

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, П.Г. Фоменко, к.м.н., Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова, А.Н. Агибалов,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Алкогольные поражения пищевода

Употребление этой жидкости рождает в нас всякие недуги, делает нашу жизнь несчастной и сокращает ее.
Джонатан Свифт
«Путешествия Гулливера»

Действительно, Джонатан Свифт был прав. По данным ВОЗ, злоупотребление алкоголем в ближайшие годы может выйти на первое место среди причин смерти, опередив сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. В Европе и США более чем 20% мужчин и около 9% женщин госпитализируются в стационары с различными индуцированными алкоголем заболеваниями. В Германии на диагностику и лечение этих заболеваний ежегодно затрачивается более 20 миллиардов евро. Примечательно, что большинство этих пациентов попадают в гастроэнтерологические отделения.

Алкоголь-ассоциированные заболевания пищевода развиваются достаточно часто и связаны, прежде всего, с острым или хроническим токсическим действием алкоголя. Особенно тревожным является значительный риск рака пищевода при злоупотреблении алкоголем. Патогенез алкогольного поражения пищевода отличается от механизма поражения других органов — печени, поджелудочной железы, так как алкоголь непосредственно контактирует со слизистой пищевода и может вызывать ее прямое повреждение. Кроме того, алкогольные напитки способствуют нарушению моторики пищевода и тонуса его сфинктеров, в связи с чем время контакта этанола и его метаболитов со слизистой может удлиняться. Злоупотребление алкоголем провоцирует развитие и утяжеляет течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

У здоровых эпизоды приема алкоголя вызывают преходящее снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и торможение перистальтики дистальных отделов пищевода. Эти эффекты отчасти объясняются нарушениями функционирования автономной нервной системы. Этанол влияет на моторику пищевода местно и системно. Показано, что внутривенное введение этанола также нарушает нормальную моторику пищевода. В эксперименте на кошках продемонстрировано, что этанол оказывает прямой эффект на гладкие мышцы НПС. Снижение тонуса НПС и нарушение перистальтики дистальных отделов пищевода, вызванные этанолом, приводят к повышению частоты гастроэзофагеальных рефлюксов на 90%, а также к удлинению времени каждого рефлюкса, результатом чего является снижение пищеводного клиренса (табл. 1). Эти эффекты являются дозозависимыми и развиваются при приеме 45-60 г этанола или при его концентрации в крови 70-90 мг/дл.

Хроническое употребление этанола часто ассоциируется с вторичными нарушениями моторики дистальной части пищевода. Характерны удлинение сокращений с патологически повышенной амплитудой и двойные (сокращения с двумя пиками), параллельные сокращения нескольких участков. Влияние этанола на НПС является противоположным в зависимости от того, идет речь об однократном или длительном приеме алкоголя (табл.). У алкоголиков, принимающих ежедневно до 300 г этанола в течение многих лет без признаков нейропатии, развиваются следующие нарушения моторики пищевода: значительное повышение давления НПС с его нормальной релаксацией после глотания, снижение пищеводного клиренса. У пациентов с алкогольной периферической нейропатией тонус НПС не повышается.

Прием алкоголя часто сопровождается изжогой. Это представляется логически связанным с описанными выше механизмами, которые способствуют или усиливают гастроэзофагеальный рефлюкс. Опубликованы только три исследования, в которых изучалась связь между приемом алкоголя и ГЭРБ с эзофагитом. В первом мониторинге выявлена высокая частота эзофагита у алкоголиков. В другом исследовании показано, что 8 из 10 больных с пищеводом

Барретта принимали этанол в дозе не менее 80 г ежедневно в течение многих лет. В третьем наблюдении, которое было мультицентровым исследованием типа случай-контроль, показано, что злоупотребление алкоголем является фактором риска развития эзофагита и/или пищевода Барретта.

