

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

И снова изжога...

Я готов отдать свой второй глаз, только избавьте меня от изжоги.
Г. Нельсон

Эпиграф был выбран не случайно. Ощущение изжоги может быть таким мучительным, что пациент готов на любые жертвы.

Изжога — это ощущение жжения за грудиной или в верхней части живота, распространяющееся вверх, в область шеи и глотки.

Частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в разных странах варьирует, что связано с генетическими, этническими особенностями, национальной кухней, различиями в психологии пациентов и врачей. Однако точно известно, что распространенность ГЭРБ во всем мире возрастает, что отчасти можно объяснить совершенствованием методов ее диагностики.

D. Castell et al. сформулировали концепцию «айсберга», нижнюю (подводную) часть которого составляют пациенты, которые лечатся самостоятельно и не обращаются к врачу, среднюю (надводную) — больные, которые обращаются к врачу и постоянно или периодически получают лечение, верхнюю «айсберга» — пациенты с осложнениями ГЭРБ, которые лечатся в стационаре. Таким образом, «подводная» часть — это «телефонные» рефлюксы (так как больные часто советуются со знакомыми),

средняя часть — «амбулаторные», верхняя «айсберга» — «госпитальные».

В США и странах Западной Европы благодаря информированию пациентов об опасности симптомов ГЭРБ к врачу обращается большое количество пациентов, поэтому «подводная» часть «айсберга» уменьшается, а «надводная» часть и верхушка — увеличиваются. В Украине «подводная» часть «айсберга» все еще остается значительной.

ГЭРБ — хроническое рецидивирующее заболевание, проявляющееся характерными клиническими признаками и обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся ретроградным забросом (рефлюксом) кислого желудочного и/или щелочного дуоденального содержимого в пищевод с повреждением его дистальных отделов (воспаление, эрозии, пептическая язва).

Гастроэзофагеальный рефлюкс может быть не самостоятельным заболеванием, а симптомом другой патологии, например язвенной болезни.

Основные факторы риска развития ГЭРБ:

- ожирение;
- психоэмоциональный стресс;
- употребление продуктов (чай, кофе,

кола) и лекарственных препаратов (цитрамон), содержащих кофеин, а также перечную мяту;

- прием медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (папаверин, но-шпа, баралгин, анальгетики, теофиллин, антагонисты кальция, нитраты, холинолитики, β -адреноблокаторы, седативные и снотворные средства);

- курение;

- употребление алкоголя (не только снижает тонус сфинктера, но и оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода);

- беременность (гипотония сфинктера обусловлена влиянием гормональных факторов — эстрогемией и прогестеронемией, увеличением внутрибрюшного давления);

- поражение блуждающего нерва (вагусная нейропатия, например при сахарном диабете);

- торопливый прием пищи или обильная еда с аэрофагией (приводит к повышению внутрижелудочного давления, ослаблению сфинктера, рефлюксу);

- укорочение нижнего пищеводного сфинктера;

- наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (создаются органические условия для рефлюкса);

- избыточное употребление в пищу жира, шоколада, газированных напитков, мучных изделий, острых приправ, жареных блюд (способствует более длительной задержке содержимого в желудке и повышению внутрижелудочного давления);

- нарушение перистальтики пищевода (функциональные расстройства);

- непосредственное поражение мышц пищевода (при системной склеродермии);

- упорные запоры, метеоризм (повышение давления в брюшной полости);

- воздействие на слизистую оболочку пищевода и нижний пищеводный сфинктер простагландинов E_1 , E_2 и провоспалительных цитокинов при воспалительных заболеваниях органов пищеварения (пептической язве, холецистите, панкреатите);

- дуоденостаз различной этиологии.

Основные патогенетические механизмы ГЭРБ

- Нарушение антирефлюксного механизма (барьера) пищевода:

- снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера;

- повторные эпизоды его спонтанной релаксации;

- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

- Первичное нарушение двигательной функции проксимальных отделов пищеварительного тракта:

- нарушение соотношения между холинергической и нитроергической иннервацией пищевода.

