исследовании с бариевым контрастным веществом в условиях, максимально приближенных к физиологическим.

24-часовая рН-метрия пищевода используется для выявления патологического гастроэзофагеального рефлюкса при неэрозивной рефлюксной болезни (золотой стандарт диагностики) и при атипичном течении ГЭРБ, который может служить обоснованием для установления диагноза или назначения пробного лечения.

Манометрия пищевода проводится для оценки моторики пищевода (перистальтика тела, давление покоя и расслабление нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров), дифференциальной диагностики с первичными (например, ахалазия) и вторичными (например, склеродермия) нейромышечными заболеваниями пищевода.

Группа экспертов (Монреаль, 2006) считает, что одним из ключевых факторов диагностики ГЭРБ является степень неудобства, которые симптомы ГЭРБ причиняют больному [3]. Используя ориентированный на пациента подход, ГЭРБ может быть диагностирована в амбулаторно-поликлинических условиях на основании только клинической картины заболевания, без необходимости проведения дополнительных исследований.

При наличии внепищеводных синдромов, а также для определения показаний к хирургическому лечению ГЭРБ целесообразно проведение консультаций различных специалистов (кардиолог, пульмонолог, отоларинголог, стоматолог, диетолог, психоневролог и др.) [2].

Лечение больных ГЭРБ схематически предполагает определенный комплекс основных мероприятий: изменение режима и характера питания; регламентация образа жизни; современная фармакотерапия и хирургическое лечение [2, 17].

При проведении медикаментозной терапии наиболее эффективным является использование ИПП в стандартных дозах (1–2 раза в сутки за 30–60 минут до приема пищи) для устранения и контроля симптомов, лечения и профилактики осложнений ГЭРБ. Длительность основного курса терапии ИПП составляет не менее 8 недель. При

наличии внепищеводных синдромов или при упорном течении, например, у пожилых с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, продолжительность курсового лечения возрастает до 12 недель.

Хотя все ИПП являются весьма эффективными, антисекреторное действие различных препаратов этого класса может отличаться у разных пациентов. Одной из причин этого являются различия в метаболизме ИПП в системе цитохромов (СYP) P450.

Известно, что ИПП являются пролекарствами, однако их биотрансформация в активный метаболит – сульфенамид – происходит не в печени, а неэнзиматическим путем в кислой среде ($\text{pH} \leq 1$) в канальцах париетальных клеток [18]. Сульфенамид с помощью дисульфидных связей ковалентно связывается с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию H^+/K^+ -АТФазы и угнетению секреции HCl . Ключевую роль в метаболизме ИПП играет изоформа СYP 2C19 цитохрома P450, ее роль сводится к биотрансформации ИПП в неактивные метаболиты – инактивации [18, 19].

Однако у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые различия, что может детерминировать неодинаковую степень ингибирования СYP 2C19. По результатам лабораторных исследований, в которых исследовалось ингибирующее действие на СYP 2C19, ИПП можно разделить на 2 группы: сильные и слабые ингибиторы СYP 2C19 [19]. Тем не менее необходимо учитывать, что данные, полученные *in vitro*, могут не соответствовать таковым *in vivo*.

Основными симптомами ГЭРБ являются: изжога (жжение за грудиной), регургитация (срыгивание), отрыжка, боль за грудиной или в эпигастриальной области, дисфагия (затрудненное прохождение пищи)

К настоящему времени описан генетический полиморфизм СYP 2C19 – основного изофермента, обеспечивающего биотрансформацию ИПП [20–23]. Полиморфизм гена – это вариант нормы, который с разной частотой встречается в разных популяциях. Большая часть европеоидной и азиатской популяций – быстрые метаболайзеры ИПП (около 2–6% европеоидов и 15–20% азиатов – слабые (медленные) метаболайзеры) [24, 25]. При генотипировании жителей Московской области (европеоиды) – 428 мужчин и 543 женщины в возрасте $44,6 \pm 11,9$ года с язвенной болезнью желудка – отмечено наличие полиморфизмов СYP 2C19: 32,65% пациентов оказались быстрыми метаболайзерами, 39,75% – сверхбыстрыми, 25,85% – промежуточными и только 1,75% – медленными (слабыми) [23].

В японском исследовании было показано, что у быстрых метаболайзеров (по СYP 2C19) уровень pH , достигаемый при приеме рабепразола, достоверно выше, чем у пациентов, принимавших омепразол и лансопразол, что свидетельствует о высокой эффективности рабепразола [26].