Кроме того, что алкоголь провоцирует ГЭРБ, он может и самостоятельно повреждать слизистую пищевода. Например, R.S.K. Chung et al. в эксперименте на кроликах показали, что перфузия этанола достоверно влияет на клиренс ионов H^+ из просвета пищевода, причем эти изменения усугублялись в присутствии соляной кислоты. Гистологически перфузия этанола вызывает отек и подслизистую вазодилатацию. При комбинации этанола с ионами H^+ гистологические изменения слизистой пищевода усугублялись: был больше выражен подслизистый отек, появлялись геморрагии, полиморфноядерная инфильтрация, диффузное язвообразование. У испытуемых не найдена прямая корреляция между приемом алкоголя и риском развития ГЭРБ с эрозивным эзофагитом. Дополнительным фактором, усиливающим токсическое действие этанола на слизистую пищевода, является снижение секреции слюнных желез и изменение состава слюны при длительном злоупотреблении алкоголем. В то же время известно, что нормальная слюна обладает защитными свойствами по отношению к слизистой пищевода.

В докладе Генвальской рабочей группы (1997), выработанной современной направлением диагностики и лечения ГЭРБ, подчеркивалась необходимость отказа от алкоголя для уменьшения симптомов ГЭРБ, хотя и не указывается возможность уменьшения эзофагита при этом.

Еще в 1962 г. было показано, что злоупотребление алкоголем вызывает повышение частоты рака пищевода у мужчин. Более конкретные сведения были получены в исследованиях типа случай-контроль и в когортных исследованиях, в которых были разделены два фактора риска — злоупотребление алкоголем и курение. В дальнейшем подробный анализ факторов риска рака пищевода подтвердил ассоциацию между этим заболеванием и злоупотреблением алкоголем. До 50-75% случаев рака пищевода и у мужчин, и у женщин ассоциируются со злоупотреблением алкоголем. Метаанализ продемонстрировал повышенный риск рака пищевода на 30% при ежедневном приеме 10 г этанола. Несмотря на некоторые различия в зависимости от вида алкогольного напитка, существует значительная тесная дозозависимая связь между ежедневным употреблением алкоголя и риском рака пищевода в различных географических зонах. Важно, что нет того минимального уровня употребления алкоголя, при котором можно говорить об отсутствии повышения риска рака пищевода.

В пяти центрах Центральной и Восточной Европы было проведено исследование влияния алкоголя и курения на риск развития новообразований пищевода. В результате установлено, что при курении риск плоскоклеточного рака пищевода увеличивается в 7 раз, а при злоупотреблении алкоголем — в 3 раза. Увеличение риска развития аденокарциномы пищевода под воздействием этих факторов было менее выражено. Алкоголь повышает риск развития как плоскоклеточного рака пищевода, так и аденокарциномы пищевода, однако в большей степени первого заболевания.

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о более высоком риске рака при употреблении дистиллированных спиртов по сравнению с таковым при употреблении такого же количества алкоголя в составе других напитков. Комбинация приема алкоголя и табакокурения в несколько раз повышает риск развития рака пищевода.



Н.Б. Губергриц

Например, относительный риск рака пищевода у лиц, употребляющих 80 г этанола в день, повышается с 18,0 до 44,4 при ежедневном курении 20 г табака (рис. 1).

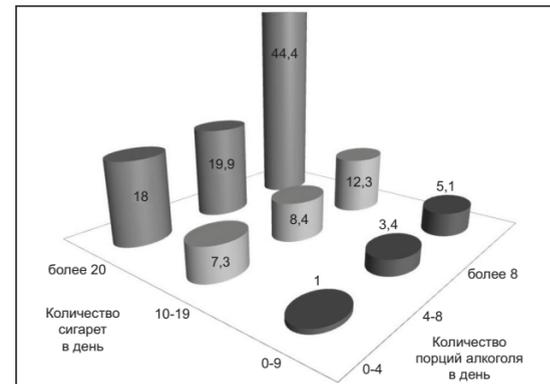


Рис. 1. Риск развития рака пищевода при сочетании приема алкоголя и курения (по A.J. Tuynс et al., 1977 [67])

Алкоголь как таковой более значительно повышает риск рака, чем курение (52 и 40% соответственно). Синергический эффект от приема алкоголя и курения важен, так как более 75% лиц, длительно употребляющих алкоголь, являются также курильщиками. Напротив, употребление овощей и фруктов несколько снижает риск рака пищевода.