- Угнетение пищеводного клиренса — способности к удалению рефлюктата из пищевода перистальтическими волнами и его нейтрализации гидрокарбонатами пищеводной слизи.

- Агрессивное действие рефлюктата.

- Повышение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления.

- Снижение тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода:

- предэпителиальная защита — водный слой, слизистое покрытие, бикарбонаты, заглатываемая слюна;

- эпителиальная защита — структурные и функциональные особенности клеток, регенерация;

- постэпителиальная защита — адекватное кровоснабжение, поддержание тканевого рН 7,3-7,4.

Важным и дискуссионным является вопрос о связи ГЭРБ с *Helicobacter pylori* (Нр).



Н.Б. Губергриц

После успешной эрадикации Нр частота рецидивов пептической язвы желудочной и дуоденальной локализации уменьшается, а количество больных ГЭРБ значительно увеличивается. Параллельно возрастает частота таких осложнений ГЭРБ, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. Присутствие Нр в желудке препятствует развитию ГЭРБ и ее осложнений, однако обсуждение связи ГЭРБ с Нр продолжается. Так, в Маастрихтском соглашении IV указано, что инфицированность (статус) Нр не влияет на тяжесть симптомов ГЭРБ, рецидивирование симптомов и эффективность лечения ГЭРБ. Эрадикация Нр не отягощает предшествующей (существующей) ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения (уровень доказательств А). Эпидемиологические исследования выявили отрицательную взаимосвязь между распространенностью Нр-инфекции, ГЭРБ и аденокарциномы пищевода (уровень доказательств В).

Основные клинические проявления ГЭРБ

— Изжога:

- появляется через 1,0-1,5 ч после еды или возникает в ночное время (поздняя изжога);

- длительная (может сохраняться на протяжении большей части суток);

- появление четко связано с изменением положения тела (горизонтальным положением в ночные часы, резкими наклонами в дневное время);

- уменьшается в положении стоя, при проглатывании слюны, питье воды, молока, щелочных растворов, легко снимается антацидами или препаратами альгиновой кислоты.

- Отрыжка и/или кислая регургитация (срыгивание).

- Дисфагия.

Тревожные симптомы («красные флаги»), на которые следует обращать внимание: рвота, одинофагия, кровотечение, потеря веса, резистентная к лечению дисфагия.

Особую сложность для клинической диагностики представляют внепищеводные проявления ГЭРБ. Их классифицируют на орофарингеальные, отоларингеальные, бронхолегочные, кардиальные, редкие. К последней группе относят икоту, психосоматические проявления, боль в спине, гипохромную анемию.

Орофарингеальные проявления

— Стоматологические проявления:

- кариес (чаще всего поражаются верхние и нижние резцы);

- периодонтит;

- хронический катаральный гингивит;

- ангулярный и эксфолиативный хейлит;

- лейкоплакия;

- налет на языке.

- Снижение порога вкусовой чувствительности.

- Воспаление носоглотки и подъязычной миндалины.

- Фарингит.

- Галитоз.

Отоларингеальные проявления:

- Грубый, лающий кашель.

- Ларингит, редко — ларингеальный круп.

- Язвы, гранулемы и полипы голосовых связок.

Продолжение на стр. 4.

Таблица 1. Дифференциальный диагноз псевдокоронарного и истинного коронарного синдромов при ГЭРБ и ИБС (по О.П. Алексеевой и соавт., 2006 с дополнениями Н.Б. Губергриц)

