

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЭРОЗИВНОЙ ФОРМЫ ГЭРБ

У ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ СМЕШАННЫЙ ХАРАКТЕР РЕФЛЮКТАТА

В статье представлен результат изучения эффективности применения нового препарата декслансопрозола в комбинации с препаратом урсодезоксихолевой кислоты в группе пациентов с эрозивным эзофагитом, имеющих смешанный характер рефлюкса, определенный по результатам 24-часовой pH-импедансометрии. Прослеживается динамика клинических симптомов и эндоскопической картины при приеме различных доз УДХК основной и поддерживающей терапии.

Ключевые слова: эрозивный эзофагит, смешанный рефлюкс, терапия, урсодезоксихолевая кислота, дексилант.

D.V. DANILOV, A.G. SHULESHOVA, MD, Prof., I.V. ZVERKOV, MD, Prof., K.A. BONDAREVA
 Central State Medical Academy of the Russian Federation President Affairs Management

COMBINATION THERAPY OF EROSIIVE FORM OF GERD IN PATIENTS WITH THE MIXED CHARACTER OF RELUCTATE

The article presents the result of study of the effectiveness of a new drug dexlansoprazole in combination with the drug ursodeoxycholic acid in the group of patients with erosive esophagitis, with mixed reflux, as defined by results of 24-hour pH-impedance metering. Dynamics of clinical symptoms and endoscopic pattern when taking different doses of UDCA of primary and supportive therapy is monitored.

Keywords: erosive esophagitis, mixed reflux, therapy, ursodeoxycholic acid, dexilant.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является частой патологией ЖКТ, конкурирующей с язвенной болезнью и холециститом. ГЭРБ определяют как полисимптомное заболевание, развивающееся вследствие нарушения двигательной функции пищевода, ослабления антирефлюксного барьера нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и опорожнения желудка, что ведет к длительному контакту слизистой оболочки пищевода с кислым желудочным или щелочным кишечным содержимым. Значение ГЭРБ определяется не только ее растущей распространенностью, но и утяжелением течения: увеличением числа осложненных форм (язвы, кровотечения и стриктуры пищевода), развитием пищевода Барретта (ПБ) как предракового состояния [1].

Осложнениями РЭ являются кровотечения и рубцовые стриктуры пищевода, при которых нередко требуется хирургическое вмешательство.

В классическом представлении рефлюкс-эзофагит (РЭ) связан с забросом кислого содержимого в пищевод. Этот вариант РЭ наиболее изучен, однако гастроэзофагеальному рефлюксу (ГЭР) может предшествовать рефлюкс дуодено-гастральный, что приводит к так называемому смешанному рефлюксу.

В случае если у пациента имеется «кислый» рефлюкс, целесообразно назначение ИПП [2, 3]. Однако высокая частота рецидивов подталкивает к поиску новых препаратов и схем. Одним из последних (2014 г.) в России зарегистрирован препарат декслансопрозола (Дексилант) с эффектом двойного (отсроченного) высвобождения [4, 5]. Отдельные исследования говорят о высокой эффективности препарата у пациентов с тяжелым и среднетяжелым эрозивным эзофагитом, которые, по данным литературы, составляют до 23,1% среди пациентов с эрозивной формой ГЭРБ [8–10].

Напротив, если у пациента выявляется рефлюкс желчи, так называемый «щелочной» рефлюкс, показан прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), что продемонстрировано в исследованиях у пациентов, перенесших операции на желудке [6, 7].

Сочетание слабокислого и слабощелочного компонентов рефлюктата определяет выбор терапии в сторону комбинации препаратов групп ИПП и УДХК, но опыт применения недостаточен и требует изучения.

Цель исследования: оценить эффективность комбинации препаратов декслансопрозола и УДХК в лечении эрозивного эзофагита у пациентов, имеющих смешанный характер рефлюктата. Выбрать оптимальную дозу УДХК для курсового и поддерживающего лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 214 пациентов, у которых при эзофагогастроскопии (ЭГДС) выявлен эрозивный эзофагит, что являлось критерием включения их в исследование. Данное исследование проводилось в рамках диссертационной работы.

Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия на участие в исследовании – рандомизированное контролируемое испытание. Количественные данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений с указанием частоты встречаемости в процентах. Для сравнения цифровых данных в двух выборках пользовались t-критерием Стьюдента. Также для оценки достоверности различий качественных признаков применялся альтернативный двусторонний анализ Фишера и χ^2 . Различия считали достоверными на уровне

Таблица 1. Результаты исследования 24-часовой рН-импедансометрии (n = 48)

Характер рефлюкса	Кислый рН<4	Слабокислый 4<рН<7	Слабощелочной рН>7
Результаты исследования (n±m)	48,3 ± 9,8	61,2 ± 12,3	39,5 ± 6,2
Референтные значения	До 50	До 33	До 15

значимости 95% при $p < 0,05$. Эндоскопическое исследование проводилось на видеосистеме Olympus Exera II (Япония). Всем пациентам выполнена биопсия слизистой оболочки пищевода (СОП) для морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. По результатам ИГХ-исследования персистенция вирусов герпетической группы выявлена у 99 (46,3%) пациентов, у остальных 115 (53,7%) пациентов вирусов выявлено не было. Далее для решения поставленных задач выбрана группа 115 пациентов с ЭЭ и отсутствием вирусов в СОП, выполнена 24-часовая рН-импедансометрия, в работе использовался амбулаторный рН-импеданс-рекордер Ohmega MMS (Нидерланды) и система для клинических исследований Solar GI MMS (Нидерланды). В результате чего сформирована группа больных (48 человек), имеющих смешанный характер рефлюктата: 19 женщин и 29 мужчин. Средний возраст больных составил $66,5 \pm 9$ лет.

Для оценки эффективности основного курса лечения и поддерживающей терапии, а также определения оптимальной дозировки препаратов УДХК у пациентов со смешанным характером рефлюктата они были разделены на две группы: 1-я группа – 24 пациента, принимали Дексилант в дозе 60 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи и препарат УДХК (Урдокса) в дозировке 15 мг/кг в течение 8 недель (56 дней). Группа 2 состояла из 24 пациентов, которые принимали Дексилант в дозе 60 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи и препарат УДХК (Урдокса) в дозировке 10 мг/кг в течение того же срока. Далее по истечении основного курса лечения и при полной эпителизации эрозий СОП пациенты переводились на поддерживающую терапию: 1-я группа получала Дексилант в дозировке 30 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи и Урдоксу в дозе 5 мг/кг/сут. Группа 2 принимала Дексилант в дозировке 30 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи и Урдоксу в дозе 2,5 мг/кг/сут. Длительность поддерживающего лечения составляла 8 недель (56 дней).

Эндоскопическая оценка проводилась на 28-й и 56-й день основного курса лечения и поддерживающей терапии с использованием классификации Савари – Миллера.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У всех 48 пациентов имелись эндоскопические признаки эрозивного эзофагита различной степени тяжести, что являлось одним из критериев включения в исследование. За основу оценки степени эрозивного

эзофагита взята классификация Савари – Миллера. Результаты эндоскопического исследования представлены в *таблице 1*.

В результате эндоскопического исследования наиболее распространенной является I степень эрозивного эзофагита, которая выявляется у 58,4% пациентов, II степень эрозивного эзофагита выявляется у 20,8% больных, III степень эрозивного эзофагита имела у 12,5% пациентов. Реже всего встречалась IV степень РЭ, которая определена у 8,3% пациентов (*рис.*).

Согласно результатам 24-рН-импедансометрии у пациентов доминировал слабокислый ($61,2 \pm 12,3$) и слабощелочной ($39,5 \pm 6,2$) рефлюктат, что можно расценить как смешанный характер рефлюктата (*табл. 1*).

