

УДК 616.33 008.17 036.87 084 085

В.В. ЧЕРНЯВСКИЙ

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца.  
Киев, УкраинаКЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ <sup>13</sup>С-ОКТАНОВОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО ТЕСТА ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

*В статье приведен анализ современных подходов к поддерживающему лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Представлены данные собственного исследования в отношении применения <sup>13</sup>С-октанового дыхательного теста (<sup>13</sup>С-ОДТ) для определения моторной функции желудка и итоприда гидрохлорида для коррекции замедленного опорожнения желудка у пациентов с ГЭРБ. Показано, что <sup>13</sup>С-ОДТ является надежным инструментом для определения скорости желудочной эвакуации и полезен у пациентов с ГЭРБ. Замедленное желудочное опорожнение встречается у большинства пациентов с эрозивной ГЭРБ. Вероятность раннего рецидива симптомов зависит от нарушений моторики желудка. Необходим поиск индивидуальной причины замедления желудочной эвакуации. Дополнительное лечение прокинетиками применимо у части пациентов.*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, <sup>13</sup>С-октановый дыхательный тест, лечение, итоприд.

В настоящее время проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) не сходит с передовых страниц отечественных и зарубежных медицинских изданий. Среди причин этого наиболее следует отметить две, на наш взгляд, наиболее важные. Во-первых, в клинической практике, несмотря на применение современных стратегий лечения с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП), все чаще встречаются резистентные к лечению пациенты, а во вторых, исходя из последних данных, пока не видно реальной возможности вылечить раз и навсегда это заболевание. Так, течение ГЭРБ обычно сопровождается развитием рецидивов сразу после прекращения медикаментозной терапии, при этом почти у 80% пациентов при рецидиве через 6–12 мес отмечается эзофагит [2]. Поэтому большинству пациентов с данным заболеванием необходимо проведение длительной лекарственной терапии. Результаты систематического обзора [2] исследований с изучением эффективности медикаментозной терапии в предотвращении развития рецидивов эзофагита свидетельствуют о хороших результатах терапии ИПП. В указанном обзоре выявили 10 рандомизированных исследований, удовлетворяющих критериям включения в анализ, с участием 1538 пациентов с эзофагитом, в которых сравнивали эффективность терапии ИПП и блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина в течение 24–52 нед. Общее количество рецидивов составило 22% в группе пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с 58% в группе больных, принимавших H<sub>2</sub>-блокаторы. Сходные результаты были получены при выборе в качестве конечной точки рецидива типичных для рефлюкса симптомов, а не рецидива эзофагита. В указанном обзоре [2] также выявили 6 испытаний с участием 1156 пациентов, в которых сравнивали терапию ИПП в половинной дозе (по отношению к стандартной) с лечением H<sub>2</sub>-блокаторами. В общей сложности, у 40% пациентов в группе лечения ИПП отмечался рецидив эзофагита через 24–52 нед по сравнению с 66% - в группе терапии H<sub>2</sub>-блокаторами. Таким образом, низкодозовая терапия ИПП эффективнее терапии H<sub>2</sub>-блокаторами, но не настолько эффективна, как терапия ИПП в стандартной дозе. В этих испытаниях участвовали пациенты с эзофагитом, а данных по длительному лечению ИПП при эндоскопически негативной рефлюксной болезни недостаточно [2]. Однако, в клинической практике назначение ИПП на постоянный прием, да еще в стандартной дозе, не всегда воспринимается как врачами, так и пациентами, поэтому более распространенным вариантом поддерживающего лечения является прием ИПП «по требованию». Современные данные в отношении прерывистой терапии или лечения «по требованию» следующие. В систематическом обзоре [10] изучали эффективность терапии прерывистыми курсами (например, по 2–4 нед) или «по требованию» (когда пациент принимает лекарственный препарат столько дней, сколько находит нужным) для устранения симптомов ГЭРБ. Данные невозможно