Клинические признаки	ГЭРБ	ИБС
Боль в груди: локализация за грудиной	+ 55% — в нижней трети грудины	+
Связь с приемом пищи	+ во время еды или сразу после нее, усиливается при глотании	± после еды через 30 мин и позже (симптом Ремхельда)
Связь с физической нагрузкой	±	+
Связь со стрессовыми ситуациями	±	+
Провоцирующие факторы	переедание; кислая, острая, очень горячая или очень холодная пища, продукты, усиливающие газообразование и/или снижающие тонус нижнего пищеводного сфинктера; физическая и эмоциональная нагрузка, наклоны туловища	физическая и эмоциональная нагрузка атмосферные явления (холодный воздух, ветер и др.)
Усиление в горизонтальном положении, при наклонах вперед	+	± (только при стенокардии IV функционального класса)
Иррадиация в левую руку	±	+
Иррадиация в спину	+	±
Сочетание с аритмиями	± суправентрикулярные экстрасистолы (симптом Бергмана)	+
Чем купируется	ингибиторами секреции, антацидами, изменением положения тела, глотком воды	в покое, нитроглицерином
Продолжительность	Различная	от 1-3 до 20 мин
Отрыжка, срыгивание	+	-
Симптомы, сопутствующие боли	другие пищеводные и внепищеводные проявления ГЭРБ	страх, тревога, одышка, тошнота
рН-метрия (суточная)	рН<4	-
Эндоскопия	эзофагит (в случае эндоскопически позитивной ГЭРБ)	-
Провокационные пробы: Бернштайна (перфузия 0,1 М HCl)	+ до 30% случаев	-
Раздувание баллона в пищеводе	+ 60% больных	-
Тест с ингибиторами протонной помпы (ИПП-тест)	+ купирование боли у 90% больных	-
Велоэргометрия	±	+
Стресс-ЭхоКГ, суточный мониторинг ЭКГ, коронарография	-	+

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Донецький національний медичинський університет ім. М. Горького

И снова изжога...

Продолжение. Начало на стр. 3.

- Функциональная дисфония.
- Подглоточный стеноз гортани.
- Рак гортани.
- Средний отит, оталгии.
- Ринит.
- Ощущение кома в горле.
- Ларинготрахеобронхит.

Рефлюкс-ассоциированные бронхолегочные проявления подразделяют на верхние (дисфония, стридор, ларингит) и нижние (хронический кашель, бронхиальная обструкция, астма).

К кардиальным проявлениям ГЭРБ относят псевдокоронарные боли, истинный коронарный синдром, аритмии, кардиальный синдром Х. Дифференциальная диагностика кардиальных проявлений ГЭРБ и ишемической болезни сердца (ИБС) очень сложна (табл. 1).

Основные методы диагностики ГЭРБ: внутрипищеводная рН-метрия, эндоскопия с последующим гистологическим исследованием биоптатов, хромоэндоскопия, NBI (narrow band imaging) эндоскопия, тест с ингибитором протонной помпы, рентген-исследование.

Существует несколько классификаций эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ, наиболее популярными из них являются Savary-Miller и Лос-Анджелесская.

Согласно классификации Savary-Miller выделяют 5 стадий рефлюкс-эзофагита при ГЭРБ от А до Е: I (А) – катаральный рефлюкс-эзофагит; II (В) – наличие единичных линейных эрозий, занимающих менее 10% площади дистального отдела пищевода; III (С) – обнаружение глубоких округлых сливных эрозий на 50% поверхности дистального отдела пищевода; IV (D) – циркулярно расположенные эрозии на более 75% поверхности дистального отдела пищевода; V (Е) – образование пептической язвы и стриктуры пищевода.



Рис. 1. Эзофагоскопия. Эзофагит I ст. по Savary-Miller. Изолированные дефекты слизистой оболочки с желтоватой основой, покрытой фибрином, и красными краями; эрозии распространяются по складкам вверх до линии Z (В.В. Грубнік і співавт., 2003)



Рис. 2. Эзофагоскопия. Эзофагит II ст. по Savary-Miller. Слизистая оболочка пищевода диффузно отечна. Единичные линейные эрозии и зоны воспаления распространяются до средней трети пищевода (В.В. Грубнік і співавт., 2003)

Лос-Анджелесская классификация предусматривает выделение 0 класса – при отсутствии визуальных изменений в пищеводе (эндоскопически негативная ГЭРБ); А (I) класса – одна или более эрозий слизистой оболочки пищевода, причем поражение ограничивается пределами одной складки, размер менее 5 мм; В (II) класса – одна или более эрозий размером более 5 мм, в пределах 1-2 складок; С (III) класса – одна или более эрозий, распространяющихся на 2-3 и более складок, занимающих менее 75% окружности пищевода; D (IV) класса – одно или более поражений слизистой оболочки (эрозии, язва), распространяющихся на 75% и более окружности пищевода.