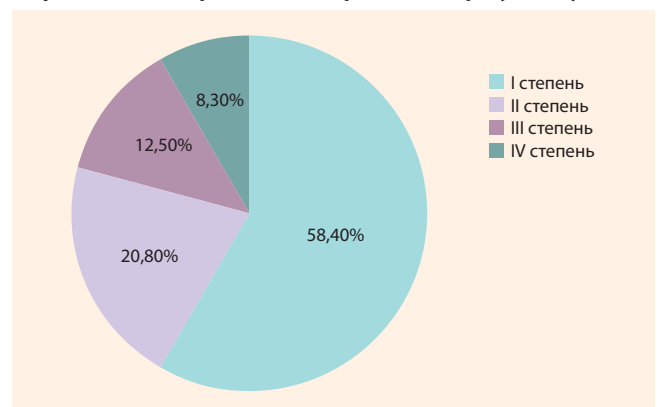
КУРС ОСНОВНОЙ ТЕРАПИИ

Оценка динамики клинической картины

Пациенты, имеющие смешанный характер рефлюктата для решения поставленных задач, были разбиты на 2 равные, сопоставимые по жалобам группы (*табл. 2*). В число наиболее распространенных жалоб входят изжога, отрыжка и регургитация. Наименее распространенными жалобами, предъявляемыми пациентами, были ощущение кислоты во рту, ощущение комка в горле и одинофагия. Ощущение горечи во рту в равном количестве 25% испытывали пациенты обеих групп.

К 28-му дню основного лечения в обеих подгруппах отмечено исчезновение жалоб на чувство кислоты во рту. Изжога выявлялась достоверно реже (10%) у пациентов 1-й группы по сравнению с началом лечения ($p < 0,05$). Остальные показатели снизились незначительно.

В ходе исследования на 56-й день приема препаратов количество пациентов, испытывающих изжогу в 1-й группе, сократилось до 12,5%, что достоверно меньше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Также в 1-й группе исчезли такие симптомы, как дисфагия, одинофагия и чувство комка в горле. Отрыжка и горький привкус во рту достоверно снизились в 1-й группе до 16,7 и 4,2% соответственно по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Снижение количества пациентов с симптомами ГЭРБ во 2-й группе

Рисунок. Структура эрозивных рефлюкс-эзофагитов с учетом классификации Савари – Миллера (n = 48)

на 56-й день терапии не было статистически достоверным ($p > 0,05$).

Завершая курс основной терапии, у пациентов обеих групп отсутствовали такие симптомы, как ощущение кислоты во рту, дисфагия, одинофагия, чувство кома в горле. В 1-й группе исчезли изжога и чувство горечи во рту, что статистически значимо по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$).

Динамика результатов эндоскопического исследования

Среди распределенных на 2 равные и сопоставимые группы (табл. 3) пациентов наиболее распространенной являлась I степень ЭЭ, которая выявлялась у 62,5% пациентов 1-й группы и у 54,2% пациентов 2-й группы. В равном количестве (20,8%) у обеих групп имела II степень ЭЭ. Наименее распространенными были III и IV степени ЭЭ, которые присутствовали у одинакового количества пациентов 1-й группы (8,3%) и у 16,7 и 8,3% пациентов 2-й

группы соответственно. Эндоскопическое исследование на 28-й день терапии показало положительную динамику в обеих группах. Количество пациентов, не имеющих признаков ЭЭ, составило 45,3% в 1-й группе и 37,5% во 2-й группе, различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с началом терапии. При этом достоверных различий между группами выявить не удалось ($p < 0,05$). В обеих группах снизилось количество пациентов с I и II степенями ЭЭ, при этом более тяжелые формы сохранялись в обеих подгруппах. В ходе дальнейшей терапии, на 56-й день, в 1 группе количество пациентов с 0 степенью РЭ составляло 87,5%, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в предыдущие визиты, и достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе 2 (62,5%). Дальнейшее наблюдение показало, что в 1-й группе к 84-му дню терапии у 100% наступила полная эпителизация эрозий СОП, тогда как в группе 2 число больных, вступивших в эндоскопическую ремиссию, составляло 83,3%, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в 1-й группе. Пациенты 2-й группы продолжили прием препаратов еще 28 дней. К 112-му дню у 100% пациентов 2-й группы не определялись эрозии СОП, что позволило перейти к поддерживающей терапии.