было объединить из-за вариабельности конечной точки в различных испытаниях. В вышеуказанном систематическом обзоре выявлено 5 исследований, в которых изучали терапию «по требованию» с применением H<sub>2</sub>-блокаторов, и во всех испытаниях была продемонстрирована более высокая эффективность такого лечения по сравнению с плацебо. Также оценивались результаты 5 испытаний терапии «по требованию» с применением ИПП, в которых установлено, что пациенты принимали лекарственный препарат в течение 33–50% времени, при этом 70–93% из них желали продолжить лечение. Во всех этих исследованиях также была продемонстрирована значительно более высокая эффективность ИПП по сравнению с плацебо. В одном последующем исследовании высказано предположение о том, что результатами лечения несколько больше были удовлетворены пациенты с ГЭРБ, принимавшие ИПП непрерывно, чем те, кто принимал препараты по требованию, однако это различие было небольшим [5]. Отсутствуют исследования по сравнению ИПП с H<sub>2</sub>-блокаторами при такой терапии, и во всех плацебо-контролируемых исследованиях изучали пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. В одном испытании сравнивали непрерывное лечение ИПП и терапию ими «по требованию» у пациентов с эзофагитом стадий A–D по Лос-Анджелесской классификации. В нем установлено, что частота рецидивов эзофагита выше в группе пациентов, которые принимали препарат по требованию, хотя степень удовлетворения результатами лечения в обеих группах была сходной [9]. Таким образом, длительное ведение больных ГЭРБ зависит от ее манифестации. Обзор 17 исследований показал, что применение ИПП «по требованию» эффективно при НЭРБ и неисследованной ГЭРБ, но не при эрозивных эзофагитах. В связи с этим, Американская гастроэнтерологическая Ассоциация рекомендует противорецидивную терапию ИПП «по требованию» у пациентов с ГЭРБ без эзофагита, в то время как для пациентов с зажившими эрозивными эзофагитами такая терапия не рекомендована, поскольку, исходя из научных данных, таким образом мы «обрекаем» пациента на рецидив эзофагита [3]. Связано это во многом с тем, что пациенты все-таки склонны какое-то время «потерпеть» и попытаться обойтись без препарата, прежде чем его принять, а этого времени может быть достаточно для повреждения слизистой пищевода. С другой стороны, вышеописанные доказательства позволяют сказать, что продолжительная терапия ИПП рекомендована, чтобы поддерживать вылеченную слизистую, и что непродолжительная терапия вероятно может привести к возвращению изжоги. Однако, нет достоверных данных, чтобы предположить, что продолжительная антисекреторная терапия изменяет природное течение рефлюксной болезни. Так же нет данных относительно опасности перемежающихся эрозий или остаточных симптомов. Следовательно, главным определяемым риском, связанным со снижением дозы или отменой терапии

ИПП, является повышение степени выраженности симптомов. Из этого следует, что решение касательно необходимости (и дозирования) поддерживающей терапии в большей мере принимается, исходя из влияния остаточных симптомов на качество жизни пациента, чем из критериев контроля болезни. Практически это означает, что большинство пациентов, начиная лечение ИПП, будут получать эту терапию постоянно, но иногда – периодически.

Другой проблемой лечения ИПП является избыточное их употребление и рикошетная гиперсекреция. Поскольку употребление ИПП постоянно возрастает вследствие снижения цены, повышения доступности (такова тенденция во всем мире и, мы надеемся, до Украины она также дойдет), малого числа побочных эффектов, ограниченности альтернативного лечения и их включения в большинство национальных и международных консенсусов и клинических рекомендаций, все вопросы, касающиеся избыточного или необоснованного применения ИПП и потенциальной зависимости от них, в настоящее время являются предметом горячих дискуссий. Существуют эпидемиологические данные, подтверждающие избыточное употребление ИПП. Согласно большому популяционному исследованию из Нидерландов, примерно 25% пациентов без показаний для поддерживающей терапии ИПП принимают их в течение более чем 6 месяцев. Некоторые критически настроенные авторы заявляют, что необоснованное применение ИПП может вызывать расстройство, которые сами ИПП призваны лечить [4]. Они подчеркивают, что пациенты, у которых исчезли предшествующие кислотозависимые симптомы, тем не менее, продолжают принимать ИПП, несмотря на отсутствие показаний для продолжения такой терапии. Необоснованный первичный прием ИПП индуцирует возврат кислотозависимых симптомов, заставляя пациентов, у которых ранее показаний для применения ИПП не было, продолжать их прием для лечения вновь появляющихся симптомов, что приводит к зависимости от ИПП.

Рикошетная гиперсекреция определяется как повышение желудочной секреции выше уровня, который был до назначения антисекреторной терапии. Это как раз и может быть тем состоянием, о котором идет речь [6]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, опубликованное в июле 2009 года, ставило своей целью показать, приводит ли отмена ИПП после длительного их применения к рикошетной гиперсекреции, вызывая, таким образом, ИПП-зависимость. Здоровые лица были рандомизированы для приема плацебо в течение 12 недель (n = 59) или эзомепразола 40 мг/день в течение 8 недель и последующего приема плацебо в течение 4 недель (n = 59). Пациентов еженедельно оценивали по рейтинговой шкале гастроинтестинальных симптомов. Количество баллов > 2 в любых вопросах, касающихся изжоги, кислой регургитации или диспепсии рассматривалось как клинически значимый кислотозависимый симптом. Оказалось, что количество баллов по упомянутой шкале через 12 недель в группе пациентов, получавших эзомепразол (1,3±1,2), было значительно выше, чем в группе пациентов, получавших плацебо (1,0±0,3) (P = 0,001). Более того, 26 (44%) пациентов, получавших ИПП сообщили по крайней мере об 1 клинически значимом кислотозависимом симптоме в течение последних 3 недель исследования, по сравнению с 9 (15%) из тех, кто получал плацебо (P < 0,001). Эти результаты позволили авторам заключить, что рикошетная гиперсекреция вызывает клинически значимые кислотозависимые симптомы у прежде здоровых лиц и предположить, что именно рикошетная гиперсекреция может приводить к ИПП-зависимости [6].