Примеры эндоскопической картины при эзофагитах различной выраженности представлены на рисунках 1-4.

В настоящее время применяют усовершенствованные методы эндоскопии: NBI, флуоресцентную эндоскопию, конфокальную, лазерную эндомироскопию и др.

Метод хромоэндоскопии заключается в нанесении на слизистую оболочку пищевода веществ, по-разному окрашивающих здоровые ткани и очаги кишечной метаплазии, дисплазии, опухолевого роста (раствора Люголя, метиленового синего и др.). Это помогает эндоскописту определить те участки, из которых необходимо взять материал для биопсии.

Золотым стандартом диагностики ГЭРБ считают суточную внутрипищеводную рН-метрию. Нормы показателей рН-метрии представлены в таблице 2.

Чем дольше в пищеводе сохраняется рН ниже 4, тем чаще возникает изжога.

Выраженность эзофагита также зависит от длительности закисления содержимого пищевода (рис. 5).



Рис. 3. Эзофагоскопия. Эзофагит III ст. по Savary-Miller. Дефекты слизистой оболочки и воспалительные изменения распространяются по всему периметру просвета пищевода, но без его сужения. Эрозивно-язвенные участки покрыты фибринозно-гнойными наложениями (В.В. Грубнік і співавт., 2003)



Рис. 4. Эзофагоскопия. Эзофагит IV ст. по Savary-Miller. При поражении этой степени развивается сужение, которое препятствует прохождению эндоскопа, при этом можно выявить язвы Барретта или воспалительные полипы. В этом случае заболевание длительное, в момент осмотра выявляют продольную язву и умеренно выраженную циркулярную стриктуру типа кольца Шацкого и перепонки над ним (В.В. Грубнік і співавт., 2003)

Таблица 2. Нормы показателей внутрипищеводной рН-метрии (по О.Я. Бабаку и соавт., 2000, В.Г. Передерню и соавт., 2004)

Показатель	Норма
Время, на протяжении которого рН ниже 4, %	
• общий период	<4,2
• горизонтальный период	<1,2
• вертикальный период	<6,3
Продолжительность самого длительного эпизода (мин)	<9,2
Количество эпизодов:	
• общее	<50
• дольше 5 мин	<3

Простым и достаточно информативным методом диагностики ГЭРБ является ИПП-тест. Больному назначают обычную дозу ИПП дважды в день. Если не позже, чем через 4-5 дней симптомы облегчаются, то это свидетельствует о ГЭРБ. При проведении теста Бернштайна через зонд орошают слизистую оболочку пищевода слабым раствором соляной кислоты, что приводит к усугублению симптомов (в настоящее время этот тест практически не применяют).

Для диагностики щелочных (желчных) гастроэзофагеальных рефлюксов используют билиметрию, регистрирующую заброс желчи в дистальную часть пищевода.

Для оценки двигательной функции пищевода и тонуса нижнего пищеводного сфинктера применяют манометрию, эзофагонокимографию, импедансометрию.

Рентген-исследование информативно для диагностики диафрагмальных грыж. Реже применяют сонографию пищевода, которая позволяет диагностировать аденокарциному, оценить состояние подслизистого слоя, регионарных лимфоузлов.

К осложнениям ГЭРБ относят кровотечения, стриктуру пищевода, перфорацию, пенетрацию язвы, пищевод Барретта, рак пищевода.

При пищевод Барретта значительно повышен риск рака пищевода (в десятки раз). Патогномичных симптомов у пищевода Барретта нет. Он характеризуется яркими участками слизистой оболочки, напоминающими языки пламени, распространяющимися от пищеводно-желудочного перехода вверх. Различают пищевод Барретта короткой (до 3 см) и длинной (более 3 см) протяженности. Морфологически пищевод Барретта представляет собой участки тонкокишечной метаплазии с наличием бокаловидных клеток.

