

Полиморбидный пациент: в фокусе гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

И.М.Щербенков, И.В.Стасева✉

Многопрофильная клиника «Центр эндохирургии и литотрипсии». 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 62

✉katerinastepp@mail.ru

Проблема коморбидности становится актуальной в условиях демографического старения населения. Влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение заболеваний многогранно и неоднозначно. В данной статье рассмотрены трудности диагностики и терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у полиморбидных пациентов. С учетом существующих стандартов и клинических рекомендаций лечения данного заболевания основу фармакотерапии таких пациентов составляют антисекреторные препараты, среди которых ведущая роль принадлежит ингибиторам протонной помпы – классу препаратов с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: полиморбидный пациент, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

Для цитирования: Щербенков И.М., Стасева И.В. Полиморбидный пациент: в фокусе гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 24–31. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.24-31

Review

Multimorbid patient: gastro-esophageal reflux disease in focus

I.M.Shcherbenkov, I.V.Staseva✉

Center of Endosurgery and Lithotripsy. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 62

✉katerinastepp@mail.ru

Abstract

The problem of comorbidity becomes pressing in the context of demographic population ageing. The influence of comorbid pathology on diseases clinical manifestations, diagnostics, prognosis and treatment is complicated and controversial. The article discusses the challenges of gastro-esophageal reflux disease diagnostics and treatment in multimorbid patients. According to the existing standards and clinical guidelines on this disorder treatment antisecretory agents lie in the basis for these patients pharmacotherapy. Of these the leading role belongs to proton pump inhibitors, a class of medications with high effectiveness and good safety profile.

Key words: multimorbid patient, gastro-esophageal reflux disease, proton pump inhibitor, rabeprazol.

For citation: Shcherbenkov I.M., Staseva I.V. Multimorbid patient: gastro-esophageal reflux disease in focus. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 24–31. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.24-31

Введение

Демографический прогноз ООН говорит о все более возрастающей доле пожилых в мировой популяции. На сегодняшний момент в России число пенсионеров по возрасту превышает 30 млн, по расчетам специалистов, к 2020 г. численность землян старше 60 лет достигнет 1 млрд 150 млн. Эта тенденция обусловлена не только увеличивающейся продолжительностью жизни, но и, что крайне важно для практического здравоохранения, возрастанием сроков доживаемости пациентов, страдающих одновременно несколькими хроническими заболеваниями.

За последние десятилетия произошли кардинальные изменения и в самой структуре заболеваемости взрослого населения. В современных публикациях используется термин «глобальный патоморфоз», поскольку меняется не только структура заболеваемости, но и клинические проявления болезней. Наступивший век охарактеризовался развитием эпидемии хронических неинфекционных заболеваний.

Зачастую уже в среднем возрасте при обследовании пациентов диагностируется не менее 3–5 хронических болезней, взаимное влияние которых друг на друга заменяет классическую клиническую картину, усугубляя тяжесть, усиливая прогрессирование, развитие осложнений и торпидность течения.

В связи с этим озабоченность специалистов вызывает высокая распространенность таких неразрывно связанных друг с другом проблем современной медицины, как коморбидность и мультиморбидность.

Коморбидность – сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по

времени появления вне зависимости от активности каждого из них.

Существует множество синонимов коморбидности (полиморбидность, мультифакториальные заболевания, полипатия, соболезненность, двойной диагноз, плюрипатология).

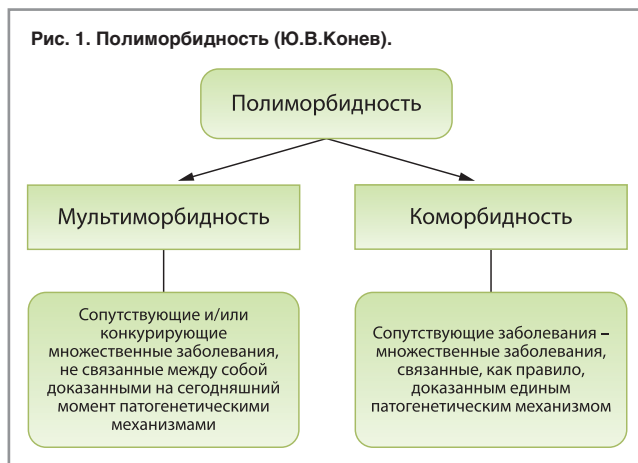
Основные причины развития коморбидных заболеваний условно делятся на две группы – внутренние и внешние. Среди первых выделяют генетическую предрасположенность, сходный этиопатогенез заболеваний, роль одной болезни как фактор риска другой болезни и причину патоморфоза сопутствующей патологии, единые инволютивные изменения в органах и тканях.

К внешним причинам относят: состояние экологии, сходный образ жизни и социально-психологический статус, единый антигенный состав микробиома пациента и, что наиболее актуально на сегодняшний день, лекарственную коморбидность.

Дебют и хронизация заболеваний, формирующих в дальнейшем синдромы полиморбидности, приходится на молодой (30–45 лет) и средний возраст (46–60 лет), а результат их суммарного накопления, период так называемой яркой клинической демонстрации начинает проявлять себя, соответственно, в пожилом возрасте (61–75 лет).

Значимой проблемой для всех практикующих врачей остается необходимость назначения полиморбидным пациентам комплексного лечения. К сожалению, в клинической картине внутренних болезней нет такого заболевания, которое можно было бы успешно лечить лишь одним лекарственным препаратом. Каждый специалист, наблюдающий больного, назначает медикаментозное лечение для борьбы с той нозологической формой, терапией кото-

Рис. 1. Полиморбидность (Ю.В.Конев).



рой он занимается в данный момент. При этом не учитывается системное действие лекарственных средств, не принимаются во внимание возможные побочные эффекты. Это является пусковым механизмом для развития ятрогенных заболеваний, поскольку длительное применение медикаментозных препаратов приводит к развитию осложнений, перерастающих в самостоятельные нозологические формы. Полипрагматизация вследствие полиморбидности ведет к резкому возрастанию вероятности развития системных и нежелательных эффектов лекарственных препаратов. Нежелательные побочные эффекты дают новую клиническую симптоматику, часто расцениваются врачами как проявление одного из факторов полиморбидности и влекут за собой назначение еще большего числа лекарственных препаратов [1–3].

