



Как избежать врачебных ошибок

Школа клинициста I

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, В.В. Чернявский, к.м.н., кафедра внутренней медицины № 1, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Случай из практики

Клинический сценарий

Мужчина 52 лет обратился к гастроэнтерологу в связи с изжогой, которая в течение последних 5–6 лет беспокоит его с частотой от 3 раз в неделю до 3 раз в день. Пациент описывает изжогу как возникновение жжения за грудиной с иррадиацией в шею. Изжога возникает в основном во второй половине дня, в течение последнего года иногда будит его ночью. Кроме изжоги, 2–3 раза в неделю появляется кислый или горький привкус во рту. У пациента нет дисфагии, одиофагии, боли за грудиной, чувства раннего насыщения, боли или дискомфорта в эпигастрии, вздутия, тошноты или рвоты, потери массы тела.

Пациент руководит большой коммерческой компанией; в связи с особенностями работы часто возникают стрессовые ситуации. Женат, имеет 1 ребенка. Курит, алкоголь употребляет умеренно; любит острую пищу, нередко поздно ужинает. При осмотре патологии не обнаружено за исключением ожирения 1 ст. (ИМТ 31,5 кг/м²).

В течение последних нескольких лет неоднократно обращался за консультацией к гастроэнтерологу. Специалисты диагностировали у пациента гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ). Несколько раз больному проводилась эзофагогастро-дуоденоскопия, при которой почти всегда выявлялся рефлюкс-эзофагит (ст. А). Рентгенологически выявлена небольшая диафрагмальная грыжа. При общеклинических и биохимических анализах патологии не обнаружено.

Со слов пациента, последние 4 года он периодически принимает антациды или Н₂-блокатор раниитидин 2 раза в день, однако эффект от лечения частичный. Около 3 мес назад начал принимать ингибиторы протонной помпы (ИПП) 1 раз в день за полчаса до завтрака. Проявление симптомов в первые 2 нед лечения уменьшилось, однако затем их выраженность снова возросла, хотя они возникали с меньшей интенсивностью и частотой, чем раньше. Повторная эндоскопия с биопсией показала наличие рефлюкс-эзофагита ст. А. Пациенту был рекомендован прием двойных доз ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в день), однако такое лечение в течение 1 мес существенного облегчения не принесло. Больной обеспокоен отсутствием эффекта от назначенной терапии и готов обратиться к хирургу для решения вопроса о возможном оперативном лечении (фундопликации).

Проблема

В данном клиническом случае мы имеем дело с изжогой, рефрактерной к стандартным и двойным дозам ИПП. Этот случай поднимает несколько важных в клиническом отношении вопросов.

- Почему назначенное лечение (сначала стандартные, а затем и двойные дозы ИПП) не приносит эффекта?
- Каковы возможные причины недостаточной эффективности ИПП?
- Следует ли пациенту проводить какие-либо дополнительные исследования?
- Какова стратегия ведения этого пациента и следует ли рекомендовать ему фундопликацию?
- Существуют ли альтернативные методы лечения?

Безуспешная терапия ИПП у пациентов с типичными или нетипичными/экстраэзофагеальными проявлениями ГЭРБ

сегодня становится все более распространенной проблемой в гастроэнтерологической практике. Гастроэнтерологи, терапевты, хирурги и другие специалисты при изжоге чаще всего назначают ИПП, нередко — в двойной дозе.

На протяжении 7 лет (1997–2004) назначение ИПП в двойной дозе у пациентов с ГЭРБ увеличилось почти на 50%. Медикаментозное лечение помогает менее чем 50% больных ГЭРБ, и только 58% больных, принимающих ИПП, полностью удовлетворены его результатами.

Большинство пациентов с ГЭРБ, не отвечающих на стандартные дозы ИПП, — лица с неэрозивной ГЭРБ (НЭРБ) и функциональной изжогой. Такие пациенты составляют до 70% всех больных с изжогой, а полный ответ на стандартные дозы ИПП в течение 1 мес у больных НЭРБ отмечается лишь в 37% случаев. Для сравнения: больные эрозивной ГЭРБ (а это 30–35% всех пациентов) полностью отвечают на прием стандартных доз ИПП в 56% случаев.