На основании данных эндоскопии выделяют эндоскопически позитивную ГЭРБ, когда определяется рефлюкс-эзофагит (катаральный или эрозивно-язвенный), и эндоскопически негативную ГЭРБ, при которой визуально признаки рефлюкс-эзофагита отсутствуют, но у больного отмечаются характерные симптомы, прежде всего изжога. Различают также эрозивную и неэрозивную ГЭРБ.

Пациентов с неэрозивной ГЭРБ, то есть при отсутствии эрозивно-язвенных изменений слизистой пищевода, разделяют на

три подгруппы. Первую составляют больные, у которых выявлены характерные изменения показателей внутрипищеводного рН, а при гистологическом исследовании в большинстве случаев обнаруживается картина воспаления. В ряде работ показано, что при эндоскопически негативной форме ГЭРБ у части пациентов действительно наблюдаются изменения слизистой оболочки пищевода (утолщение базальной мембраны, межклеточные воспалительные инфильтраты, содержащие лимфоциты и нейтрофилы, удлинение сосочков и др.), позволяющие трактовать их как микроскопический эзофагит. N. Neumann et al., используя электронную микроскопию, способную предоставлять трехмерное пространственное изображение, обнаружили, что у части больных неэрозивной ГЭРБ, как и у пациентов с эрозивной ГЭРБ, отмечается увеличение объема межклеточных пространств, чего не наблюдается у здоровых лиц. Вторую подгруппу составляют пациенты, у которых при нормальном уровне рН в пищеводе (по некоторым данным, к таковым относятся почти 50% больных с неэрозивной ГЭРБ) отмечается корреляция клинических симптомов с эпизодами физиологического пищеводно-желудочного рефлюкса. В настоящее время этих больных принято обозначать как пациентов с гиперсенситивным пищеводом, у которых, как было установлено, отмечается более высокая чувствительность к вводимой соляной кислоте, а также к растяжению пищевода в момент рефлюкса по сравнению со здоровыми лицами. В возникновении данной формы неэрозивной ГЭРБ определенную роль играют нервно-психические стрессы, способные повышать чувствительность слизистой оболочки пищевода и часто выявляющиеся у больных неэрозивной ГЭРБ, у которых регистрируются нормальные показатели суточного мониторинга рН в пищеводе. Применение ИПП в течение 6 мес повышает порог чувствительности слизистой оболочки пищевода к соляной кислоте у таких больных.

Третью подгруппу образуют больные, у которых не только отмечаются нормальные показатели рН в пищеводе, но и отсутствует какая-либо связь между появлением клинических симптомов и эпизодами рефлюкса (как кислотного, так и некислотного). Этих больных обозначают как пациентов, страдающих функциональной изжогой.

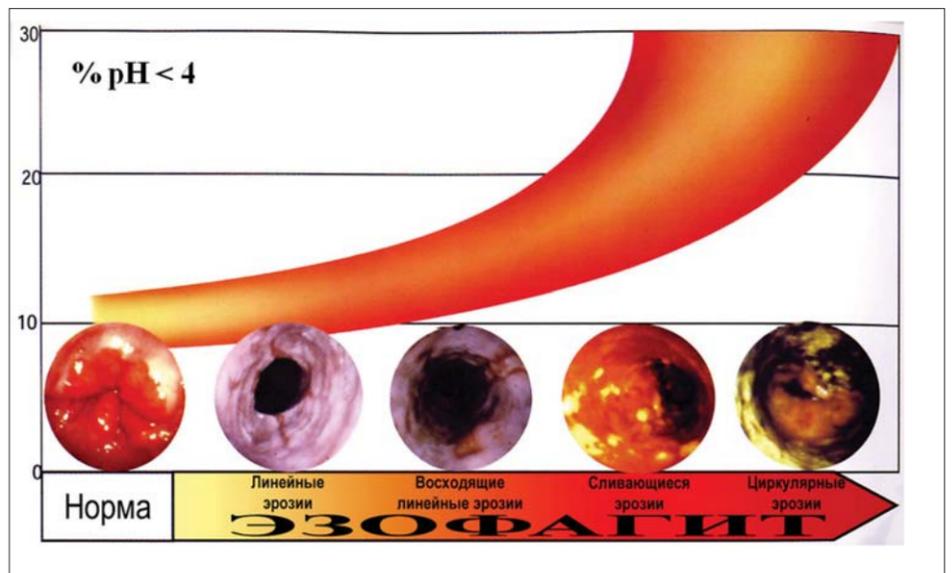


Рис. 5. Степень эзофагита в зависимости от времени, на протяжении которого рН в пищеводе составляет менее 4 (I.M. Modlin, 2000)