Биодоступность рабепразола составляет 52% в связи с выраженным эффектом «первого прохождения» через печень. Связывание с белками плазмы составляет 95%. Максимальная концентрация в плазме регистрируется в среднем через 3,5 ч. Период полувыведения составляет 0,7–1,5 ч. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов – конъюгатов меркаптуровой и карбоновой кислот. В отличие от других ИПП превращения рабепразола в организме происходят преимущественно по так называемому неферментативному пути (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиозфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью. Субъединицы 2C19 и 3A цитохрома P450 (CYP 2C19, CYP 3A) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Генетический полиморфизм CYP 2C19 (у быстрых и медленных метаболизаторов) не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику рабепразола [27, 28].

Биодоступность других ИПП (омепразола, эзомепразола, лансопразола и пантопразола) зависит от генетического полиморфизма CYP 2C19 [29, 30], что может быть причиной разных вариаций биодоступности и, как следствие, возможных неоднородных клинических результатов. Единственный ИПП, биодоступность которого не зависит от генетического полиморфизма CYP 2C19, – рабепразол, что обуславливает предсказуемость его клинического эффекта и хорошие результаты в эрадикации *Helicobacter pylori* [31], а также обеспечивает наименьший спектр лекарственных взаимодействий, что особенно актуально у коморбидных пациентов при необходимости приема других препаратов (клопидогрел, нестероидные противовоспалительные препараты, дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин и др.) [32–38].

Максимальный эффект рабепразола отмечается уже после первого приема препарата. Это позволяет рассматривать рабепразол в качестве оптимального средства как для длительной терапии, так и приема в режиме «по требованию» [39, 40].

Оптимальным для активации ИПП является pH 1,0–2,0. Рабепразол активируется в широком диапазоне pH (0,8–4,9). Для большинства париетальных клеток pH равен 1, однако часть из них имеет pH около 3 (зависит от степени стимуляции и «возраста»). Поскольку рабепразол активируется уже при средних значениях pH=3, то в этих условиях он ингибирует протонную помпу как «старых», так и недостаточно стимулированных «молодых» париетальных клеток, что является его преимуществом относительно других ИПП [41, 42]. В исследованиях не было выявлено клинически значимого взаимодействия рабепразола с пищей, что позволяет применять рабепразол вне зависимости от приема пищи в отличие от пантопразола и эзомепразола [43].

Клинические исследования подтвердили высокую эффективность рабепразола для лечения ГЭРБ [23, 28, 38, 44–49]. Так, метаанализ эффективности ИПП у пациентов с ГЭРБ, включавший 57 исследований, показал максимальное влияние рабепразола на средние 24-часовые показатели pH в желудке в сравнении с омепразолом, пантопразолом, лансопразолом и эзомепразолом [44].

Рабепразол эффективно устраняет основные симптомы ГЭРБ, и в первую очередь изжогу [45, 46].

С целью предотвращения рецидивов симптомов ГЭРБ наиболее оптимальной признана терапия по требованию в дозе 10 мг рабепразола 1 р/сут [50]. Длительное применение рабепразола оценивалось в 5-летнем проспективном плацебо-контролируемом исследовании в США. Частота рецидивов эзофагита была достоверно снижена на фоне терапии рабепразолом в дозах 10 мг и 20 мг в сравнении с группой плацебо и составляла на дозе 20 мг – 4%, на дозе 10 мг – 23% ($p = 0,005$), на плацебо – 63% ($p < 0,001$). Рабепразол хорошо переносился пациентами, а частота неблагоприятных явлений после 5 лет применения существенно не отличалась в группах рабепразола и плацебо [47].

ГЭРБ может проявляться и внепищеводными (атипичными) симптомами, к которым относятся: кардиальные, легочные, оториноларингологические и стоматологические симптомы

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и дженериком. Целью дженериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения [51, 52]. Комплаентность больных терапии обратно пропорциональна стоимости лечения, т.е. чем доступнее терапия, тем выше приверженность пациента лечению [53]. В 2017 г. фармацевтическое предприятие «Оболенское» (OBL Pharm) представило отечественный бренд-дженерик рабепразола – препарат Рабиет®. Он производится по стандартам GMP и имеет доступную цену для пациентов [49].

Препарат Рабиет® выпускается в кишечнорастворимых капсулах по 10 и 20 мг. Зарегистрированными показаниями к назначению препарата являлись: симптоматическая терапия ГЭРБ (изжога, кислая отрыжка); эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; язвенная болезнь желудка в фазе обострения и язва анастомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; синдром Золлингера – Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori*.