У пациентов с НЭРБ прослеживается положительная корреляция между степенью экспозиции кислоты в пищеводе и ответом на лечение ИПП. У пациентов с эрозивной ГЭРБ, напротив, по мере утяжеления рефлюкс-эзофагита эффективность стандартных доз ИПП снижается. Частично низкий симптоматический эффект лечения НЭРБ стандартными дозами ИПП по сравнению с таковым рефлюкс-эзофагитов можно объяснить тем, что при терапевтических исследованиях в группу больных НЭРБ часто попадают пациенты с функциональной изжогой. У них данные эндоскопии и рН-мониторинга в норме, а симптоматический ответ на стандартные дозы ИПП самый низкий.

Исследования у пациентов с эрозивной ГЭРБ показали, что прием стандартных доз оригинальных ИПП в течение 8 нед приводит к заживлению рефлюкс-эзофагита у 85–96% больных, а эффективность ИПП и частота заживления зависят от степени тяжести рефлюкс-эзофагита.

При неэффективности стандартных доз ИПП у пациентов с рефлюкс-эзофагитами, несмотря на полный курс терапии ИПП и симптоматический эффект, часто в пищеводе сохраняются устойчивое воспаление и персистирующие эрозивные изменения. С другой стороны, излечение рефлюкс-эзофагита не обязательно сопровождается полным исчезновением симптомов, связанных с ГЭРБ (несмотря на полное заживление эзофагита, более чем у 15% пациентов могут сохраняться симптомы).

До сих пор существуют противоречия в трактовке ГЭРБ, рефрактерной к ИПП. Одни авторы полагают, что в группу пациентов с таким диагнозом следует включать только тех больных, которые не отвечают или отвечают лишь частично на терапию двойными дозами ИПП; другие считают, что для установления рефрактерности достаточно отсутствия ответа на стандартные дозы ИПП.

Предполагаемые механизмы неэффективности терапии ИПП

Приверженность к лечению (комплаенс)

В нескольких исследованиях было показано, что плохой комплаенс при краткосрочном и длительном лечении ГЭРБ

встречается достаточно часто. Так, в одном из исследований через 1 и 6 мес после начала лечения ИПП 1 раз в день согласно первоначальным рекомендациям продолжали принимать только 55 и 30% больных соответственно. При назначении длительного приема лекарственных средств в приверженности пациентов к терапии могут иметь значение такие факторы, как информация о лечении, наличие или отсутствие симптомов, а также степень их выраженности, побочные эффекты, количество таблеток или дополнительные медикаменты, возраст и личность пациентов, их индивидуальные предпочтения. Поскольку ГЭРБ изначально в большинстве случаев является симптомконтролируемым заболеванием, многие пациенты продолжают принимать препараты до тех пор, пока у них присутствуют симптомы. Когда последние исчезают, пациенты перестают принимать ИПП, что приводит к возобновлению симптомов.

Схема приема ИПП

Даже если пациенты принимают ИПП 1 раз в день, многие из них могут делать это неправильно. Для максимальной эффективности терапии особенно важны время и частота приема препаратов. ИПП следует принимать примерно за полчаса до еды. Это подтверждено исследованием, показавшим значительно лучший контроль желудочной кислотности при приеме омепразола или лансопризола за 15 мин до завтрака (пациенты группы сравнения получали лечение без последующего приема пищи).

Многие пациенты не осведомлены о необходимости приема ИПП до еды, причем нередко по вине врача, который должен был об этом рассказать. Некоторые больные могут принимать ИПП перед сном, что опять-таки снижает эффективность препарата.