Таблица 2. Динамика клинической картины (n = 48)

Симптом	Исходно		28-й день		56-й день		84-й день	
	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24
Изжога	17 (70,8)	16 (66,7%)	10* (41,7%)	11 (45,8%)	3***,**** (12,5%)	10 (41,7%)	0**	5** (20,8%)
Отрыжка воздухом	15 (62,5%)	15 (62,5%)	11 (45,8%)	13 (54,2%)	4** (16,7%)	7 (29,2%)	3** (12,5%)	6** (25%)
Регургитация	11 (45,8%)	10 (41,7%)	9 (37,5%)	8 (33,3%)	5 (20,8%)	6 (25%)	3** (12,5%)	5 (20,8%)
Ощущение кислоты во рту	1 (4,2%)	1 (4,2%)	0	0	0	0	0	0
Дисфагия	5 (20,8%)	5 (20,8%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)	0**	1 (4,2%)	0**	0**
Одинофагия	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0	1 (4,2%)	0	0	0	0
Ком в горле	2 (8,3%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0	1 (4,2%)	0	0
Ощущение горечи во рту	6 (25%)	6 (25%)	5 (20,8%)	6 (25%)	1** (4,2%)	5 (20,8%)	0**	4 (16,7%)

* Достоверно при сравнении показателей в подгруппе до лечения и на 28-й день терапии ($p < 0,05$). ** Достоверно при сравнении 0 и 56-го дня терапии в подгруппе ($p < 0,05$). *** Достоверно при сравнении 28-го и 56-го дня терапии в подгруппе ($p < 0,05$). **** Достоверно при сравнении между подгруппами на 56-й день терапии ($p < 0,05$).

+ Достоверно при сравнении между подгруппами на 56-й день терапии ($p < 0,05$). ++ Достоверно при сравнении показателей в подгруппе 0 и 84-го дня терапии ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика результатов эндоскопического исследования

Степень ЭЭ	Исходно		28-й день		56-й день		84-й день	
	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24
0	0	0	11* (45,3%)	9* (37,5%)	22**,* (87,5%)	15 (62,5%)	24* (100%)	20* (83,3%)
I	15 (62,5%)	13 (54,2%)	9 (37,5%)	7 (29,2%)	1**,* (4,2%)	6 (25%)	0* (0%)	2* (8,3%)
II	5 (20,8%)	5 (20,8%)	1 (4,2%)	3 (12,5%)	0***	1 (4,2%)	0* (0%)	1 (4,2%)
III	2 (8,3%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	0	1 (4,2%)
IV	2 (8,3%)	2 (8,3%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)	0	1 (4,2%)	0	0

* Достоверно при сравнении показателей 0 и 28-го дня лечения ($p < 0,05$). ** Достоверно при сравнении показателей 28-го и 56-го дня лечения ($p < 0,05$). *** Достоверно при сравнении показателей 0 и 56-го дня лечения ($p < 0,05$), при сравнении между подгруппами на 56-й день лечения ($p < 0,05$). + Достоверно при сравнении показателей 0 и 84-го дня лечения. ++ Достоверно при сравнении между подгруппами на 84-й день лечения ($p < 0,05$). +++ Достоверно при сравнении 28-го и 84-го дня лечения ($p < 0,05$).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Динамика клинической картины

Изжога в начале поддерживающей терапии отсутствовала в 1-й группе ($p < 0,05$). В обеих группах такие симптомы, как ощущение кислоты во рту, дисфагия, одинофагия и чувство комка в горле, не рецидивировали на протяжении всей поддерживающей терапии. В группе 2 количество пациентов с ощущением горечи во рту с 16,2% снизилось до 12,5% к 28-му дню поддерживающей

Таблица 4. Динамика клинической картины

Симптом	Исходно		28-й день		56-й день	
	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24	n = 24
Изжога	0*	5 (20,8%)	0**	4 (16,7%)	0	2 (8,3%)
Отрыжка воздухом	3 (12,5%)	6 (25%)	3 (12,5%)	6 (25%)	3 (12,5%)	6 (25%)
Регургитация	3 (12,5%)	5 (20,8%)	3 (12,5%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)	4 (16,7%)
Ощущение кислоты во рту	0	0	0	0	0	0
Дисфагия	0	0	0	0	0	0
Одинофагия	0	0	0	0	0	0
Ком в горле	0	0	0	0	0	0
Ощущение горечи во рту	0*	4 (16,7%)	0	3 (12,5%)	0	3 (12,5%)

шей терапии и оставалось таким вплоть до конца приема препаратов, в то время как в группе 1 эта жалоба отсутствовала. Регургитация и отрыжка не имели динамики (табл. 4).