Летальный исход от лечения – данная проблема актуальна во всем мире, и в развитых странах существуют национальные документы, содержащие перечни лекарственных средств, которые запрещены к использованию из-за высокой частоты побочных реакций и нежелательных межлекарственных взаимодействий (рис. 1).

Полипрагматизация встречается у 56% пациентов моложе 65 лет и 73% старше 65 лет. Прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов. Применение 5 препаратов увеличивает их частоту до 50%. При использовании 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает 100%. В одном из исследо-

ваний было продемонстрировано, что среднее количество препаратов, принимаемых больными (как назначенных докторами, так и используемых самостоятельно), составляет 10,5, при этом в 96% случаев доктора не знали точно, что принимают их пациенты (A.Pilotto и соавт., 2005; E.Rengo и соавт., 2005). Больные старшего возраста принимают 5–8 лекарственных средств в 41,4% случаев, более 9 препаратов – 37,2% (D.Fialova и соавт., 2005; M.Rothberg и соавт., 2008).

Влияние полиморбидности на клиническую картину, диагностику и лечение заболеваний отражено на рис. 2.

Проблема коморбидности с развитием полипрагматизации в полной мере отразилась и на обширнейшей группе пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

На формирование полиморбидности у больных с наличием заболеваний ЖКТ и общесоматических заболеваний могут оказывать влияние одни и те же факторы. Так, нарушение обмена холестерина способно привести к развитию холестероза желчного пузыря и желчнокаменной болезни (ЖКБ), жирового гепатоза и является безусловным фактором риска развития атеросклеротического поражения сосудов сердца и головного мозга, артериальной гипертензии – АГ (рис. 3).

У пациентов пожилого возраста, наблюдаемых в отделениях гастроэнтерологического профиля, может одновременно диагностироваться от 5 до 8 нозологических форм. Чаще всего патология ЖКТ сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС), АГ, ожирением, сахарным диабетом (СД), остеоартрозом и дисциркуляторной энцефалопатией.

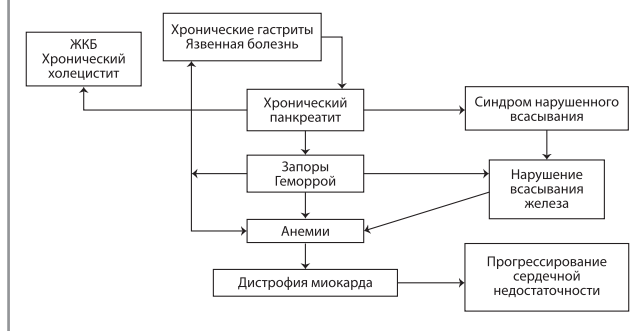
В свою очередь, валлообразный рост сердечно-сосудистой патологии, СД и назначение соответствующего лечения не могут не сказаться на состоянии слизистой оболочки (СО) ЖКТ, являясь причиной развития целого ряда патологических состояний органов пищеварения.

Не секрет, что врачами общей практики с профилактической и/или лечебной целью назначаются низкие дозы ацетилсалициловой кислоты – АСК (50–100 мг), которые, в свою очередь, потенцируют развитие гастроинтестинальных повреждений и их осложнений, наиболее грозным из которых является желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК).

Следует учитывать тот факт, что нередко АСК сочетается с приемом варфарина или клопидогрела, усугубляя ве-

Рис. 2. Влияние полиморбидности на клиническую картину, диагностику и лечение заболеваний [45].



Рис. 3. Схема развития причинно-следственной полиморбидности (Ю.В.Конов).

роятность развития ЖКК и повышая риск летального исхода ввиду полиморбидного состояния пациента и быстрого развития полиорганной недостаточности.

Особое место занимает патология ЖКТ, возникающая на фоне терапии хронической боли, длительно текущих воспалительных процессов, в первую очередь широко распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, столь характерных для полиморбидных пациентов. Серьезной медико-социальной проблемой стали вторичные (симптоматические) эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), вызванные применением при этих состояниях широкого спектра не только нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антиагрегантов, но и глюкокортикостероидов.

Эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК (сопровождающиеся диспепсией или бессимптомные) обнаруживаются при эндоскопическом исследовании практически у 40% больных, длительно принимающих НПВП. Помимо основной причины НПВП-гастропатии – снижения синтеза простагландинов, а следовательно, защитных резервов СО желудка и ДПК – обнаружен местный повреждающий эффект на клеточном уровне, который не обусловлен простагландиновым механизмом. Предполагается, что НПВП (непосредственно или через провоспалительные цитокины) могут вызывать апоптоз эпителиальных клеток. В механизме ulcerогенного действия НПВП определенную роль играет изменение перекисного окисления липидов. Образующиеся в результате токсического действия НПВП продукты свободнорадикального окисления принимают участие в поражении СО желудка, а также в разрушении мукополисахаридов.

Пандемия СД способствовала привлечению активного внимания клиницистов к проблеме патологии ЖКТ, возникающей или усугубляемой основным заболеванием [4].

Во главе изменений, определяющих заболевание различных отделов ЖКТ, при СД лежат 3 основных компонента:

- 1) дисфункция автономной нервной системы;
- 2) дисрегуляция секреции и действия гормонов, инкретинов;
- 3) электролитные нарушения, связанные с уремическим и кетоацидотическим состоянием.

Проявление симптомов меняется в широких пределах и затрагивает весь ЖКТ. Наиболее частыми проявлениями гастроэнтерологической патологии при СД являются:

- поражение пищевода (дисфагия, кандидозный эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – ГЭРБ);
- поражение желудка (диабетический гастропарез);
- поражение тонкой кишки (синдром избыточного бактериального роста, глютеновая энтеропатия);
- поражение толстой кишки (констипационный синдром, аноректальная дисфункция) [4, 5].

Исходя из полученных в последние десятилетия сведений, к гастроэнтерологическим осложнениям СД стали от-

носить и изменение липидного обмена, которое приводит к возникновению таких заболеваний, как холестероз желчного пузыря, ЖКБ, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, острая печеночная недостаточность [5–10].