Слабокислый/щелочной рефлюкс

Слабокислый гастроэзофагеальный рефлюкс — это заброс желудочного содержимого в пищевод с рН от 4 до 7. Недавно был разработан и стал использоваться многоканальный интралюминарный импеданс (МИИ) с рН-сенсором (импеданс-рН-мониторинг), который позволяет определять рефлюкс желудочного содержимого в пищевод, не сопровождающийся снижением рН ниже 4. Эта регистрация данных позволяет также определить характеристики желудочного рефлюксата (газ, жидкое содержимое, смесь газа и жидкого содержимого).

В среднем слабокислый рефлюкс определяется у 30–40% больных ГЭРБ. Используя импеданс-рН-мониторинг, некоторые авторы показали изменение рефлюксных характеристик у пациентов, у которых лечение ИПП 2 раза в день было неэффективным. Несмотря на то что при лечении ИПП не отмечено различия в количестве возникающих рефлюксов по сравнению с контролем, большинство наблюдаемых случаев рефлюкса были слабокислыми. Авторы заключили, что слабокислый рефлюкс связан с классическими симптомами ГЭРБ, хотя и в меньшей степени, чем ацидитический (кислый) рефлюкс. Кроме того, такие симптомы, как регургитация и кислый или горький привкус во рту, также были



С.М. Ткач

более ассоциированы со слабокислым рефлюксом, чем изжога. Среди пациентов, у которых лечение ИПП 2 раза в день было неэффективным, 31% имели положительный симптоматический индекс (СИ) со слабокислым рефлюксом, 11% — с кислым рефлюксом и 58% имели отрицательный СИ. Интересно, что возникновение атипичных симптомов также чаще ассоциировано со слабокислым рефлюксом.

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР)

Это рефлюкс из двенадцатиперстной кишки через желудок в пищевод. Недавнее исследование показало, что ДГЭР возникает значительно более часто, чем кислый рефлюкс (соответственно 64 и 37% случаев) у пациентов, у которых имеются ГЭРБ-ассоциированные симптомы при приеме как стандартной, так и двойной дозы ИПП. У больных с рефлюкс-эзофагитом, не отвечающих на лечение ИПП, чаще встречаются случаи ДГЭР, а сам рефлюкс длится больше времени, чем у пациентов с НЭРБ, у которых терапия ИПП была неэффективна.

Пищеводная гиперчувствительность

Роль висцеральной гиперчувствительности у пациентов, у которых лечение ИПП было неэффективным, специально не исследовалась. Тем не менее большинство пациентов, не ответивших на терапию ИПП, имели НЭРБ. При использовании баллонного растяжения или электрической стимуляции показано, что у пациентов с функциональной изжогой порог чувствительности к боли ниже, чем у больных с другими признаками ГЭРБ.

Ночной кислотный прорыв (НКП)

НКП определяется как рН в желудке <4 в течение не менее чем 1 ч на протяжении ночи у пациентов, получающих лечение ИПП, и наблюдается в 75% случаев (как у пациентов с ГЭРБ, так и у здоровых людей) при приеме ИПП 2 раза в день. Существует предположение, что НКП является скрытым патофизиологическим механизмом, отвечающим за рефрактерность к ГЭРБ. Однако корреляция между данным явлением и наличием симптомов ГЭРБ не определялась. Дополнительные исследования показывают, что случаи НКП не указывают на временную взаимосвязь с симптомами, связанными с рефлюксом. Более того, 71% пациентов с ГЭРБ, у которых неэффективна терапия ИПП 2 раза в день, испытывали НКП,

но только у 36% выявлена корреляция между симптомами и случаями НКП. Кроме того, не было обнаружено взаимосвязи между НКП и ночной изжогой. Таким образом, имеющиеся данные не подтверждают значительной роли НКП при недостаточной эффективности ИПП.

Замедление опорожнения желудка

Установлено, что для неэффективности терапии ИПП у пациентов с ГЭРБ имеет значение задержка опорожнения желудка. Исследований, в которых оценивали скорость опорожнения желудка у больных, не отвечающих на лечение ИПП, достаточно мало. Тем не менее быстро увеличивается количество пациентов с сахарным диабетом и лиц, которые употребляют наркотические препараты для снятия болевого синдрома и у которых может вскоре возникнуть гастропарез. Таким образом, замедление опорожнения желудка рассматривается как одна из весомых причин, приводящих к безуспешности терапии ИПП.