24-часовая рН-импедансометрия играет важную роль в диагностике ГЭРБ, позволяя выявить пациентов с забросом в пищевод дуоденального содержимого, что, в свою очередь, ведет к патогенетически верно назначенной терапии

Динамика результатов эндоскопического исследования

Курс основной терапии привел к полной эпителизации эрозий СОП. При этом анализ динамики эндоскопической картины не выявил статистически значимых различий в обеих группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

24-часовая рН-импедансометрия играет важную роль в диагностике ГЭРБ, позволяя выявить пациентов с забросом в пищевод дуоденального содержимого, что, в свою очередь, ведет к патогенетически верно назначенной терапии. Комбинирование ИПП и препаратов УДХК является обоснованным, так как помимо желудочного слабнокислого рефлюкса имеет место рефлюкс желчи. Для основной терапии у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ комбинация препаратов декслансопрозола 60 мг и УДХК 15 мг/кг/сут является предпочтительной, так как за меньший срок купирует основные симптомы заболевания и приводит к эпителизации дефектов СОП у 87,5% пациентов к 56-му дню лечения и у 100% пациентов к 84-му дню терапии. Поддерживающая терапия декслантопрозолом в дозировке 30 мг/сут и УДХК в дозировке 5 мг/кг/сут в течение 56 дней продолжает эффект, достигнутый при основной терапии, и не приводит к рецидивам жалоб и эрозий пищевода.

ВЫВОДЫ

1. У больных, страдающих эрозивной формой ГЭРБ, установлено, что I степень ЭЭ выявляется у 58,4% пациентов, II степень ЭЭ – у 20,8%, III степень ЭЭ – у 12,5%, IV степень – у 8,3% пациентов.
2. Основным клиническим симптомом эрозивного РЭ, формируемым смешанным рефлюктом, является изжога (69%).
3. Персистенция вирусов герпетической группы в слизистой оболочке пищевода выявлена у 43,6% больных эрозивной формой ГЭРБ.
4. Используемая комбинация препаратов УДХК (Урдокса) в дозировке 15 мг/кг/сут и ИПП (Дексилант) в дозировке 60 мг/сут эффективна в 100% случаев. Сроки лечения составляют 84 дня.
5. Эффективной дозой УДХК в поддерживающей терапии является 5 мг/кг/сут в комбинации с ИПП (Дексилант) в дозировке 30 мг/сут. Длительность поддерживающей терапии составляет не менее 3 месяцев.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной болезни в повседневной практике врача. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2003, 6: 18-26.
2. Мишушкин О.Н., Масловский Л.В. Омепразол в терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет. Гастроэнтерология*, 2015, 13: 7-12; Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., Теплухина О.Ю. Поддерживающая терапия ГЭРБ: решенные, нерешенные, спорные вопросы. *Эффективная фармакотерапия*, 2011, 7: 23-28.
3. Масловский Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике гастроэнтеролога и врача общей практики. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2007, 2: 7-12.
4. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новые возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни путем повышения приверженности пациентов к лечению. *РЖГТК*, 2015, 2: 4-9.
5. Metz DC, Vakily M, Dixit T, Mulford D. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics. Wiley-Blackwell*, 2009 May, 29(9): 928-37.
6. Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулешова А.Г., Назаров Н.С. Некоторые подходы к лечению больных с рефлюкс-эзофагитом, перенесших резекцию желудка. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2014, 4: 18-24.
7. Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулешова А.Г., Назаров Н.С. Патогенез, диагностика и лечение рефлюкс-эзофагита у больных с оперированным желудком. *Медицинский совет*, 2015, 13: 14-19.
8. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, Pilmer BL, Lee M, Atkinson SN, et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics. Wiley-Blackwell*, 2009 Apr, 29(7): 731-41.
9. Шулешова А.Г., Данилов Д.В., Бондарева К.А. Эпидемиологические аспекты эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Доказательная гастроэнтерология*, 2016, 5(3): 18-22.
10. Шулешова А.Г., Данилов Д.В. Особенности диагностики эрозивного рефлюкс-эзофагита с использованием новых методов исследования. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2015, 1-2: СМ32.