Многие гастроэнтерологи ставят под сомнение правомочность отнесения данной подгруппы больных к одной из категорий пациентов с ГЭРБ, поскольку они не отвечают главному критерию этого заболевания (наличие причинной связи клинических симптомов и/или морфологических изменений слизистой оболочки пищевода с эпизодами рефлюкса).

Совсем недавно в клиническую практику введено понятие «немая» ГЭРБ. Оно относится к больным, которые не предъявляют жалоб, но при эндоскопическом исследовании у них выявляются эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки пищевода.

Перед тем, как перейти к вопросам лечения ГЭРБ, важно указать на связь между изжогой и риском развития рака пищевода (рис. 6). Представленные данные убедительно демонстрируют необходимость устранения изжоги, то есть лечения ГЭРБ.

Цели лечения ГЭРБ:

– ликвидация жалоб, улучшение качества жизни пациентов, устранение факторов риска;

– улучшение гистологической картины слизистой оболочки пищевода, эпителизация эрозий и язв;

– профилактика осложнений, удлинение ремиссий.

Лечение следует начинать с рекомендаций по изменению образа жизни:

– спать с приподнятым не менее чем на 15 см головным концом кровати. Но подкладывать больше подушек – неправильно, так как это приводит к сгибанию туловища и еще большему затруднению пассажа содержимого желудка в правильном направлении, таким образом, наоборот, увеличивается риск гастроэзофагеального рефлюкса. Правильно – подложить под головной конец кровати предмет высотой 10–15 см. В этом случае туловище пациента будет расположено с наклоном, и риск рефлюкса уменьшится;

– после приема пищи избегать наклонов вперед. При таких наклонах провоцируется гастроэзофагеальный рефлюкс, то есть симптом «шнурков». Следовательно, необходимо также рекомендовать не носить обувь со шнурками;

– не носить тесную одежду, тугие пояса, корсеты, бандажи;

– избегать поднятия тяжести более чем 8–10 кг, перенапряжения брюшного пресса и работы, связанной с наклонами туловища вперед;

– бросить курить;

– бороться с избыточной массой тела;

– избегать приема лекарств, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера и провоцирующих желудочно-пищеводный рефлюкс (метилксантины, холинолитики, нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, миотропные спазмолитики, наркотические анальгетики, оральные контрацептивы, антидепрессанты, прогестерон и др.), а также снижающие защитные свойства слизистой оболочки пищевода (нестероидные противовоспалительные препараты, хинидин и др.);

– ужинать не позднее чем за 2–3 ч до сна, желателно после приема пищи не ложиться, а совершить небольшую прогулку.

При медикаментозном лечении ГЭРБ используют две принципиальные тактики:

– начинают лечение с применения наиболее мощных антисекреторных средств (ИПП) в стандартной или двойной терапевтической дозировке, а после достижения клинического эффекта дозу ИПП снижают до поддерживающей (step-down therapy);

– назначают поэтапно нарастающую терапию, используя последовательно антациды, а при их неэффективности – блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и, наконец, ИПП (step-up therapy).

Безусловно, антисекреторная терапия должна сопровождаться приемом прокинетиков (метоклопрамид, домперидон, итоприд и др.).

На фармацевтическом рынке Украины представлен целый ряд ИПП: омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол. Каждый из этих ИПП имеет свои особенности.

Недавно на фармацевтическом рынке Украины стал доступен препарат Нольпаза (пантопризол). Биоэквивалентность оригинального пантопризола и Нольпазы доказана.