Сопутствующие психопатологические состояния

У части пациентов, не отвечающих на терапию стандартными и двойными дозами ИПП, имеют место сопутствующие психопатологические состояния, в частности высокая степень тревоги и истерии. Кроме того, популяционные исследования показали взаимосвязь тревоги и депрессии с рефлюкс-симптомами. Было высказано предположение о том, что пациенты, у которых терапия ИПП неэффективна, более склонны к сопутствующим психосоциальным состояниям, чем больные, которые успешно лечились ИПП. Недавнее исследование показало, что пациенты, которые хуже отвечали на лечение ИПП, были подвержены психосоциальному стрессу.

Функциональные заболевания кишечника

Они также способствуют снижению ответу на терапию ИПП у пациентов с ГЭРБ. У больных ГЭРБ с синдромом раздраженной кишки эти симптомы проявлялись более тяжело и ассоциировались с отсутствием тенденции к улучшению симптоматики ГЭРБ при лечении ИПП по сравнению с пациентами без указанного синдрома.

Эозинофильный эзофагит

Роль эозинофильного эзофагита в неэффективности ИПП до конца не известна. У взрослых симптомы ГЭРБ гораздо менее специфичны, чем у детей, и имеются только у 10-43% лиц с эозинофильным эзофагитом. В большинстве случаев пациенты также имеют дисфагию или одиофагию. Последние следует рассматривать как тревожные симптомы и немедленно проводить верхнюю эндоскопию. Однако взаимосвязь ГЭРБ и эозинофильного эзофагита изучена не до конца. Возможно, что эти два диагноза могут присутствовать у одного и того же пациента. Однако, поскольку эозинофильный эзофагит является довольно редким состоянием, маловероятно, что он ответствен за резистентность к ИПП.

Другие возможные причины

Показано также, что другие предположительные механизмы, такие как снижение биодоступности ИПП, скорость метаболизма ИПП и специфическая мутация изоформы 2C19 цитохрома P450, резистентность к ИПП, наличие инфекции *H. pylori*, имеют очень ограниченное значение в неэффективности ИПП.

Диагностические подходы

Из всех инструментальных обследований верхняя эндоскопия является первым методом, используемым в клинической

практике для диагностики пациентов, у которых терапия ИПП была неэффективна и которые были направлены к гастроэнтерологу. Однако значение верхней эндоскопии у пациентов, не ответивших на лечение ИПП, еще не определено. Несмотря на это, наличие эрозий в пищеводе, особенно легких стадий (А и В), может быть признаком плохой приверженности к лечению, тяжелого недолеченного рефлюкс-эзофагита, эзофагита, вызванного таблетированными лекарственными препаратами, инфекционного эзофагита и других менее распространенных заболеваний. Вероятность изменения терапевтической тактики после проведения верхней эндоскопии у пациентов, у которых неэффективна терапия ИПП, очень низка.

Биопсия и гистологическое исследование проводятся для подтверждения НЭРБ (выявление расширения межклеточных пространств), пищевода Барретта, эозинофильного эзофагита.

Данные измерения внутрипищеводного рН в контексте неэффективности ИПП оценивались в ограниченном количестве исследований. В одной из таких работ у 61% субъектов с ГЭРБ произвели измерение рН при устойчивых симптомах во время приема ИПП в стандартной дозе и получили нормальные показатели. Не было корреляции между отрицательным рН-тестом и возрастом, полом или брендом ИПП. В другом исследовании 69 и 96% пациентов с ГЭРБ с рефрактерными симптомами, которым произвели измерение рН при приеме ИПП 1 или 2 раза в день соответственно, имели нормальные показатели.

