

ЩЕ ПОБЕДИМ ЛИ КИСЕЛИНИТЕ ПРЕЗ ХХІ ВЕК?



доц. д-р Антония
Атанасова, дмн,
д-р Августина
Георгиева, дм,
д-р Елена
Панайотова, дм

МУ "Проф. д-р
Параскев Стоянов",
гр. Варна

Гастроэзофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) представлява заболяване, при което рефлуксът на стомашно и/или дуоденално съдържимо причинява неприятни симптоми и/или усложнения. Типичните езофагеални симптоми включват киселини и регургитации, по-рядко болка зад гръдната кост и/или в гърдите и дисфагия. Въз основа на редица популационни проучвания, екстраэзофагеални симптоми, които имат установена връзка с ГЕРБ, са хронична кашлица, грезгав глас, астма и зъбни ерозии. Най-честите усложнения на ГЕРБ са рефлуксен езофагит (включва различни ерозивно-язвени лигавични увреди), стриктури, Баретов хранопровод и аденокарцином. Честотата на ГЕРБ е висока в западните страни, за САЩ варира от 13 до 20%, в Европа се среща от 9.8 до 18%, докато в Азия е значително по-ниска – 2.5-4.8%^[1]. Застаряването на населението като цяло, метаболитният синдром, фамилната анамнеза за рефлуксна болест и приемът на определени лекарства (нитрати, калциеви антагонисти, бензодиазепини и др.) са най-честите рискови фактори^[2]. ГЕРБ се смята за хронично рецидивизиращо заболяване с периоди на активност и ремисия. Прогнозата е добра, но може силно да влоши качеството на живот в периодите на обостряне.

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНАТА РЕФЛУКСНА БОЛЕСТ (ГЕРБ) представлява заболяване, при което рефлуксът на стомашно и/или дуоденално съдържимо причинява киселини и регургитации, по-рядко болка зад гръдната кост и/или в гърдите и дисфагия. Този обзор обсъжда най-честата терапевтична стратегия, причините за липсата на отговор към ИПП, както и приложението на нови медикаменти при нонреспондерите към конвенционално лечение.

В основата на ГЕРБ са установени гравитателни промени, водещи до рефлукс на стомашно съдържимо. Механизмите за защита от рефлукс включват антирефлуксната бариера, нарушен езофагеален клирънс и резистентност на лигавицата на хранопровода. Антирефлуксната бариера се определя от вътрешното налягане на долния езофагеален сфинктер (ДЕС), налягането отвън, което упражняват крачетата на диафрагмата върху ДЕС и острия ъгъл на Хис. Има три преобладаващи механизми за поява на рефлукс: преходни релаксации на ДЕС, намалено налягане на ДЕС и анатомично разрушаване на езофаго-гастралната връзка, тоест хиатус херния. Около 75% от пациентите с клиника на типичен рефлукс нямат никакви видими промени по хранопровода при ФГС, т.нар. неерозивна гастроэзофагеална рефлуксна болест (НЕРБ), а пациентите с ендоскопски промени по типа на езофагит представляват около 25-30% от целия спектър на

това заболяване^[3]. Модерната диагностика включва 24-часово мониториране чрез импеданс рН-метрия. Въз основа на тези изследвания е установено, че НЕРБ са хетерогенна група: около 40% от тях имат повишена киселинна експозиция в хранопровода (истинска НЕРБ). Останалите 60% имат нормална езофагеална киселинна експозиция. Тази последна популация може да се раздели на пациенти с киселинен и слабо киселинен рефлукс (около 40%) и пациенти с функционални нарушения (около 20%). При пациентите със слабо киселинен рефлукс все пак има положителна връзка между симптомите и епизодите на рефлукс, докато при тези с функционални нарушения няма никаква връзка между оплакванията и рефлуксни събития. Според Римските критерии IV за функционални нарушения, пациенти със слабо киселинен рефлукс и функционални нарушения вече не се разглеждат в популацията на ГЕРБ^[4,5].

Ключови думи:
ГЕРБ, НЕРБ, ИПП,
лечение

Въпреки че няма повишена секреция на кисел стомашен сок, ацидитетът се явява ключов фактор за появата на симптоми и възпалителни лезии в дисталната част на хранопровода. Ето защо лечението на пациенти с ГЕРБ се фокусира върху блокиране на киселинната секреция. Инхибиторите на протонната помпа (ИПП) са най-мощните налични антисекреторни лекарства (Табл. 1). Те се свързват с H⁺K⁺ АТР-аза на стомашните париетални клетки и са средство на първи избор при лечението на ГЕРБ.