В настоящее время одним из наиболее распространенных среди всех гастроэнтерологических заболеваний является ГЭРБ [3]. Эпидемиологическими исследованиями установлен значительный уровень ассоциации ГЭРБ с возрастом, полиморбидными состояниями как органов ЖКТ, так и других систем. ГЭРБ как монозаболевание встречается значительно реже и наиболее часто сочетается с ИБС, заболеваниями соединительной ткани, особенно склеродермией, хронической обструктивной болезнью легких, СД, АГ и т.д.

В исследованиях M.Sandu и соавт. (2013 г.), основанных на результатах анкетирования опросником GERDQ, ГЭРБ была выявлена у 40,9% пациентов, страдавших болезнями органов дыхания, в том числе у 45% больных бронхиальной астмой (БА) и 41,6% пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [11].

В исследовании Xuan Jiang и соавт. (2013 г.) отмечена высокая распространенность кишечной симптоматики у пациентов с ГЭРБ: у 25,2% – вздутие живота, 14% – хронический запор, 10,3% – синдром раздраженного кишечника [14].

Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей ГЭРБ нередко сочетается с другими заболеваниями органов пищеварительной системы, особенно с патологией гепатобилиарной зоны, в том числе хроническим панкреатитом, билиарными дисфункциями, синдромом раздраженного кишечника, функциональной диспепсией, язвенной болезнью желудка, хроническим гастритом, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, протекая одновременно или последовательно в различных вариантах «перекрестов».

Анализ многочисленных литературных источников в течение более 25 лет свидетельствует, что предполагаемыми факторами риска, способствующими появлению и прогрессированию ГЭРБ, следует считать этническое происхождение и географическое положение, ожирение, курение, алиментарные факторы, повышенное употребление различных препаратов, способствующих развитию ГЭРБ (индукторы ГЭРБ), которые могут снижать тонус нижнего эзофагеального сфинктера или оказывать прямое раздражающее действие на СО пищевода: антихолинергические препараты, НПВП, кортикостероиды, нитраты у пациентов с ИБС, бифосфонаты и многие другие [12–14].

Клиническая картина ГЭРБ характеризуется широким спектром клинических проявлений:

- пищеводных (наиболее часто встречаются изжога и регургитация);
- внепищеводных (стоматологический, оториноларингологический, бронхолегочный, кардиологический и анемический синдромы).

В реальной клинической практике продолжает увеличиваться рост больных, у которых проявления ГЭРБ носят внепищеводный характер. При отсутствии типичной симптоматики (изжоги, регургитации) эти проявления часто недооцениваются клиницистами, что приводит к диагностическим и терапевтическим ошибкам, неадекватной тактике ведения таких пациентов.

Патологический пищеводный рефлюкс выявляется у 50–65% больных с различной бронхолегочной патологией.

ГЭРБ подчас служит триггером и индуктором хронического бронхита, БА, пневмонии, фиброза легкого и пароксизмального ночного апноэ.

Результаты многочисленных исследований доказали наиболее тесную связь БА и ГЭРБ. У пациентов, страдающих БА, изжога встречается в 70% случаях, в том числе в

дневное время – у 20%, дневное и ночное время – 50%. У 60% больных БА выявляется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, которая считается морфологическим субстратом для появления ГЭРБ. По данным суточной рН-метрии пищевода установлено, что большинство приступов удушья при БА совпадает с гастроэзофагеальными рефлюксами. Наличие ГЭРБ отмечается у 33–90% больных БА, при этом у 25–30% патологические гастроэзофагеальные рефлюксы не имеют пищеводных проявлений.

В основе столь тесной взаимосвязи бронхолегочных заболеваний, в том числе и БА, лежат два основных патогенетических механизма:

- рефлекторный (агрессивные компоненты рефлюксата, попадая в пищевод при рефлюксе, стимулируют хеморецепторы дистального отдела пищевода, в ответ на что развивается ваго-вагальный рефлекс, который обуславливает бронхоконстрикцию);
- микроаспирационный (непосредственное попадание рефлюксата в дыхательные пути, способствующее местному хроническому экссудативному воспалению).

Механизм возникновения хронического кашля при ГЭРБ заключается в раздражении рецепторов ларингеальных и трахеобронхиальных путей, пищевода по афферентным путям (вагусным, глоссофарингеальным, френикусным), которые достигают кашлевого центра, где возбуждение соединяется с центром, контролирующим дыхание. По эфферентным путям (диафрагмальному, спинномозговым нервам и нервам бронхиального дерева) возбуждение достигает мускулатуры: скелетной, дыхательной, диафрагмы, бронхов, глотки.

Значительную часть в атипичной клинической симптоматике занимают оториноларингологические проявления ГЭРБ. К ним относятся:

- дисфония;
- оталгия;
- болезненность при глотании;
- охриплость голоса (в 71% случаев);
- globus pharyngeus (47–78%);
- хроническое покашливание (51%);
- першение в горле;
- повышенное слезообразование (42%);
- латеральные шейные боли;
- ларингоспазм;
- афония.

Повреждения гортани и глотки при ГЭРБ включают широкий спектр патологий:

- хронический ларингит;
- контактные язвы и гранулемы голосовых складок;
- хронический фарингит;
- стеноз гортани;
- папилломатоз гортани;
- рак гортани;
- стридор, подскладочный ларингит или рецидивирующую пневмонию у новорожденных детей (из-за попадания желудочного содержимого в нос, трахею и легкие).

Манифестация ЛОР-проявлений ГЭРБ связана с достижением рефлюксата проксимального отдела пищевода, особенно в ночное время, когда происходит снижение тонуса верхнего пищеводного сфинктера. При высоком дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе прослежена прямая связь между степенью повреждения тканей ЛОР-органов и продолжительностью воздействия на нее рефлюксата. Агрессивные компоненты (желчь, лизолецитин, соляная кислота и пепсин) могут приводить к эрозивно-язвенным поражениям СО и отеку. При торпидном течении заболеваний ЛОР-органов целесообразно обследование у гастроэнтеролога.

К числу наиболее характерных поражений полости рта при ГЭРБ относятся:

- поражение мягких тканей (афты СО полости рта, изменения сосочков языка, жжение языка);

- воспалительные заболевания тканей пародонта (гингивиты, пародонтиты);
- некариозные поражения твердых тканей зубов (эрозии эмали);
- галитоз.

Механизм стоматологических повреждений при ГЭРБ обусловлен степенью ацидификации слюнной жидкости ($\text{pH} < 7,0$) и изменением физико-химических свойств слюны (минерального состава, вязкости).