При наличии у пациентов клинических симптомов, ассоциированных с нарушением моторики желудка и/или с повышенной чувствительностью желудка к растяжению, а также выраженном дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе целесообразно дополнить лечение прокинетики. Прокинетики уступают в эффективности антисекреторным средствам при лечении всех клинических форм

ГЭРБ, поэтому применяются только в комбинации с антисекреторными препаратами.

Препаратом выбора является итоприда гидрохлорид в дозе 50 мг 3 раза в сутки до еды [2]. Итоприда гидрохлорид (Итопра®) имеет двойной механизм действия: усиливает пропульсивную моторику ЖКТ за счет антагонизма с допаминовыми D₂-рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Итоприда гидрохлорид активизирует высвобождение ацетилхолина и подавляет его разрушение. Препарат Итопра® оказывает специфическое действие на верхний отдел ЖКТ, ускоряет транзит по желудку и улучшает его опорожнение. За счет взаимодействия с D₂-рецепторами, расположенными в триггерной зоне, оказывает также противорвотный эффект, вызывая дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином [54–56].

Другие прокинетики (метоклопрамид, домперидон) могут применяться в качестве сопровождающего средства при моторно-эвакуационных расстройствах в максимальной суточной дозе не более 30 мг продолжительностью до 7 дней из-за вероятности развития серьезных нежелательных эффектов [2]: метоклопрамид – экстрапиримидные нарушения и гиперпролактинемия; домперидон – удлинение интервала QT на ЭКГ, повышенный риск внезапной смерти у больных с сердечно-сосудистой патологией [57, 58].

Возможно применение регулятора моторики ЖКТ тримебутина 200 мг 3 раза в день до 4 недель [2]. Тримебутин (Необутин®) – универсальный регулятор моторики ЖКТ, который является полным агонистом всех трех типов периферических опиоидных рецепторов [59–61], устраняющий разные проявления боли в животе: спазмы, колики, вздутие за 20 минут, при курсовом приеме препарат нормализует моторику ЖКТ и позволяет избежать рецидива надолго.

При наличии некислотных повреждающих факторов, и прежде всего дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР), установлено, что терапия ИПП приводит к уменьшению частоты «кислых» рефлюксов, но при этом увеличивает частоту ДГЭР. В этой ситуации следует помнить о возможности использования в лечении ГЭРБ препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и цитопротекторов: сукральфата или препаратов висмута, например Новобисмола [62].

Применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) способствует уменьшению клинических симптомов ГЭРБ у пациентов с наличием билиарного рефлюкса и снижает суточную потребность в антацидных препаратах. Традиционная схема применения препаратов УДХК (Урдокса®) при ГЭРБ предполагает однократный прием 1 капсулы (250 мг) в сутки перед сном, курс лечения составляет от 10–14 дней до 6 мес., при необходимости – до 2 лет. Исследования последних лет показали, что при билиарном рефлюксе наиболее оптимальной следует считать дозу 500 мг/сут в два приема при длительности курса лечения не менее 2 месяцев [7, 63]. Назначение препаратов УДХК пациентам с пищеводом Барретта, наряду с улучшением клинической симптоматики, достоверно снижает риск развития аденокарциномы пищевода.

РАБИЕТ®
РАБЕПРАЗОЛ
ингибитор протонной помпы

ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ
лекарственное средство

10 мг капс. №14, 20 мг капс. №14, 20 мг капс. №28



- ИПП с наименьшим риском лекарственных взаимодействий¹
- Биодоступность не зависит от приема пищи, времени суток, приема антацидных препаратов²
- Входит в стандарты лечения³

¹ Robinson M., Horn J. Drugs. 2003; 63 (24): 2739-54.

² Инструкция по медицинскому применению препарата.

³ Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при язве желудка и двенадцатиперстной кишки (обострение и ремиссия), стандарт первичной медико-санитарной помощи детям и взрослым при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, стандарт специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените.

Рег. удостоверение ЛСП-008784/10 от 06.04.2015

obl pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

У больных ГЭРБ, нуждающихся в длительной терапии ИПП до ее начала (или после 2-недельной отмены), должно быть проведено исследование на *Helicobacter pylori* (Hр), и при положительном результате теста обязательно проведение эрадикационной терапии в соответствии с рекомендациями Маастрихт V (2016) [31].

Европейский алгоритм [64], основанный на Гштадском руководстве по лечению ГЭРБ (Gstaad Treatment Guidelines, 2008), выделяет три уровня оказания помощи пациентам с ГЭРБ: самолечение, первичную медицинскую помощь (терапевт или врач общей практики) и специализированную медицинскую помощь (гастроэнтеролог).