Има много рандомизирани клинични проучвания, систематични прегледи и мета-анализи, които разкриват, че ИПП постигнат много висока степен на заздравяване, приблизително 80-90% в рамките на 8-12 седмици от лечението при пациенти с по-тежките ерозивни езофагити (В и D по класификация на Лос Анджелис)^[6]. Високата ефективност на това лечение е свързана и с отзвучаване на основните симптоми, особено киселините, но и другите по-рядко срещани клинични прояви като гръдна болка и дисфагия^[7]. ИПП не са толкова ефективни при пациенти с НЕРБ. От една страна, това е силно разнородна група, а от друга страна, не киселинната експозиция е отговорна за техните симптоми, тъй като те се генерират от фактори, различни от повишена или нормална експозиция на киселина в хранопровода.

От голямо значение е да се подчертае безопасността на ИПП. Дълго време такава продължителна терапия бе свързвана с множество нежелани събития като хипомагнезиемия, тънкочревен бактериален свръхрастеж, исхемична болест на сърцето, увреждане на бъбреците, пневмония, геменция и хранителни дефицити. Систематичните прегледи на меди-

таблица 1

ХИСТАМИН-2 РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ И ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА	
Хистамин-2 рецепторни антагонисти (Х2РА)	Инхибиторите на протонната помпа (ИПП)
Cimetidine	Omeprazole
Ranitidine	Lansoprazole
Famotidine	Pantoprazole
Nizatidine	Rabeprazole
Roxatidine	Esomeprazole
Cimetidine	Dexlansoprazole
	Ilaprazole
	Tenatoprazole

цинските публикации в тази област установиха, че повечето проучвания са ретроспективни, имат редица недостатъци в методологията на наблюдението и показват липса на биологична правдоподобност за повечето рискове, докладвани в публикувани документи^[8].

Между 19 до 44% от пациентите със симптоми на ГЕРБ, особено тези с киселини, имат частична или пълна липса на отговор към стандартна доза ИПП. Това може да се дължи на неправилна дозировка или начин на прием на ИПП. Може да се намесват и други механизми като мутации на чернодробния цитохром Р-450, слабо киселинен или жлъчен рефлукс, както и свръхчувствителност на хранопровода към физиологичен рефлукс. Наскоро бе описано и наличие на интрамукозни нервни окончания, по-повърхностно разположени при НЕРБ, отколкото при ерозивните езофагити и Баретовия хранопровод^[9]. Основно рефрактерни на ИПП са пациенти с НЕРБ, които имат слабо киселинен рефлукс и пациенти с функционални нарушения, тъй като тук ролята на киселинната експози-

ция е минимална или липсваща^[10].

Голямо предизвикателство в ежедневната практика на гастроентеролога е лечението на неповлияващите се пациенти с ГЕРБ. Обикновено се прилага система Bravo за 96 часа мониториране или 24-часов импеданс – рН мониторинг, за да се открие истинската причина защо не действат ИПП. При функционалните нарушения, които имитират ГЕРБ, често има и функционална диспепсия и синдром на раздразнените черва, чиито симптоми се припокриват. Може да се предполага, че тези три функционални нарушения се пораждат от един и същи патогенетичен механизъм – висцерална свръхчувствителност спрямо обичайни физиологични събития.

Терапевтичният подход при тези пациенти е комплексен. Може да се увеличи дозата на ИПП, да се приложат комбинирано мукозни протектори (алгинати), H₂-рецепторни антагонисти, vonoprazan 20 mg/дневно. При рефлукс на дуоденален сок може да се използват сукралфат, медикаменти, които секвестрират жлъчните киселини.

Обикновено епизодите на киселинен рефлукс се появяват постпрандиално. Доказано е, че интрагастралното рН е високо поради буферния ефект на храната. Fletcher^[11] открива, че средното рН в тялото на стомаха е около 4.7, а рН на езофагеалния рефлукутат – 1.6. Причината е джоб от небуферирани стомашна киселина под ДЕС. Това явление може да се срещне както при здрави индивиди, така и при пациенти с ГЕРБ, но и при налична голяма хитална херния. Алгинатът, който представлява хетерополизахарид, извлечен от океански водорасли, може да неутрализира или измести киселина, съдържаща се в джоба, която се готви да се върне обратно в хранопровода. Ето защо може да се приложи и постпрандиален прием на алгинат, използван като антирефлуксна терапия.

Появиха се и нови антисекреторни лекарства, различни от ИПП, които се конкурират с K^+ и предизвикват селективно и обратимо дозозависимо инхибиране на протонната помпа. Те не трябва да бъдат активирани в париеталните клетки, като ИПП.