Кардиальные проявления ГЭРБ встречаются достаточно часто. Так, согласно данным статистики, около 600 тыс. граждан США ежегодно подвергаются коронарографии, при этом в 30% случаев коронары оказываются неизмененными [15, 16]. У 71% пациентов с интактными коронарными сосудами имеются характерные изменения пищевода [3].

В Швеции при обследовании больных со стенокардией с неизмененными венечными артериями (кардиалгическом синдроме X) установлено, что вклад патологии пищевода в эту группу составляет около 25%, так как при 24-часовой рН-метрии, манометрии пищевода или тесте Бернштейна обнаруживаются признаки, подтверждающие заболевание пищевода, а имеющиеся объективные показатели ишемии по электрокардиографии (ЭКГ) и скинтиграфии с таллием могут быть ложноположительным результатом [17–20].

Среди кардиальной симптоматики ГЭРБ наряду с транзиторными нарушениями сердечного ритма и проводимости ведущим считается синдром болей в грудной клетке некардиального происхождения.

В случае возникновения загрудинных болей основной задачей врача являются правильная оценка состояния пациента, проведение дифференциальной диагностики (особенно у лиц среднего и пожилого возраста) для исключения заболеваний, требующих неотложной терапии: острой коронарной патологии (затяжной приступ стенокардии, острый инфаркт миокарда), расслаивающей аневризмы аорты, тромбоза легочной артерии, спонтанного пневмоторакса, перфорации пищевода.

Ретростеральная боль в соответствии со сформировавшимся стереотипом в первую очередь расценивается как стенокардитическая. Но, как уже говорилось, эти боли почти у 1/3 пациентов имеют некардиальное происхождение, а связаны с патологией пищевода, в подавляющем большинстве – с ГЭРБ. При проведении эзофагогастрооденоскопии и по данным суточной рН-метрии более чем в 50% случаев у пациентов с некоронарогенными болями обнаруживаются характерные признаки ГЭРБ.

Выделяют следующие механизмы возникновения загрудинной боли, связанной с рефлюксом: раздражение рецепторов СО пищевода желудочным содержимым при его попадании в пищевод способствует нарушению его моторной функции, приводит к хаотическому непродуктивному сокращениям нижней трети пищевода, спазму его мышц, гипертензии мышц нижнего пищеводного сфинктера, которые могут быть причиной болевых ощущений за грудиной.

Следует помнить о том, что при болевом синдроме рефлюксного происхождения повышена висцеральная чувствительность. В связи с этим увеличение возбудимости дорсальных столбов нейронов или изменение центральных нервных процессов афферентной стимуляции могут самостоятельно вызывать появление боли за грудиной. Псевдокардиальная боль при нарушении функции пищевода может в ряде случаев приводить к уменьшению коронарного кровотока и ишемии миокарда через висцеро-висцеральный рефлекс.

Дифференциальная диагностика, особенно в случае наличия у полиморбидного больного сердечно-сосудистой патологии, сложна и неоднозначна. Согласно эпидемиологическим данным в последние годы увеличилось число пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ – до 40% больных с ИБС имеют поражения гастроэзофагеальной зоны различ-

ной степени выраженности. В 62,7% у пациентов с гастропрофилем встречается сердечно-сосудистая патология, при этом ИБС занимает ведущие позиции.

Наличие у пациента ГЭРБ с кардиальной симптоматикой на фоне ИБС вызывает существенное отягощение течения последней вследствие дополнительного индуцирования рефлюксами коронаростазма и нарушениями ритма. В таких случаях вычленив ведущие механизмы генеза кардиальных нарушений весьма затруднительно, и только специальная фармакологическая проба для диагностики ГЭРБ может внести окончательную ясность.

Доказать или опровергнуть предположение о преобладающем пищеводном характере загрудинной боли возможно путем проведения эзофагогастродуоденоскопии с выявлением воспалительно-деструктивных изменений в СО пищевода, которые могут быть причиной загрудинных болей. Однако следует помнить, что у 60% больных ГЭРБ изменения пищевода не выявляются. При мониторинге pH пищевода возможно зафиксировать совпадение эпизодов рефлюкса с возникновением боли, что будет свидетельствовать в пользу ГЭРБ. Наиболее достоверным считается метод одновременного мониторинга pH пищевода и ЭКГ. Совпадение эпизодов рефлюкса с эпизодами нарушений на ЭКГ также свидетельствует в пользу ГЭРБ (табл. 1).

В свою очередь, назначение кардиотропной терапии пациентам с ИБС, чаще в среднем и пожилом возрасте, способствует возникновению ГЭРБ, замыкая образовавшийся порочный круг с взаимным отягощением сердечно-сосудистой и гастроэнтерологической патологий.

Помимо псевдокоронарных болей к кардиальным проявлениям ГЭРБ относятся также транзиторные нарушения сердечного ритма и проводимости, как правило, сочетающиеся с признаками вегетативной дисфункции: чувством страха, тревоги, жаром или ознобом, головокружением, потливостью, одышкой, эмоциональной лабильностью.

Механизм возникновения дисритмических проявлений ГЭРБ также опосредован возбуждением кислым рефлюксатом рефлексогенной зоны дистальной части пищевода с развитием висцеро-висцеральных рефлексов, моделирующихся через *per vagus* и приводящих к коронаростазу и аритмиям.

С учетом преобладания у лиц с полиморбидным фоном, особенно у пациентов старших возрастных групп, патологии сердечно-сосудистой и дыхательной системы особую актуальность приобретают бронхолегочная и кардиальная «маски» ГЭРБ.

Диагностика ГЭРБ

У полиморбидных пациентов диагностика ГЭРБ достаточно сложна, поскольку в наличии несколько заболеваний, зачастую маскирующих симптомы друг друга. Проявления рефлюксной болезни могут иметь невыраженный характер либо пациент сам не придает им значения по причине преобладания жалоб со стороны основного заболевания (например, ИБС или другой патологии ЖКТ).

Своевременное выявление ГЭРБ позволяет избежать осложнений, существенно улучшает качество жизни больного. Основным методом обследования является эндоскопический, что позволяет непосредственно проводить оценку состояния СО пищевода и осуществлять морфологическое исследование. Это важно для проведения дифференциальной диагностики и адекватного лечения в условиях столь частого сочетания поражения органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и пищеварения. При наличии нарушений глотания, «кома» в горле, беспричинном кашле, а также упорных ларингофарингитах показана рентгеноскопия пищевода.