ИПП различаются по биодоступности. Например, биодоступность омепразола снижается при повторном приеме, эзомепразола – возрастает. Преимуществом пантопризола является стабильно высокая биодоступность, то есть она не изменяется в зависимости от того, принял ли пациент препарат первый, второй или более раз. Важно также, что употребление пищи и прием антацидов не влияют на биодоступность пантопризола.

Пантопризол (Нольпаза) выпускается в форме таблеток, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, предотвращающей его разрушение в желудке соляной кислотой. После перорального приема пантопризол быстро всасывается, затем он подвергается незначительному пресистемному метаболизму. Абсолютная биодоступность пантопризола при пероральном приеме составляет 77%.

Пантопризол (в отличие от омепразола и эзомепразола) не аккумулируется в организме после приема повторных доз.

ИПП поступают в организм человека в виде предшественников, а затем проходят определенную активацию, превращаясь в канальцах париетальных клеток в тетрациклический сульфенамид. ИПП необратимо блокируют его активность, связываясь с молекулами цистеина. Пантопризол связывается с цистеином в положении 813 и 822. Именно такая связь имеет ключевое значение для торможения активности транспортной системы. В отличие от пантопризола омепразол связывается с цистеином в положениях 892 и 813, лансопризол – 321, 813 и 892. Пантопризол – единственный ИПП, который связывается с цистеином 822, располагающимся глубоко в транспортном домене протонной помпы и становится недоступным для глутатиона и дитиотреитола, способных устранить ингибирование. Поэтому предполагается, что пантопризол имеет более продолжительное действие, чем другие ИПП.

С этим же связан более длительный период, необходимый для восстановления

Формы ГЭРБ	Начальное лечение		Поддерживающее лечение
	Дозы	Продолжительность	
Неэрозивная ГЭРБ	40 мг (либо 80 мг при отсутствии эффекта) в сутки	4 нед	20–40 мг длительно ежедневно 40 мг 1 раз в 2–3 дня или по выходным дням, либо по требованию (при появлении изжоги) ежедневно в течение 5–7 дней
Рефлюкс-эзофагит степени А и В	40 мг/сут	4–8 нед	
Рефлюкс-эзофагит степени С и D, пищевод Барретта	40 мг 2 раза в сутки	8–12 нед	

секреции кислоты после приема ИПП. Так, для лансопризола этот показатель составляет около 15 ч, для омепразола и рабепразола – около 30 ч. По данным ряда исследователей, продолжительность ингибирования желудочной секреции при использовании пантопризола достигает 46 ч, то есть пантопризол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект. Длительное ингибирование продукции соляной кислоты позволяет избежать «ночного кислотного прорыва» или резкого повышения кислотности рефлюктата при пропуске пациентом очередного приема препарата.

Именно эта особенность определяет более высокую клиническую эффективность препарата по сравнению с другими ИПП, оцененную по проценту пациентов с купированной изжогой и общему проценту успешного лечения ГЭРБ.

В нейтральной среде с умеренной кислотностью (рН 3,5–7,4) *in vitro* пантопризол стабильнее омепразола, лансопризола и особенно рабепразола; при рН 5,1 полупериод химической активации пантопризола (4,7 ч) больше, чем у омепразола, лансопризола и рабепразола (1,4; 1,5; 0,12 ч соответственно), при этом все четыре лекарственных вещества в сильнокислой среде (рН 1,2) быстро преобразовывались в активные формы (полупериод активации 4,6; 2,8; 2,0; 1,3 мин соответственно). Более высокая рН-селективность пантопризола (Нольпазы) означает, что он в отличие от омепразола, лансопризола и рабепразола с меньшей вероятностью будет накапливаться в организме или активироваться в умеренно кислой среде (рН 3–5), например в лизосомах, в поздних эндосомах и микросреде под поверхностью адгезивных макрофагов и остеокластов.