Точные механизмы формирования рака пищевода при регулярном приеме алкогольных напитков подробно не изучены. Этанол как таковой не вызывает рак, но может играть роль разрешающего фактора. Показано, что компоненты и метаболиты алкогольных напитков, такие как нитрозамины, полициклические гидрокарбонаты, ацетальдегид, растворители, могут нарушать метаболизм нутриентов, детоксикацию, активировать специфические ферменты, влиять на гормональный статус и текучесть мембран, интенсифицировать перекисное окисление липидов, подавлять иммунитет, увеличивать клеточную пролиферацию. На рисунке 2 представлены возможные механизмы развития рака пищевода у алкоголиков.

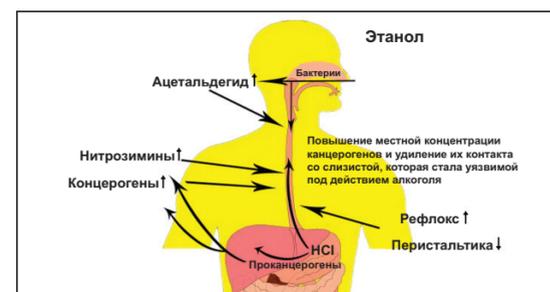


Рис. 2. Возможные механизмы развития рака пищевода у алкоголиков

Этанол в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом приводит к хроническому воспалению. Слизистая становится более чувствительной к канцерогенам, таким как полициклические ароматические углеводороды и нитрозамин. Эти вещества содержатся в алкогольных напитках или образуются из проканцерогенов в печени. Из-за влияния алкоголя на печень деградация проканцерогенов снижена. Кроме того, этанол метаболизируется бактериями в ротовой полости до ацетальдегида.

Редким, но опасным проявлением возможного патогенного действия алкоголя на пищевод является возможность появления линейных разрывов слизистой оболочки в области пищеводно-желудочного соединения (синдром Маллори-Вейсса). Такая ситуация развивается вследствие выраженной рвоты в ответ на алкогольную интоксикацию, особенно на фоне алкогольного эзофагита.

Продолжение на стр. 4.

Таблица. Влияние эпизодического и хронического приема этанола на моторику пищевода		
Показатель	Однократный прием (здоровые)	Хронический прием (алкоголики)
Тонус НПС	Понижается	Повышается, нормализуется при абстиненции
Сегментарные сокращения	Снижение амплитуды и протяженности Учащение двойных и параллельных сокращений нескольких участков	Повышение амплитуды, повторные сокращения Учащение параллельных сокращений нескольких участков Удлинение каждого сокращения, нет нормализации при абстиненции
Пищеводный клиренс	Снижается	Снижается, нормализуется при абстиненции
Количество рефлюксов	Увеличивается	Нет данных

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, П.Г. Фоменко, к.м.н., Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова, А.Н. Агибалов,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Алкогольные поражения пищевода

Продолжение. Начало на стр. 3.

Злоупотребление алкоголем также является одной из причин еще одного редкого (0,20-0,28% эзофагоскопий), но опасного поражения пищевода – острого некротического эзофагита (острого пищевода некроза). При этой патологии гистологически выявляется некроз слизистой и подслизистой оболочек. Эндоскопическое исследование выявляет черную некротическую слизистую пищевода, преимущественно в его дистальных отделах (из-за черной окраски поражения эта патология имеет еще одно название – «черный пищевод»).

На фармацевтическом рынке Украины появился препарат Эманера (эзомепразол) компании KRKA. Препарат биоэквивалентен оригинальному эзомепразолу. Известно, что именно эзомепразол является одним из ингибиторов протонной помпы (ИПП), показавших высокую эффективность в лечении эзофагитов, особенно тяжелых (степень С, D по Лос-Анджелесской классификации), которые как раз и характерны для алкогольного поражения пищевода.