Наиболее чувствительными методами диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ считаются 24-часовой

Признак	Пищеводная боль	Кардиальная боль
Характер пищи	Зависит	Не зависит
Изменение положения туловища (наклоны, положение лежа)	Зависит	Не зависит
Физические, эмоциональные нагрузки	Могут провоцировать	Как правило, способствуют
Сопровождается отрыжкой, тошнотой	Редко	Возможна за счет висцеро-висцеральных рефлексов
Сопровождается страхом смерти, одышкой, слабостью	Нехарактерно	Характерно
Купируется	• Изменением положения тела • Глотком воды • Приемом антацидов (пищевой соды и др.) • Нитроглицерином	Чаще всего нитроглицерином

pH-мониторинг, импедансометрия ЭКГ, холтеровское мониторирование.

Врачу любой специальности необходимо учитывать тот факт, что связи между выраженностью жалоб и степенью изменений слизистой пищевода может и не быть, особенно у пациентов старших возрастных групп с полиморбидным фоном. Вовремя не выявленная патология пищевода чревата развитием у данной когорты пациентов жизнеугрожающих осложнений ГЭРБ, таких как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода.

Терапия ГЭРБ у полиморбидных пациентов

Одной из ключевых проблем, которую приходится ежедневно решать каждому гастроэнтерологу при ведении пациентов с сочетанной патологией органов пищеварения и других систем организма, является предотвращение полипрагмазии и потенциальных межлекарственных взаимодействий. Принятие верного решения усложняется возможностью выбора препаратов из нескольких классов с различным механизмом действия.

Поскольку рассматриваемое нами заболевание относится к кислотозависимым и ведущим механизмом формирования симптоматики считается длительное закисление пищевода, основным направлением терапии остается применение антисекреторных препаратов.

К таким препаратам с высоким клиническим эффектом, безопасностью длительного применения, доказанным при проведении рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, относятся ингибиторы протонной помпы (ИПП) – группа соединений, наиболее эффективно супрессирующих желудочную секрецию [21–24].

Для лечения ГЭРБ в России используют шесть представителей ИПП с различной химической структурой – «эталонный», исторически первый омепразол, а также лансопразол, пантопразол, рабепразол и стереоизомеры ИПП – эзомепразол и декслансопразол.

Все эти препараты позволяют обеспечить необходимый для лечения пациентов с ГЭРБ уровень внутрижелудочного pH > 4 большую часть суток.

Принадлежащие к одному классу препаратов ИПП тем не менее имеют различия в скорости действия, продолжительности и глубине кислотной супрессии, обусловленные разной молекулярной структурой и особенностями фармакокинетики и фармакодинамики.

Выбор конкретного препарата из группы ИПП для лечения больных ГЭРБ основывается на результатах исследования мощности и длительности антисекреторного действия, скорости купирования симптомов, заживления эро-

зий, прогнозируемости эффекта, наличии дополнительных плейотропных эффектов и безопасности при комбинированном лечении, что особенно важно для полиморбидных пациентов.

Все ИПП подвержены метаболизму системой микросомального окисления в печени (CYP 2C19, 3A4, 2D6), их метаболиты хорошо растворяются в воде и выводятся с мочой и желчью. При этом участие изоферментов в метаболизме разных препаратов различается: среди всех ИПП рабепразол в минимальной степени метаболизирует с помощью ферментов микросомального окисления и единственный претерпевает неферментное превращение в плазме крови (80% – образование тиоэфира).

Поскольку метаболизм большинства ИПП происходит с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP2C19 и CYP3A4), препараты этого класса могут вступать в конкурентные взаимодействия. Так, помимо ИПП омепразола, лансопризола, пантопризола и эзомепразола, при участии изофермента CYP2C19 метаболизируются также анксиолитики и транквилизаторы (диазепам, амитриптилин), НПВП (пироксикам, напроксен), дезагреганты (варфарин, клопидогрел), лозартан, фенитоин.

Посредством CYP3A4, также активно участвующего в метаболизме ИПП, метаболизируются макролиды (кроме азитромицина), противогрибковые средства (кетоконазол, миконазол), противовирусные препараты (ритонавир, ингибиторы протеаз ВИЧ), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин), противоаритмические препараты (амиодарон, фелодипин), некоторые статины (симвастатин, ловастатин).

Определенные преимущества перед другими ИПП имеет рабепразол, поскольку первая фаза его метаболизма в клетках печени происходит путем неферментной реакции восстановления до тиоэфирного соединения при минимальном участии CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому рабепразол не вступает в конкурентные взаимодействия с указанными группами препаратов. Это становится особенно важным при терапии пожилых пациентов с полиморбидной отягощенностью или при приеме лекарственных средств с узким «терапевтическим» коридором.

Важным моментом, отражающимся на клинической эффективности препарата, является зависимость метаболизма большинства ИПП от генетического полиморфизма изофермента CYP2C19, снижающего активность этого энзима, приводящего к существенным нарушениям биодоступности конкретных представителей ИПП (табл. 2).

Генетический полиморфизм CYP2C19 оказывает значимое влияние на параметры фармакокинетики ИПП, особенно на показатель площади под кривой «концентрация–время» (AUC). У медленных метаболизаторов AUC ИПП в 3–10 раз выше, а у промежуточных – в 2–3 раза выше в сравнении с быстрыми. Установлено, что у медленных и быстрых метаболизаторов величина AUC наиболее значи-

мо различается для препаратов I поколения – омепразола, пантопризола, лансопризола (в 6,3, 6,0 и 4,3 раза соответственно), тогда как для препарата II поколения рабепразола – только в 1,9 раза, что объясняется меньшим вкладом CYP2C19 в его метаболизм.

Большая часть европеоидной и азиатской популяций – быстрые метаболизаторы ИПП (только ~3–5% европеоидов и 15–20% азиатов – слабые, медленные, метаболизаторы). Генотипирование жителей Московской области (европеоиды) – 428 мужчин и 543 женщины в возрасте 44,6±11,9 года с язвенной болезнью желудка – позволило выявить наличие полиморфизмов CYP2C19: 32,65% пациентов оказались быстрыми метаболизаторами, 39,75% – сверхбыстрыми, 25,85% – промежуточными и 1,75% – медленными (слабыми) [25, 26].