Поэтому, глобальное решение проблемы лечения ГЭРБ пока еще, на наш взгляд, остается в будущем. Не бесосновательно практические врачи, рассуждая, что если непосредственной причиной рефлюкса является дисфункция нижнего пищеводного сфинктера (НПС), то воздействие на его тонус с помощью прокинетики и должно быть основной мишенью для лечения, назначают препараты этой группы при ГЭРБ. Но что из этого выходит? Рекомендации АГА, 2009 года четко определяют: метоклопрамид в качестве монотерапии или дополнительной

терапии у пациентов с пищеводными синдромами ГЭРБ или с подозрением на экстрапищеводные синдромы неэффективен. На сегодняшний день, уровень доказательств эффективности прокинетики при ГЭРБ – D, то есть, доказана их неэффективность [3]. И, тем не менее, коррекция моторики эзофагогастроуденальной зоны при ГЭРБ могла бы существенно решить проблему. Свидетельство тому – эффективность ингибитора спонтанных релаксаций НПС – баклофена.

Еще одним основанием для назначения прокинетики при ГЭРБ является тот факт, что замедленная эвакуация из желудка является одной из причин желудочно-пищеводного рефлюкса [1]. Поэтому, нами была поставлена **цель: изучить частоту рецидивов изжоги после основного курса лечения эрозивной ГЭРБ у пациентов, получавших прокинетику для коррекции моторно-эвакуаторной функции желудка (МЭФ) после заживления рефлюкс-эзофагита.**

**Материалы и методы.** Нами было обследовано 84 пациента (54 мужчины, 30 женщин) с эрозивной ГЭРБ без признаков грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Пациенты были обследованы с помощью видеоэзофагогастроуденоскопии (ВЭГДС), OLYMPUS EVIS-140, OLYMPUS EVIS-160, до лечения и через 8 недель лечения. Всем пациентам было назначено лечение: рабепразол 20 мг 1 раз в день за 30-60 минут до завтрака – 8 недель. После окончания курса лечения пациентам была исследована МЭФ желудка с помощью <sup>13</sup>C-октаноевого дыхательного теста [7]. Методика проведения теста, стандартизированная ранее, заключалась в следующем. В качестве тестового завтрака для проведения теста использовалось 2 бутерброда с маслом и яичница, в желток которой добавлялось 100 мг <sup>13</sup>C-октаноевой кислоты. Субстрат, всосавшись в тонкой кишке, метаболизируется в печени, в результате чего в выдыхаемом воздухе нарастает концентрация <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>, пропорционально скорости эвакуации субстрата из желудка. Сбор альвеолярного воздуха производится в пластиковые мешочки. Первые 2 часа – каждые 15 минут, следующие 2 часа – каждые 30 минут. Анализ воздуха производился на инфракрасном анализаторе IRIS (Wagner-Analysen-Technik, Германия). В результате анализа строилась кривая концентрации <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> и вычислялся период полувыведения твердой пищи из желудка. Пациенты с замедленной моторно-эвакуаторной функцией (МЭФ) методом простой слепой рандомизации были разделены на 2 группы, пациенты первой группы в течение 2-х недель получали итотрида гидрохлорид 50 мг 3 р/д за 15 минут до еды, пациенты второй группы – информированный нелеченный контроль. Пациенты были осмотрены непосредственно после окончания лечения и через 1 месяц на предмет рецидива симптомов ГЭРБ.