В 2001 г. лауреатами Нобелевской премии по химии стали три ученых: Уильям Ноулз, Бейли Шарплес, Реджи Ноэри. Так высоко был оценен их вклад в создание новых технологий разделения оптических изомеров. Задача состояла в разработке асимметричного синтеза, для которого были предложены специальные катализаторы. Нобелевские лауреаты положили начало новому направлению науки, благодаря которому стал возможен синтез молекул с принципиально новыми свойствами. Пример внедрения этих разработок – эзомепразол.

Эзомепразол является энантиомером (оптическим изомером) омепразола, то есть эзомепразол – левовращающий изомер омепразола (S-изомер). Показано, что S-изомеры ИПП обладают значительными преимуществами в фармакокинетике над своими R-изомерами и над смесью R- и S-изомеров. В то же время те ИПП, которые используются в настоящее время на практике, являются именно такими смесями. Но только для омепразола удалось создать оптически устойчивый S-изомер – эзомепразол. Эзомепразол устойчив в виде любой лекарственной формы – как для приема per os, так и для внутривенного введения. В исследовании T. Andersson et al. (2000) на 12 здоровых добровольцах было показано, что прием эзомепразола по 20 мг ежедневно в течение пяти дней обеспечивал на 70% большую площадь под кривой зависимости «концентрация-время», чем прием омепразола в той же дозе за тот же период времени. В другом двойном слепом исследовании T. Lind et al. (2000) на 36 пациентах также было продемонстрировано, что средние значения площади под кривой «концентрация-время» на 5-й день приема эзомепразола в суточной дозе 40 и 20 мг были в 5 и 2 раза выше, чем для аналогичного приема омепразола 20 мг/сут. Это объясняют тем, что эзомепразол меньше, чем омепразол, подвергается гидроксигированию с участием изофермента цитохрома P450 (CYP2C19) в печени и имеет меньший клиренс, чем R-изомер омепразола. Этим же объясняют большую площадь под кривой зависимости пиковой

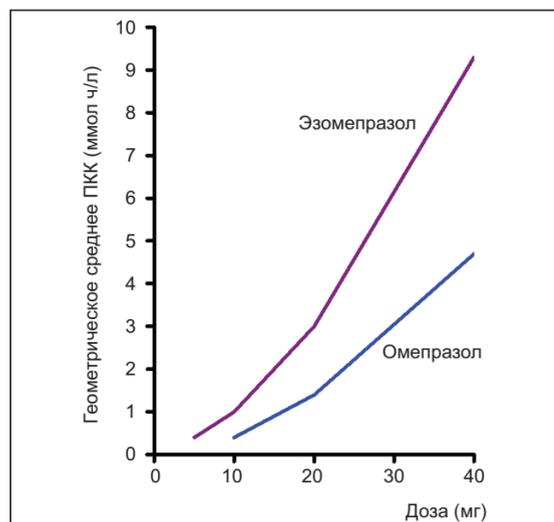


Рис. 3. Кривые зависимости концентрации от времени на каждый миллиграмм вещества выше у эзомепразола, чем у омепразола, ПКС возрастает более значительно по отношению к дозе (по Л. Лунделл, 2004 [4])

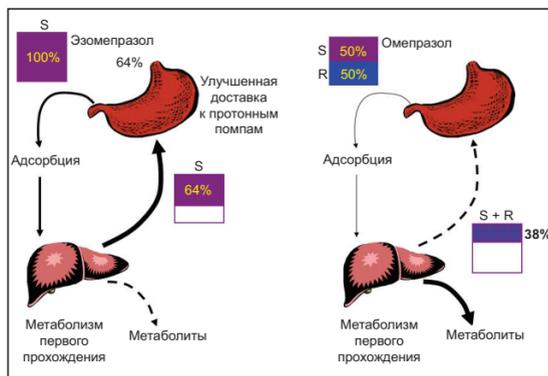


Рис. 4. Эзомепразол обладает преимуществами метаболизма, в результате большее количество препарата доставляется к протонным помпам желудка и ингибирует их (по Л. Лунделл, 2004)

концентрации в крови (ПКС) эзомепразола от принятой дозы препарата по сравнению с площадью под аналогичной кривой омепразола (рис. 3).