Кроме того, благодаря такому пути метаболизма рабепразол действует в разы быстрее других ИПП и более длительно сохраняет кислотосупрессивную активность.

Неоднозначно мнение специалистов о влиянии назначения ИПП одновременно с клопидогрелом на частоту больших сосудистых событий. В систематическом поиске MEDLINE, EMBASE и Cochrane Library до февраля 2015 г. оценивался риск сосудистых осложнений при одновременном приеме клопидогрела и ИПП. Пациенты, получающие терапию ИПП и клопидогрелом, в целом оказались в зоне более высокого риска больших сосудистых событий (отношение шансов 1,42; 95% доверительный интервал 1,30–1,55). В группе быстрых метаболизаторов CYP2C19 риск был выше. Вероятность развития больших сосудистых событий оказалась одинаковой у пациентов, получавших ИПП четырех классов – омепразол, лансопризол, эзомепразол и пантопризол. Однако у больных, применявших рабепразол, повышения риска больших сосудистых событий не отмечено (отношение шансов 1,03; 95% доверительный интервал 0,55–1,95) [38, 39]. Наиболее вероятное объяснение этому – минимально выраженное взаимодействие рабепразола с системой цитохрома.

В свете применения ИПП как основного компонента терапии не только ГЭРБ, но и всех кислотозависимых заболеваний достаточно важным представляется подтвержденная исследованиями информация о плейотропных эффектах рабепразола [27].

Установленная способность препарата повышать уровень некоторых протективных компонентов в желудочном секрете в качестве дополнительного воздействия на факторы защиты (при стимуляции секреции слизи и муцинов в СО желудка) обуславливает выраженное преимущество использования рабепразола у полиморбидных пациентов.

Так, в двойном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном с участием добровольцев, установлено, что количество защитной слизи после 7-дневного приема рабепразола в дозировке 20 мг/сут статистически значимо увеличилось как в стимулированную пентагастрином фазу

Таблица 2. Показатели фармакокинетики ингибиторов Н⁺/К⁺-АТФазы

Препарат	Дозировка, мг	Путь введения	Биодоступность, %	AUC, ммоль/лхч	Период полужизни, ч	Максимальная концентрация в плазме крови, ч	Выделение, %
Омепразол	20	Внутрь, внутривенно	30–65	1,11–2,23	0,5–1	0,5–3,5	С мочой – 77 С калом – 18–23
Лансопризол	30	Внутрь	80–85	5,01	1,3–1,7	1,7	С мочой – 14–23 С калом – 75
Рабепразол	10, 20	Внутрь	52	2,12	1,0–2,0	2,0–5,0	С мочой – 90 С калом – 10
	20	Внутривенно	100	1,6	1–2	С первых секунд	С мочой – 90 С калом – 10
Пантопризол	40	Внутрь, внутривенно	77	9,93	1,0–1,9	1,1–3,1	С мочой – 71–80 С калом – 18
Эзомепразол	40	Внутрь	64–89	4,32–11,21	1,2	1–2	С мочой – 80 С калом – 20

секреции (с $1,50 \pm 0,32$ до $3,36 \pm 0,39$ мг/мл; $p < 0,001$), так и базальную (с $2,28 \pm 0,36$ до $3,31 \pm 0,38$ мг/мл; $p < 0,01$). Концентрация муцина возросла в 2,6 раза в стимулированную фазу (с $0,36 \pm 0,06$ до $0,96 \pm 0,08$ мг/мл; $p < 0,0001$) и на 41% (с $0,58 \pm 0,09$ до $0,82 \pm 0,09$ мг/мл; $p < 0,05$) – в базальную. Вязкость желудочного сока также увеличилась в обе фазы ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) [28].

В исследовании, проведенном T.Jaworski и соавт. [30], было установлено, что на фоне приема рабепразола отмечается восстановление базальной и стимулированной пентагастрином секреции муцина и слизи, уровень которых в желудочном соке редуцировался при использовании НПВП, в данном исследовании напроксена. Так, в базальную фазу – на 47% ($p<0,01$), а в фазу, стимулированную пентагастрином, – на 22%.

Рабепразол восстанавливал и секрецию муцина, уровень которого в желудочном соке снижался при применении напроксена с плацебо на 67% ($p=0,003$) в стимулированную фазу и 40% – в базальную ($p=0,05$), что определяет преимущество применения рабепразола у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, дополнительно принимающих НПВП.

Гастропротективный эффект рабепразола тесно связан с увеличением синтеза простагландина E_2 в СО желудка и снижением уровня лейкотриена B_4 как медиатора воспаления на фоне приема препарата [32].

Влияние рабепразола на слизисто-бикарбонатный барьер пищевода было изучено I.Sarosiek и соавт. У больных с эрозивной рефлюксной болезнью действие рабепразола (в дозе 20 мг/сут) на выработку муцина оценено до и после в течение 8 нед терапии. Секретция муцина была статистически значимо выше после лечения рабепразолом на всех этапах исследования (базовая, инфузия NaCl и пепсина), чем при исходном измерении от 118% ($p=0,013$) на I этапе до 455% ($p<0,001$) – на IV. Значимым фактом являлась связь эпителизации эрозивных дефектов с увеличением концентрации муцина в секрете вырабатывающих слизь желез подслизистой оболочки пищевода [31].

Доказано, что применение комбинации дезагрегантов и рабепразола позволяло эффективно предупреждать случаи как инфаркта миокарда, так и ЖКК (S.Nokimoto и соавт., 2009; S.Kengott и соавт., 2010). А назначение рабепразола за 5 ч до первой дозировки АСК (650 мг) достоверно снижает тяжесть повреждения СО верхних отделов ЖКТ по модифицированной шкале Ланца и образования эрозий в антральном отделе желудка в ближайшие 24–72 ч [40].

На российском рынке представлен препарат Рабелок, действующее вещество которого – рабепразол в дозе 10 и 20 мг. Таблетированная форма препарата Рабелок состоит из 3 слоев, каждый из которых последовательно защищает от воздействия агрессивной среды желудка, способствует доставке действующего вещества в тонкий кишечник – области всасывания и позволяет равномерно высвободить действующее вещество.