Таким образом, селективность пантопризола (Нольпазы) объясняет теоретически меньшее количество побочных эффектов и большую безопасность препарата по сравнению с другими ИПП. Эти свойства пантопризола объясняются еще и особенностями его метаболизма. Метаболизм ИПП происходит в основном в печени при участии цитохрома P450, основными изоферментами которого являются CYP1A, CYP2C8-10, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Ключевыми изоферментами в деактивации ИПП являются CYP2C19 и CYP3A4, обеспечивающие процессы гидроксирования и деалкилирования. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма с мочой (на 80%). Пантопризол является исключением: его метаболизм происходит без участия указанных изоферментов, а путем конъюгации (в первую очередь сульфатирования), что обеспечивает незначительное влияние препарата на метаболизм других лекарственных средств. Этим же, вероятно, объясняется постоянная биодоступность пантопризола после первого применения.

Отсутствие перекреста метаболизма пантопризола (Нольпазы) и других препаратов является значительным преимуществом. При лечении пантопризолом врач может быть уверен в отсутствии риска передозировки или в уменьшении эффекта других препаратов. Во многих исследованиях показано, что пантопризол не влияет на метаболизм клопидогреля, глибенкламида, нифедипина, диазепема, диклофенака, карбамазепина, варфарина, теофиллина и ряда других препаратов, в связи с чем его считают наиболее безопасным ИПП.

Отсутствуют сообщения о клинически значимых изменениях фармакокинетики Нольпазы у лиц пожилого возраста или у

пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Таким образом, у больных данных групп нет необходимости в коррекции дозы. Пантопризол в дозе 40–120 мг/сут хорошо переносился при пероральном приеме на протяжении периода до 5 лет пациентами с кислотозависимыми заболеваниями, включая лиц с тяжелым циррозом печени. Через два года лечения пантопризолом в дозе 40–80 мг/сут значительные изменения количества энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке желудка не отмечались.

При пероральном приеме пантопризол в дозе 40–120 мг/сут хорошо переносится пациентами как при кратковременном (менее 8 нед), так и длительном (более 4 лет) лечении.

Пантопризол в схемах эрадикационной терапии может быть более эффективным, чем другие ИПП, причем эффективность заживления гастродуоденальных язв с успешной эрадикацией *H. pylori* через 4 недели лечения составляет 88–91%, а через 8 недель – 98–100%.

Пантопризол быстрее, чем эзомепразол, купирует дневные и ночные симптомы ГЭРБ.

Поддерживающая терапия ГЭРБ пантопризолом в дозе 20 или 40 мг/сут в течение 12–24 мес предупреждает развитие рецидивов рефлюкс-эзофагита у большинства пациентов.

Пантопризол (Нольпаза) является высокоэффективным и безопасным ИПП, при этом он обладает оптимальным соотношением цена/эффективность.

Таким образом, пантопризол (Нольпаза) – вероятно, оптимальный ИПП для лечения ГЭРБ, которая нередко отличается упорным течением и резистентностью к терапии. Как правило, больные нуждаются в назначении целого ряда препаратов, метаболизм которых не страдает при приеме пантопризола. Частое развитие внепищеводных проявлений ГЭРБ также определяет сложность лечения. Кроме того, в этой ситуации крайне важны выгодные фармакоэкономические характеристики Нольпазы.

Режимы назначения Нольпазы при ГЭРБ представлены в таблице 3.

Показания к эндоскопическому и хирургическому лечению ГЭРБ:

- невозможность длительной медикаментозной терапии;
- недостаточный эффект медикаментозного лечения;
- большой объем рефлюктата;
- осложнения ГЭРБ (кровотечения, стриктуры, пищевод Барретта, рак пищевода);
- выраженные внепищеводные проявления при неэффективности медикаментозного лечения;
- большая и/или параэзофагеальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- желание пациента.

Таким образом, изжога как основное проявление ГЭРБ является тревожным симптомом, требующим тщательного обследования и лечения основного заболевания.

Заканчиваем статью словами У. Черчилля: «Когда я брал свои слова назад, у меня никогда не было изжоги...». То, что изложено в статье, я брать назад не собираюсь, так как это современные достоверные данные о ГЭРБ. В связи с этим надеюсь, что не только я, но и врачи, а с их помощью – и больные не будут испытывать это мучительное ощущение – изжогу.

Список литературы находится в редакции.



Рис. 6. Связь между частотой, продолжительностью изжоги и риском рака пищевода (В.Г. Передерий и соавт., 2004)