Свойство эзомепразола меньше подвергаться метаболизму системой цитохрома P450 принципиально отличает препарат от других ИПП. В популяции существует полиморфизм гена CYP2C19. У представителей европеоидной расы только 2-5% имеют структуру гена и цитохрома P450, благоприятную для метаболизма ИПП, а остальные метаболизуют эти средства в разной степени быстро. Все это не позволяет с большой точностью предсказывать эффективность применения ИПП и объясняет наличие пациентов, резистентных к этим препаратам. Только создание эзомепразола позволило преодолеть этот недостаток [2]. Преимущества метаболизма эзомепразола по сравнению с омепразолом представлены на рис. 4. Особенности метаболизма эзомепразола объясняются высокой биодоступностью Эманеры. Так, биодоступность рабепразола после повторного приема составляет 52%, омепразола – 60% и эзомепразола – 90%.

Фармакокинетика эзомепразола позволяет уверенно говорить об отсутствии необходимости коррекции дозы препарата у пожилых при легком и умеренном нарушении функции печени. Эзомепразол обладает таким же профилем взаимодействия с другими препаратами, как и омепразол, а по отдельным группам препаратов – даже лучше.

Эзомепразол владеет преимуществами перед омепразолом и в отношении фармакодинамики. Антисекреторное действие эзомепразола является дозозависимым. Эзомепразол в дозе 20 и 40 мг ежедневно в течение пяти дней поддерживал внутрижелудочное значение pH > 4,0 достоверно более длительный период времени, чем омепразол в дозе 20 мг ежедневно, что было продемонстрировано в двойном слепом перекрестном исследовании на 36 больных с ГЭРБ. Так, время с внутрижелудочным pH > 4,0 при приеме эзомепразола 40 мг составляло 70% в течение суток, эзомепразола 20 мг – 53%, омепразола 20 мг – 44%. В другом исследовании на 115 пациентах с ГЭРБ было показано, что ежедневный прием эзомепразола 40 мг поддерживает внутрижелудочное значение pH > 4,0 в течение более длительного периода суток, чем прием омепразола 40 мг. Процент времени суток с pH > 4,0 в первый день приема был 48,6 и 40,6% (p < 0,001) для эзомепразола и омепразола соответственно. В 5-й день приема эти показатели составили 68,4 и 62,0%. На 5-й день приема у 88,0% пациентов, принимавших эзомепразол, и у 77,0%, принимавших омепразол, внутрижелудочное значение pH > 4,0 сохранялось более 12 ч. В связи с этим лечебной суточной дозой эзомепразола выбрана доза 40 мг.

P. Miner et al. (2006) продемонстрировали, что эзомепразол обеспечивает уровень внутрижелудочной pH > 4,0 в течение 15,3 ч, рабепразол – 13,3 ч, омепразол – 12,9 ч, лансопразол – 12,7 ч, (рис. 5).

Антисекреторный эффект эзомепразола проявляется в виде преимуществ не только по сравнению с омепразолом, но и со стандартными суточными дозами других ИПП (лансопразола, рабепразола). Эзомепразол более эффективен в контроле желудочной секреции по сравнению с другими ИПП при использовании не только стандартных, но и поддерживающих доз препаратов (рис. 6).