Стоит отметить, что Рабелок выпускается не только в форме таблеток, но и в виде лиофилизата для внутривенного введения. Рабелок лиофилизат – единственный в России рабепразол парентеральной формы введения. Наличие внутривенной формы введения расширяет область применения препарата, включая в первую очередь жизнеугрожающие состояния, требующие достижения быстрой супрессии кислотопroduкции, профилактику рецидива гастродуоденальных кровотечений при язвенной болезни после эндоскопического гемостаза, особенно при высоком риске рецидива, а также если пациент не может принимать пероральные лекарственные средства по любой причине.

На сегодняшний день все представители ИПП утратили патентную защиту, фармацевтический рынок представлен большим количеством генерических препаратов. Это в полной мере относится и к рабепразолу. Кроме того, дока-

зана биоэквивалентность препарата Рабелок и оригинального препарата.

Таким образом, на российском рынке ИПП появился новый многообещающий препарат рабепразола – Рабелок, имеющий уникальное сочетание свойств – высокое качество (эффективность и безопасность) при доступной цене.

Литература/References

1. Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых. Сердце. 2007; 7: 25–7. / Lazebnik L.B. Polimorbidnost u pozhiylykh. Serdce. 2007; 7: 25–7. [in Russian]
2. Lovell M. Caring for the elderly: Changing perceptions and attitudes. J Vasc Nursing 2006; 24 (1): 22–6.
3. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 1: 31–8. / Arutyunov A.G., Burkov S.G. Gastroezofagealnaya refluksnaya bolezny u patientsov pozhilogo i starsheshego vozrasta. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2005; 1: 31–8. [in Russian]
4. Ивашкин В.Т. Национальная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. М.: Литтерра, 2003. / Ivashkin V.T. Racionalnaya farmakoterapiya zabolevaniy organov pishhevareniya. M.: Litterra, 2003. [in Russian]
5. Malagelada JR, Rees WD, Mazzotta LJ, Go VL. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide bethanechol. Gastroenterology 1980.
6. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. Arch Intern Med 2000.
7. Camilleri M, Magelada JR. Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome. Eur J Clin Invest 1984.
8. Chang EB, Fedorak RN, Field M. Experimental diabetic diarrhea in rats. Intestinal mucosal denervation hypersensitivity and treatment with clonidine. Gastroenterology 1986; 91 (3).
9. Dyck PJ, Thomas PK. Diabetic Neuropathy.
10. Dyrberg T. Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests.
11. Sandu M, Barboi O, Drug V et al. Gastroesophageal reflux disease in respiratory disorders. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (Suppl. 3): 513.
12. Губергриц Н.Б., Крюк Н.А. Особенности лечения больных хроническим панкреатитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2007; 1–2: 114. / Gubergic N.B., Kryuk N.A. Osobennosti lecheniya bolnykh hronicheskim pankreatitom v sochetanii s gastroezofagealnoy refluksnoy boleznyu. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2007; 1–2: 114. [in Russian]
13. Васильев Ю.В., Машарова А.А., Янова О.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетающаяся с хроническим панкреатитом и язвенной болезнью. Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Красноярск, 2005; с. 18–9. / Vasilev Yu.V., Masharova A.A., Yanova O.B. Gastroezofagealnaya refluksnaya bolezny, sochetayushayasya s hronicheskim pankreatitom i yavzennoy boleznyu. Kliniko-epidemiologicheskie i etno-ekologicheskie problemy zabolevaniy organov pishhevareniya. Krasnoyarsk, 2005; с. 18–9. [in Russian]
14. Xuan Jiang, Yan H, Peng X et al. Study on the characteristics of gastroesophageal reflux disease overlap with functional bowel diseases in Glinic. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28 (Suppl. 3): 511.
15. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эзофагогенные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2002; 12 (1): 68–73. / Storonova O.A., Truhmanov A.S., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Ezofagogennye i koronarogennye boli v grudnoj kletke: problemy differentsialnoy diagnostiki. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2002; 12 (1): 68–73. [in Russian]
16. Суханова Т.К., Ивахненко О.М., Ковалева Н.А. Экстрапищеводные бронхопульмональные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Здоровохранение Дальнего Востока. 2002; 1: 280–9. / Suhanova T.K., Ivahnenko O.M., Kovaleva N.A. Ekstrapishchevodnye bronhopulmonalnye proyavleniya gastroezofagealnoy refluksnoy bolezni. Zdravoohranenie Dalnego Vostoka. 2002; 1: 280–9. [in Russian]
17. Калягин А.Н. Кардиалгический X-синдром. Сибирский мед. журн. (Иркутск). 2001; 25 (2): 9–14. / Kalyagin A.N. Kardialgicheskij H-sindrom. Sibirskij med. zhurn. (Irkrutsk). 2001; 25 (2): 9–14. [in Russian]
18. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эзофагогенные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2002; 12 (1): 68–73. / Storonova O.A., Truhmanov A.S., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Ezofagogennye i koronarogennye boli v grudnoj kletke: problemy differentsialnoy diagnostiki. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2002; 12 (1): 68–73. [in Russian]
19. Borjesson M, Albertsson P, Dellborg M et al. Esophageal dysfunction in Syndrome X. Am J Cardiol 1998; 82: 1187–92.
20. Улабидин З., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. и др. Значение суточного мониторирования внутрипищеводного pH в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и оценке эффективности лекарственных препаратов. Клин. медицина. 1999; 7: 39. / Ulabidin Z., Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. i dr. Znachenie sutocnogo monitorirovaniya vnutripishchevodnogo pH v diagnostike gastroezofagealnoy refluksnoy bolezni i ocnke effektivnosti lekarnykh preparatov. Klin. medicina. 1999; 7: 39. [in Russian]
21. Трухманов А.С., Джаяха Н.Л., Кабышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерология и гепатология. 2013; 2: 2–9. / Truhmanov A.S., Dzahaya N.L., Kabysheva V.O., Storonova O.A. Novye aspekty rekomendatsii po lecheniyu bolnykh gastroezofagealnoy refluksnoy boleznyu. Gastroenterologiya i gepatologiya. 2013; 2: 2–9. [in Russian]
22. Hershcovici T, Fass R. Gastro-oesophageal reflux disease: beyond proton pump inhibitor therapy. Drugs 2011; 71 (18): 2381–9.
23. Бордин Д.С., Колбасников С.В. Патогенетические основы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Диагностика и лечение. Вестн. семейной медицины. 2013; 1: 30–4. / Bordin D.S., Kolbasnikov S.V. Patogeneticheskie osnovy razvitiya gastroezofagealnoy refluksnoy bolezni. Diagnostika i lechenie. Vestn. semejnnoy meditsiny. 2013; 1: 30–4. [in Russian]
24. Kircheiner J, Glatt S, Fuhr U et al. Relative potency of proton-pump inhibitors – comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 19–31.
25. Sakai T, Aoyama N, Kita T et al. CYP 2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. Pharm Res 2001; 18 (6): 721–7.
26. Sychev DA, Denisenko NP, Sizova ZM et al. The frequency of CYP 2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. Pharmacogenomics Pers Med 2015; 27 (8): 111–4. DOI: 10.2147/PGPM.S78986

27. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ивашкин К.В. и др. Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний (резолуция Экспертного совета 12–13 марта 2016 г.). Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктотол. 2016; 26 (3): 115. / Ivashkin V.T., Maev I.V., Ivashkin K.V. i dr. Rol narusheniya zashitnykh faktorov v razviti kislotozavisimyykh zabolevaniy (rezolyuciya Ekspertnogo soveta 12–13 marta 2016 g.). Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2016; 26 (3): 115. [in Russian]
28. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig Dis Sci 2003; 48: 322–8.
29. Takiuchi H, Asada S, Umegaki E et al. Effects of proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole, and E-3810 on the gastric mucin. 1994 (abstract).
30. Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S et al. Facg Restorative Impact of Rabeprazole on Gastric Mucus and Mucin Production Impairment During Naproxen Administration. Its Potent Clin Signific Dig Dis Sci 2005; 50 (2): 357–65.
31. Sarosiek I, Olyae M, Majewski M et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. Dig Dis Sci 2009; 54: 2137–42.
32. Okazaki M, Shimizu I, Ishikawa M et al. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. J Med Invest 2007; 54 (1–2): 83–90. DOI: 10.2152/jmi.54.83
33. Watanabe T, Higuchi K, Tominaga K et al. Cytoprotective effect of rabeprazole against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide: possible involvement of nitric oxide. Drug Exptl Clin Res 2000; 26 (2): 41–5.
34. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктотол. 2014; 6: 89–94. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniyu erozivno-yazvennykh porazhenij zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki, vyzvannykh nesteroidnymi protivovospalitelnyimi preparatami. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2014; 6: 89–94. [in Russian]
35. Hastrup PF, Paulsen MS, Christensen RD et al. Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44 (1): 78–87.
36. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol 2012; 5 (3): 337–44.
37. Lewis PO, Litchfield JM, Tharp JL et al. Risk and Severity of Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection in Patients Taking Proton Pump Inhibitors. 2016.
38. 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; pii: 1074248416663647.
39. Шульпекова Ю.О. применение рабепразола в практике гастроэнтеролога. Мед. совет. Гастроэнтерология. 2016; 14: 26–31. / Shulpekova Yu.O. primeneniye rabeprazole v praktike gastroenterologa. Med. sovet. Gastroenterologiya. 2016; 14: 26–31. [in Russian]
40. Irani S, Krevsky B, Desipio J et al. Rapid protection of the gastroduodenal mucosa against aspirin-induced damage by rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27 (6): 498–503.
41. Карев Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм-эффективность». РМЖ. 2016; с. 1172–6. / Karev E.N. Rabeprazol cherez prizmu «metabolizm-effektivnost». RMZh. 2016; s. 1172–6. [in Russian]
42. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Выбор ингибиторов протонной помпы у полиморбидных пациентов. Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2013; 2: 65–72. / Uspenskij Yu.P., Pahomova I.G. Vybory ingibitorov protonnoj pompy u polimorbidnykh pacientov. Eksperiment. i klin. gastroenterologiya. 2013; 2: 65–72. [in Russian]
43. Звенигородская Л.А., Чурикова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых больных. РМЖ. 2011; 32: 2084. / Zvenigorodskaya L.A., Churikova A.A. Gastroezofagealnaya refluksnaya bolezni u pozhihlykh bolnykh. RMZh. 2011; 32: 2084. [in Russian]
44. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Осадчук М.М., Николенко Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как мультидисциплинарная патология. Поликлиника. 2013; 43: 88–96. / Osadchuk M.A., Svistunov A.A., Osadchuk M.M., Nikolenko N.N. Gastroezofagealnaya refluksnaya bolezni kak multidisciplinarnaya patologiya. Poliklinika. 2013; 43: 88–96. [in Russian]
45. Еремина Е.Ю. Тактика ведения пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. РМЖ. 2017; 10: 707–10. / Eremina E.Yu. Taktika vedeniya pacienta s gastroezofagealnoy refluksnoy boleznyu. RMZh. 2017; 10: 707–10. [in Russian]
46. Пахомова И.Г., Зиновьева Е.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у полиморбидного пациента: особенности терапии. РМЖ. 2017; 10: 760–4. / Pahomova I.G., Zinoveva E.N. Gastroezofagealnaya refluksnaya bolezni u polimorbidnogo pacienta: osobennosti terapii. RMZh. 2017; 10: 760–4. [in Russian]
47. Хлынов И.Б., Чикунова М.В. Значение слизисто-бикарбонатного барьера желудка при кислотозависимых заболеваниях. РМЖ 2016; 17: 1125–9. / Hlynov I.B., Chikunova M.V. Znacheniye slizisto-bikarbonatnogo barera zheludka pri kislotozavisimyykh zabolevaniyakh. RMZh 2016; 17: 1125–9. [in Russian]
48. Фадеенко Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Здоров'я України. 2006; 9: 26–7. / Fadeenko G.D. Vneshpishvodnye proyavleniya gastroezofagealnoy refluksnoy bolezni. Zdorov'ya Ukraini. 2006; 9: 26–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щербенков Игорь Михайлович – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, Многопрофильная клиника ЦЭЛТ

Стасева Ирина Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, Многопрофильная клиника ЦЭЛТ. E-mail: katerinastep@mail.ru