Использование беспроводной рН-капсулы рекомендуется для повышения чувствительности рН-метрии у тех пациентов, которые могут иметь нормальные показатели в один день и отличные от нормы в другой. Кроме того, удлиненный период регистрации рН также может повышать вероятность подтверждения симптомов, которые точно связаны со случаями кислотного рефлюкса. Однако недавнее исследование показало, что 67% пациентов с неэффективностью ИПП, подвергающихся рН-метрии с помощью беспроводной рН-капсулы, имели нормальные показатели в оба дня исследования.

Эзофагеальный импеданс и рН-мониторинг

МИИ с рН-сенсором позволяет определять кислый (рН <4), слабокислый (4 < рН <7) и слабощелочной (рН >7) рефлюкс. Эта регистрация данных позволяет также определить характеристики желудочного рефлюксата (газ, жидкое содержимое, смесь газа и жидкого содержимого). Большинство исследований, использующих эзофагеальную импедансную систему, оценивали пациентов с ГЭРБ, у которых терапия ИПП 2 раза в день была неэффективной, и показали, что 30-40% этих больных имели слабокислый рефлюкс, который предшествовал симптомам, связанным с ГЭРБ.

В небольшом количестве исследований оценивали значение эзофагеального импеданса у пациентов, у которых была неэффективной терапия ИПП 1 раз в день. Оказалось, что длительность слабокислого рефлюкса не зависит от бренда ИПП. Считается, что определение эзофагеального импеданса показано в основном при регургитации и реке — при изжоге у пациентов с неэффективной ИПП-терапией.

Терапевтические подходы

У всех пациентов, у которых предположительно имеет место наличие неэффективной ИПП-терапии, следует оценивать комплаенс и правильность схемы приема ИПП.

Значение изменения образа жизни (снижения массы тела, прекращения курения,

ограничения потребления высококалорийной, острой пищи и др.) у пациентов с неэффективной ИПП-терапией до конца не известно. Однако среди врачей стремление к модификации образа жизни таких пациентов по-прежнему остается сильным. Так, в одном из исследований 56% пациентов с ГЭРБ получили от врачей рекомендации по ограничению приема определенных продуктов, 37% — кофеина, 36% — избегать стрессовых ситуаций, 36% — снизить массу тела. По-видимому, высококалорийная и острая пища, физические упражнения и другие факторы могут способствовать усилению выраженности симптомов у пациентов, принимающих ИПП 1 раз в день. Избегание этих специфических симптомов-провоцирующих факторов может помочь в лечении пациентов с ГЭРБ.

Прием H₂-блокаторов перед сном рекомендуется для улучшения контроля ночного желудочного кислотного прорыва у пациентов, у которых применение ИПП 2 раза в день неэффективно. Поэтому добавление H₂-блокатора перед сном в схему лечения становится обычной практикой ведения пациентов с ГЭРБ, у которых применение ИПП (1 или 2 раза в день) не дает результата. Тем не менее увеличивается количество данных о развитии быстрой толерантности (в течение 1 нед) у пациентов, принимающих H₂-блокатор ежедневно.

Возможны два терапевтических подхода в применении ИПП у пациентов, у которых сохраняются симптомы при применении указанных препаратов в стандартной дозе. Эти подходы включают либо переход на другой ИПП, либо назначение ИПП в двойной дозе.

В одном исследовании переход на другой ИПП был равнозначен применению двойной дозы ИПП для контроля над симптомами у пациентов с ГЭРБ, у которых ИПП в стандартной дозе был неэффективен. Однако стандартным в клинической практике сегодня является применение двойной дозы ИПП, что может способствовать улучшению в излечении рефлюкс-эзофагита на 6% и облегчению симптомов на 22-26% у всех пациентов с ГЭРБ, у которых применение ИПП 1 раз в день было неэффективным.

ИПП в двойной дозе применяют в два приема: первый следует проводить за полчаса до завтрака, второй — за полчаса до ужина. Разделение дозы ИПП в физиологическом исследовании показало лучший контроль желудочного рН при применении одной части до полудня, а другой — после полудня по сравнению с режимом, когда вся двойная доза ИПП принималась перед завтраком.