В соответствии с преимуществами фармакокинетики и фармакодинамики эзомепразола он обладает и высокой клинической эффективностью:

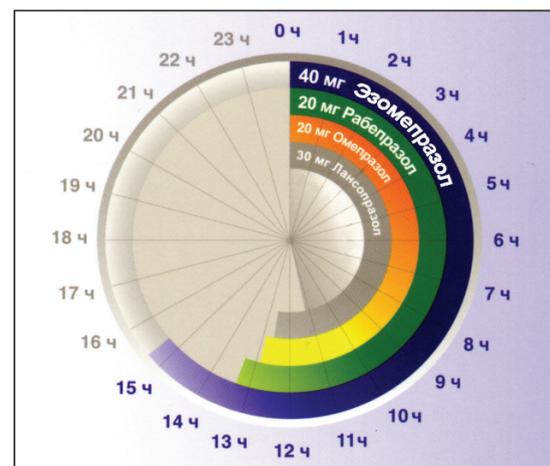


Рис. 5. Длительность поддержания внутрижелудочной pH > 4,0 при однократном приеме различных ИПП (по P. Miner et al., 2006)

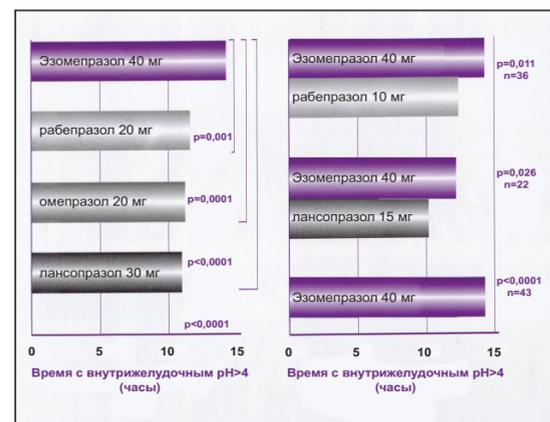


Рис. 6. Сравнение длительности эффективного антисекреторного действия (pH > 4,0) при ежедневном приеме эзомепразола 40 мг с омепразолом 20 мг/40 мг, лансопразолом 30 мг, рабепразолом 20 мг и длительность эффективного антисекреторного действия поддерживающих доз различных ИПП

– эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* при использовании схем тройной терапии на основе эзомепразола – 91,7% (метаанализ пяти двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований);

– при лечении эзомепразолом 40 мг/сут достигается рубцевание 90,0% дуоденальных язв в течение 4 нед;

– заживление эзофагита при лечении эзомепразолом 40 мг/сут за 4 нед составляет 78% больных, за 8 нед – 93%.

Следует несколько подробнее остановиться на эффективности эзомепразола при эрозивном эзофагите, так как его лечение представляет значительные трудности на практике. I.M. Gralnek et al. (2008) провели метаанализ десяти клинических исследований, в которые вошли 15 316 пациентов с эрозивным эзофагитом. К 8-й неделе лечения эзомепразолом выявлено относительное увеличение вероятности заживления эрозивного эзофагита на 5% (ОР 1,05, 95% ДИ 1,02-1,08), что эквивалентно снижению абсолютного риска на 4% и числу больных, которым необходимо лечить таким методом в течение определенного времени, чтобы добиться ожидаемого исхода еще у одного больного (ЧБНЛ), равному 25. Расчетные значения ЧБНЛ для эрозивного эзофагита степени от А до D по Лос-Анджелесской классификации составили 50, 33, 1 и 8 соответственно. Кроме того, при лечении эзомепразола к 4-й неделе выявлено (ОР 1,08, 95% ДИ 1,05-1,11) относительное увеличение вероятности уменьшения симптомов ГЭРБ на 8%. Авторы сделали вывод о том, что по сравнению с другими ИПП эзомепразол вызывал статистически значимое улучшение. Клиническая эффективность эзомепразола больше выражена при тяжелых эзофагитах.

Очень рациональной является форма выпуска Эманеры. Препарат выпускается по 20 и 40 мг в капсулах, содержащих гранулы с кишечнорастворимой оболочкой. При необходимости можно открыть капсулу и принять гранулы без нее. Это важно для детей, которые не могут глотать капсулы (гранулы можно размешать в негазированной воде и выпить), и у больных, которым гранулы могут вводиться через зонд.

Таким образом, врачам следует иметь в виду возможность поражения пищевода при злоупотреблении алкоголем. Препаратом выбора в этих клинических ситуациях может быть Эманера.

Список литературы находится в редакции.