Максимальный эффект рабепразола отмечается уже после первого приема препарата. Это позволяет рассматривать рабепразол в качестве оптимального средства как для длительной терапии, так и приема в режиме «по требованию»

Самолечение допускается при эпизодическом возникновении изжоги или других симптомов ГЭРБ (один раз в неделю и реже). Вместе с тем необходимо отметить, что в ряде случаев самолечение может приводить к неполному контролю симптомов заболевания, развитию осложнений или маскировать другие заболевания пищевода, в т. ч. и злокачественные новообразования.

Обращение к терапевту или врачу общей практики, в соответствии с алгоритмом курации пациентов с ГЭРБ [64], целесообразно при наличии симптомов ГЭРБ два и более раза в неделю. На этапе оказания первичной медико-санитарной помощи алгоритм предусматривает постановку диагноза ГЭРБ на основе типичных клинических проявлений заболевания. Однако нецелесообразно без веских на то оснований отказываться от проведения эндоскопического исследования уже на данном уровне. Наличие симптомов «тревоги», атипичных внепищеводных проявлений заболевания, неэффективность антисекреторной терапии в течение 4 недель служат основанием для консультации гастроэнтеролога.

На этапе специализированной медицинской помощи гастроэнтерологом алгоритм [64] предусматривает обязательное проведение эндоскопического исследования и при необходимости других инструментальных исследова-

ний (суточная рН-метрия, рН/импедансометрия, рН/билиметрия, манометрия). Важное значение приобретает соблюдение необходимой длительности антисекреторной терапии: при НЭРБ или при рефлюкс-эзофагите степени А и В – 4–8 недель, а при наличии эзофагита степени С и D длительность терапии должна составлять не менее 8 недель. В первом случае при положительном клиническом ответе рекомендуется продолжить терапию ИПП в поддерживающем режиме или в режиме «по требованию» в стандартной дозе на протяжении 3–6 месяцев. При наличии рефлюкс-эзофагита степени С и D необходима более длительная поддерживающая терапия.

При негативном ответе на 8-недельный курс антисекреторной терапии вне зависимости от формы ГЭРБ целесообразно увеличить суточную дозу ИПП в два раза и добавить препараты сопровождения, если они ранее не применялись, на срок от 8 до 12 недель.

При отсутствии эффекта от медикаментозного лечения больных ГЭРБ возможно хирургическое лечение. Показания к хирургическому лечению: осложненное течение ГЭРБ (пищевод Барретта, эрозивный рефлюкс-эзофагит III или IV степени, рецидивирующая язва пищевода с высоким риском кровотечения, стриктура пищевода), в т. ч. сочетающейся с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Однако отдаленные результаты хирургического лечения не гарантируют полного отказа от ИПП [2].

Несмотря на то что ГЭРБ является хроническим и прогрессирующим заболеванием со склонностью к обострению, все же диспансерное наблюдение и рациональное лечение почти в 100% случаев могут обеспечить ремиссию болезни. Больные ГЭРБ берутся под диспансерное наблюдение пожизненно. Обоснованием активного диспансерного наблюдения больных пищеводом Барретта является возможность предупреждения аденокарциномы пищевода путем ранней диагностики дисплазии эпителия, принципиально излечиваемого предракового состояния. При наличии ремиссии обследование проводится один раз в год и включает оценку жалоб и физического статуса, проведение общего анализа крови и мочи [17].

Появление на российском фармацевтическом рынке отечественного бренд-дженерика рабепразола – препарата Рабиет® повышает доступность эффективной и безопасной антисекреторной терапии для пациентов с ГЭРБ и другими кислотозависимыми заболеваниями.



ЛИТЕРАТУРА

1. Dent J, Brun J, Fendrick AM. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44: 1–16.
2. VI Национальные Рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения), принятые XVI съездом НОГР и XI Национальным конгрессом терапевтов (Москва, 24 – 25 ноября 2016 года). URL: <http://nogr.org/images/Article/VI-Moscow-Hp.pdf>.
3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900–1920.
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 6: 4–12.
5. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.
6. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2014. 160 с.
7. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. *Российские медицинские вести*. 2013; 1:16–25.
8. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease—the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009;80(2):74–88.

9. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изжога – актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения. Медицинский альманах. 2013; 1:91–5.
10. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Изжога – симптом, требующий от врача мозгового штурма. Медицинский вестник. 2012; 36:12–13.
11. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Боль в области желудка: вопросы дифференциальной диагностики. Справочник поликлинического врача. 2013; 2:7–10.
12. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. 168 с.
13. Allaix ME, Patti MG. Current status of diagnosis and treatment of GERD in the United States. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2013 Mar; 59(1):41–8.
14. 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 Nov 15;30(10):1030–8.
15. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E. et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 1998; 33(10): 1023–9.
16. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172–80.
17. Трухан Д.И. Диагностическая и лечебная тактика при изжоге на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Гастроэнтерология*. 2016; 1: 17–22
18. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J. Rang and Dale's pharmacology. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2007.
19. Li X. Q., Andersson T. B., Ahlstrom M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Disp*. 2004; 32: 821–7.
20. Shirai N., Furuta T., Moriyama Y. et al. Effects of CYP 2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15:429–37.
21. Attar M., Lee V.H. Pharmacogenomic considerations in drug delivery. *Pharmacogenomics*. 2003; 4: 443–61.
22. Chong E., Ensom M.H. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2003; 4: 460–71.
23. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность». *РМЖ*. 2016; 17: 1172–6
24. Sakai T., Aoyama N., Kita T. et al. CYP 2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res* 2001; 6: 721–7.
25. Sychev D.A., Denisenko N.P., Sizova Z.M. et al. The frequency of CYP 2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2015; 8:111–4.
26. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M. et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP 2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 9: 1073–8.
27. Sharara AI. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005 Dec, 3(6): 863–70.
28. Шульпекова Ю.О. Применение рабепразола в практике гастроэнтеролога. *Медицинский совет*. 2016; 14: 26–31
29. Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 12: 913–58.
30. Lin C.J., Yang J.C., Uang Y.S. et al. Time dependent amplified pharmacokinetic and pharmacodynamics responses of rabeprazole in cytochrome P450 2C19 poor metabolizers. *Pharmacotherapy*. 2003; 6: 711–9.
31. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6–30.
32. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G. et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet*. 2001;6: 411–26.
33. Fuhr U., Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and drug interactions. *Pharmazie*. 2002; 9: 595–601.
34. Saitoh T., Fukushima Y., Otsuka H. et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP 2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 10: 1811–7.
35. Kita T., Sakaeda T., Baba T. et al. Different contribution of CYP 2C19 in the in vitro metabolism of three proton pump inhibitors. *Biol Pharm Bull*. 2003;3: 386–90.
36. Madanick R. D. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleveland Clin. J. Med*. 2011; 78: 39–49.
37. Niu Q, Wang Z, Zhang Y. et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016 Aug 10. pii: 10742484166663647.
38. Трухан Д.И. Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел. *Consilium Medicum*. 2017; 8.1: 45–8
39. Irani S, Krevsky B, Desipio J, Kim-Jaffe J, Maqbool S, Fisher R.S. Rapid protection of the gastroduodenal mucosa against aspirin-induced damage by rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008 Mar 15, 27(6): 498–505.
40. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jun 15;17(12):1507–14.
41. Kromer W, Krüger U, Huber R, et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology*. 1998 Feb; 56(2): 57–70.
42. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004; 3: 32–40.
43. Norris V, Baisley K, Dunn K. et al. Combined analysis of three crossover clinical pharmacology studies of effects of rabeprazole and esomeprazole on 24-h intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Feb 15;25(4):501–10.
44. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, Brockmöller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(1): 19–31.
45. Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M et al. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(2): 213–224.
46. Cutler A, Robinson M, Murthy A, Delemos B. Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(2): 338–345.
47. Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(3): 193–202.
48. Евсютина Ю.В., Труханов А.С. Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов. *Терапевт. архив*, 2015, 87(2): 85–89.
49. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В. и др. Эффективность рабепразола для лечения кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2017;5:116–8.
50. Pace F, Pallotta S, Casalini S, Porro GB. A review of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *Ther Clin Risk Manag*, 2007 Jun, 3(3):363-79.
51. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012; 10: 18–24.
52. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013;11: 45–9.
53. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31
54. Трухан Д.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 5: 77–85
55. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А. Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид. *Российские медицинские вести*. 2013; 3:29–40.
56. Трухан Д.И. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: выбор прокинетики с позиций коморбидности, клинической эффективности и лекарственной безопасности. *Медицинский совет*. 2017; 5:108–15
57. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013; 5: 9–16.
58. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013; 4: 81–7.
59. Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Медицинский Совет*. 2016; (19): 82–6.
60. Трухан Д.И., Багишева Н.В., Голошубина В.В., Гришечкина И.А. Тримебутин в лечении функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 11 (часть 6): 1072–6.
61. Трухан Д.И. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: актуальность оптимизации лекарственной терапии. *Журнал международной медицины*. 2016; 6: 82–6.
62. Трухан Д.И. На приеме пациента с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2016;17:95–9
63. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? *Медицинский совет*. 2016;14:109–15
64. Tytgat GN, Mccoll K, Tack J et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 249–256.