Известно, что большинство пациентов с ГЭРБ, у которых симптомы сохраняются при приеме ИПП 2 раза в день, имеют нормальные показатели кислотности в пищеводе, и маловероятно, что повышение дозы ИПП до 3 раз в сутки или даже больше улучшит эффект лечения.

Значение добавления прокинетиков у пациентов с неэффективностью применения ИПП 1 раз в день точно не известно. Однако у лиц с отсутствием эффекта от лечения ИПП, у которых имеется замедление опорожнения желудка, дополнительное назначение прокинетиков довольно привлекательно и рекомендуется большинством исследователей. Пока неясно, является ли добавление прокинетиков успешной терапевтической тактикой у пациентов с нормальным опорожнением желудка.

Еще одной привлекательной тактикой у пациентов с неэффективностью ИПП является добавление модуляторов висцеральной боли. Это связано с тем, что многие пациенты, у которых терапия ИПП была неэффективной, имеют функциональную изжогу. Модуляторы боли, такие как трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного

захвата серотонина, оказались высокоэффективными у пациентов с загрудинной болью некардиального генеза преимущественно эзофагеальной природы. Эти висцеральные анальгетики используются в низких дозах как непсихотропные препараты для снятия эзофагеальной боли. Пока недостаточно исследований, которые бы показывали их ценность у пациентов с неэффективным лечением ИПП, но возможно, что в ближайшем будущем эти средства станут терапевтической альтернативой, пока не начнут применяться новые пищеводно-специфичные модуляторы боли. Назначение модуляторов боли вместе с ИПП пациентам, которые частично отвечают на прием ИПП, или назначение одних модуляторов боли лицам, у которых терапия ИПП была неэффективной, представляют собой различные стратегии, которые могут применяться у пациентов с неэффективным лечением ИПП.

Инвазивное лечение

По данным литературы, различные методы эндоскопической терапии, в частности эндолюминальная гастропликация, могут быть эффективными у пациентов с ГЭРБ, у которых терапия ИПП была неэффективной. У больных с сопутствующим гастропарезом и замедлением опорожнения желудка применяется эндоскопическая инъекция ботулотоксина в область привратника, хотя эффект такого лечения нестойкий.

Антирефлюксная хирургия рекомендуется у небольшого числа пациентов, у которых применение ИПП 2 раза в день было неэффективным и существует четкая взаимосвязь с увеличением слабокислого рефлюкса, подтвержденная при импеданс-рН-мониторинге. За рубежом на лечение с помощью антирефлюксной хирургии направляется все большее количество пациентов с ГЭРБ, рефрактерных к терапии ИПП. По последним данным, основной причиной проведения антирефлюксной хирургии (88% случаев) была именно рефрактерная ГЭРБ. Все исследования показывают отличный хирургический результат, но, к сожалению, постхирургический ответ сравнительно короткий (как правило, до 1 года), и у многих больных вновь возникают проблемы.

Альтернативная медицина

Ранние данные показывали, что дополнительное назначение акупунктуры у пациентов с безуспешным лечением ИПП 1 раз в день является более эффективным в плане купирования симптомов, связанных с ГЭРБ, чем применение двойной дозы ИПП. Для определения значения акупунктуры в клинике необходимы дополнительные исследования.

Рекомендации для пациента

Данный пациент получил сначала курс лечения стандартной дозой ИПП (омепразола), а затем месячный курс лечения двойными дозами того же ИПП; обе терапевтические тактики оказались неэффективными. При более тщательном сборе анамнеза выяснилось, что больной не всегда регулярно принимал препарат и, кроме того, не учитывал время приема пищи. В связи с наличием ожирения и других провоцирующих ГЭРБ факторов (позднего приема пищи, пристрастия к острой пище, курения) пациенту рекомендовано снизить массу тела и соответствующим образом модифицировать образ жизни. В дополнение к этому больному предложено сменить ИПП на другой и увеличить дозировку (эзомепразол 40 мг 2 раза в день), а также придерживаться правильной схемы приема ИПП (за полчаса до завтрака и за полчаса до ужина) в течение 2 мес с повторной оценкой симптоматического ответа.