**Результаты и их обсуждение.** По данным ВЭГДС эзофагит степени А имели 64 пациента, степени В – 20 пациентов. Заживление рефлюкс-эзофагита через 8 недель произошло у 80 пациентов (95,2%±2,3%). С помощью <sup>13</sup>C-октаноевого дыхательного теста до было установлено, что замедление моторно-эвакуаторной функции желудка наблюдалось у 44 пациентов (55,0%±5,9%). В первой группе через 2 недели лечения итотрида гидрохлоридом рецидивов изжоги не наблюдалось, в то время как во второй группе среди нелеченных пациентов за 2-недельный период изжогу отметили 6 пациентов (27,3±9,4%). Через 1 месяц после окончания периода лечения в первой группе изжога рецидивировала у 1 пациента (9,1%±6,6%), во второй – у 8 человек (72,7%±9,4%). В группе пациентов, лечение которых было ограничено курсом ИПП (36 человек), в течение 1-го месяца изжога рецидивировала у 10 пациентов (27,8%±8,6%). Таким образом, результаты этого пилотного исследования позволяют нам предположить, что замедленная МЭФ у пациентов с ГЭРБ является одной из причин ранних рецидивов симптоматики, а коррекция моторики с помощью итотрида гидрохлорида позволяет предупредить раннее рецидивирование ГЭРБ. Проведенное исследование дает нам также основания полагать, что части пациентов лечение прокинетики может быть рекомендовано, наряду с модификацией образа жизни, на начальном этапе лечения в качестве патогенетического средства

параллельно с курсом ИПП. На наш взгляд исследования в этом направлении следовало бы также продолжить с позиции обследования большего числа пациентов, которое позволило бы разделить нарушение МЭФ по степеням с целью более эффективного и дифференцированного подбора дозы прокинетика, а также оценки числа рецидивов рефлюкс-эзофагита и симптомов ГЭРБ на протяжении более длительного периода наблюдений.

Таким образом, вопрос каждого практического гастроэнтеролога, состоящий в том, чтобы вылечить ГЭРБ, по возможности не назначая лекарств на постоянный прием, ограничившись курсом лечения и модификацией образа жизни пациента, может получить ответ в препаратах для коррекции моторики. Однако, ключевым моментом остается именно правильное выполнение современных рекомендаций по лечению ГЭРБ с помощью ИПП и модификация образа жизни, в том ключе, что большинство известных причин ГЭРБ происходят

именно из образа жизни, массы тела, режима питания, труда и отдыха, физической активности.

#### Выводы:

1. При ГЭРБ преобладает замедление скорости эвакуации ( $79,7\% \pm 4,4\%$ ), которое является достоверным предиктором раннего рецидива ГЭРБ (OR 4,9 (2,4-7,0)).

2. 2-х недельный курс лечения итоприда гидрохлоридом в дозе 150 мг в сутки после основного курса лечения позволяет предупредить ранние рецидивы симптомов ГЭРБ у пациентов с замедленной МЭФ желудка. При ГЭРБ применение прокинетиков уменьшает количество ранних рецидивов с  $27,8\% \pm 5,1\%$  до  $9,1\% \pm 4,2\%$  ( $p=0,0114$ ).

3. Объективизация МЭФ желудка с помощью  $^{13}\text{C}$ -октаноэвого дыхательного теста и последующий дифференцированный подход к ее коррекции являются перспективным методом профилактики рецидивов ГЭРБ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь //– К.: СП ЗАО «Интерфарма-Киев», 2000. – 175 с.
- 2 Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // Cochrane Database Syst Rev, 2004. – 4. - CD003245.
- 3 Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*, 2008. -135. – P.1383-1391.
- 4 McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat // *Gastroenterology*, 2009. -137. – P. 20-22.
- 5 Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C, Savarino V, The Italian ONE investigators study group. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. – 22. – P. 349-356.
- 6 Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy // *Gastroenterology*, 2009. – 137. – P. 80-87.
- 7 Schadewaldt PB, Schommartz B., Wienrich G, et al. Application of isotope-selective nondispersive infrared spectrometry (IRIS) for evaluation of  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid gastric-emptying breath tests: comparison with isotope ratio-mass spectrometry (IRMS) // *Clin Chem*, 1997. – 43. – P.518-522.
- 8 Shenoy KT, Veenasree, Leena KB. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia. // *J Indian Med Assoc*, 2003. -101(6). – P.387-388.
- 9 Sjostedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis // *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. - 22. – P. 183-191.
- 10 Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients // *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. - 21. – P. 1299-1312.

V.V. CHERNYAVSKIY

National Medical University named of A.A.Bogomolets, Kyiv, Ukraine

#### CLINICAL APPLICATION OF $^{13}\text{C}$ -OCTANOATE BREATH TEST IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

**Resume:** The review of current approaches for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease are shown in the article. Data on itopride use for impaired gastric emptying treatment in GERD patients are presented.  $^{13}\text{C}$ -ODT is good tool for gastric emptying time measure, and it is beneficial for GERD patients. DGE is highly prevalent among erosive GERD patients. The probability of early symptomatic relapses is dependent on impaired gastric emptying speed. Search for individual reason of DGE is needed. Additional prokinetic treatment is useful in part of GERD patients.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, diagnosis,  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid breath test, treatment, itopride.