Действието им е незабавно и контролът на секрецията на стомашна киселина настъпва след първата доза и в рамките на първия ден от приложението^[12]. Киселинната инхибиция обхваща цялото генонощие, за разлика от ИПП, които са по-слабо ефективни през нощния период. Има множество медикаменти в тази група верапразан, линапразан, вонопразан, тегопразан и др., но вонопразан е най-проучваният при лечението на ГЕРБ.

Баклофен (рецепторен агонист на гама-амино-маслена киселина) намалява транзиторните релаксации на ДЕС, всички видове рефлуксни съби-

тия – както киселинни, така и слабо киселинни. Това е доказано чрез импеданс рН мониторинг. Клиничната употреба е ограничена поради лошата му поносимост, свързана главно с неврологични нежелани събития^[13].

Други медикаменти, които се прилагат са прокинетиците. Тези лекарства подобряват езофагеалния клирънс на рефлукутата като намаляват времето за контакт на киселината с лигавицата на хранопровода, ускоряват перисталтика и изпразването на стомаха. Това са Metoclopramide, Domperidone, Itopride, Tegaserod, Erythromycin и други. Не бива да се забравя, че почти всички прокинетици носят известен риск от сърдечна токсичност (главно аритмии) или неврологични нежелани събития^[14].

Обикновено в комбинация увеличават риска от лекарствено-индуциран синдром на удължен QT-интервал, който е свързан с по-голям риск от сърдечен арест и смърт.

Протекцията на лигавицата успешно се осъществява от алгинатите, за които е установено, че покриват луминалната повърхност на езофагеалната лигавица за около 1 час.

При пациентите с функционални нарушения и висцерална свръхчувствителност, при които клиничната картина имитира ГЕРБ, приложението на болкоуспокояващи от групата на трициклически антидепресанти не е довела до категоричен отговор^[15].

В същото време тези пациенти са се повляели добре от хирургичното лечение, проследени в рамките на 5-годишно наблюдение^[16].

В заключение може да се подчертае, че ИПП остават средство на първи избор както при краткотрайна, така и при продължителната тера-

пия на ерозивния езофагит. Въпреки тяхната ефективност има една постоянна група от пациенти с ГЕРБ (предимно тези с НЕРБ), които реагират само частично на това лечение. Изследването на тези пациенти е задължително, за да разберете причината на неефективността на ИПП и съответно да се приложи най-подходящата терапия. ■

КНИГОПУС:

1. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54:710–717. doi:10.1136/gut.2004.051821.
2. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*. 2006;130:639–649. doi:10.1053/j.gastro.2005.12.016.
3. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:275–285. doi:10.1080/00365520510011579.
4. Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, et al. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol*. 2018;31:1–7. doi:10.20524/aog.2017.0199.
5. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Esophageal reflux hypersensitivity: non-GERD or still GERD? *Dig Liver Dis*. 2020;52:1413–1420.
6. an Pinxteren B, Siglerman KE, Bonis P, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD002095. doi:10.1002/14651858.CD002095.pub4.
7. Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:665–668. doi:10.1016/S1542-3565(04)00289-7.
8. Savarino V, Marabotto E, Furnari M, et al. Latest insights into the hot question of proton pump inhibitor safety – a narrative review. *Dig Liver Dis*. 2020;52:842–852.
9. Woodland P, Shen Ooi JL, Grassi F, et al. Superficial esophageal mucosal afferent nerves may contribute to reflux hypersensitivity in nonerosive reflux disease. *Gastroenterology*. 2017;153:1230–1239. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.017.
10. Sitrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012;61:1340–1354. doi:10.1136/gutjnl-2011-301897.
11. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121:775–783.
12. Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising TAK-438 (Vonoprazan) doses in healthy male Japanese/non-Japanese subjects. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6:e94. doi:10.1038/ctg.2015.18.
13. Wise J, Conklin JL. Gastroesophageal reflux disease and baclofen: is there a light at the end of the tunnel? *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6:213–219. doi:10.1007/s11894-004-0010-9.
14. Giudicessi JR, Ackerman MJ, Camilleri M. Cardiovascular safety of prokinetic agents: a focus on drug-induced arrhythmias. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30:e13302. doi:10.1111/nmo.13302.
15. Limsrivilai J, Charatcharoenwithaya P, Pausawadi N, et al. Imipramine for treatment of esophageal hypersensitivity and functional heartburn: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:217–224. doi:10.1038/ajg.2015.413.
16. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, et al. Oesophageal acid hypersensitivity is not a contraindication to Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 2009;96:1023–1030. doi:10.1002/bjs.6684.