

Дифференцированный подход к выбору ИПП у пациента с ГЭРБ в практике врача амбулаторного звена на клиническом примере

И.Г. Пахомова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Г.Ю. Кнорринг², e-mail: knorring@mail.ru

Т.Н. Кочегура¹, ORCID: 0000-0002-4869-4051, e-mail: t_kochegur@mail.ru

Е.Ю. Павлова³, e-mail: epavlova.doc@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – широко распространенное заболевание. Несмотря на тот факт, что разработаны различные подходы к терапии и профилактике рецидивов данного заболевания, число пациентов с ГЭРБ, в т.ч. и рефрактерной формой ГЭРБ, лишь увеличивается. На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза данного заболевания, которые определяют те или иные подходы к лечению различных вариантов ГЭРБ. Эффективная медикаментозная терапия ГЭРБ включает назначение ингибиторов протонной помпы. Вместе с тем врачи нередко сталкиваются с проблемой неэффективности применения ИПП у пациентов с ГЭРБ или с т.н. рефрактерной формой ГЭРБ. Причины неэффективности терапии ИПП могут быть связаны не только с патогенетическими особенностями ГЭРБ и терапией, но и с самим пациентом. Установить причину неэффективности терапии ИПП при соблюдении пациентом всех назначений позволяет суточный рН-мониторинг. При неэффективном кислотоподавлении в желудке необходимо увеличить дозу ИПП или заменить его. Важно назначать как эффективные, так и безопасные средства коррекции симптомов ГЭРБ, а также учитывать возможность длительного поддержания ремиссии при их применении. Данным требованиям отвечают ИПП, созданные в варианте энантиомеров, обладающие улучшенным фармакокинетическим профилем. Примером данного дифференцированного подхода является появившийся относительно недавно на российском фармацевтическом рынке правовращающий моноизомер лансопризола препарат декслансопризол с технологией двойного высвобождения и возможностью длительно поддерживать антисекреторный эффект. Применение данного препарата представлено в клиническом случае.

Ключевые слова: ГЭРБ, рефрактерность, рН-импедансометрия, ингибиторы протонной помпы, декслансопризол

Для цитирования: Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю., Кочегура Т.Н., Павлова Е.Ю. Дифференцированный подход к выбору ИПП у пациента с ГЭРБ в практике врача амбулаторного звена на клиническом примере. *Медицинский совет.* 2020;(21):118–125. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-118-125.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differentiated approach to the choice of PPI in a patient with GERD in the practice of an outpatient (with a clinical case)

Inna G. Pakhomova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

German Yu. Knorring², e-mail: knorring@mail.ru

Tatiana N. Kochegura¹, ORCID: 0000-0002-4869-4051, e-mail: t_kochegur@mail.ru

Elena Yu. Pavlova³, e-mail: epavlova.doc@mail.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a widespread disease. Despite the fact that different approaches to the treatment and prevention of recurrence of this disease have been developed, the number of patients with GERD, including refractory form of GERD, is only increasing. To date, well studied and described the possible links of the pathogenesis of this disease, which predetermine certain approaches to the treatment of various variants of GERD. Effective drug therapy of GERD includes the appointment of proton pump inhibitors (PPI). However, doctors are often faced with the problem of ineffective use of PPI in patients with GERD or with the so-called refractory form of GERD. The reasons for the ineffectiveness of therapy of PPI can be associated not only with the pathogenetic features of GERD and therapy, but also with the patient himself. Daily pH monitoring allows to determine the

cause of the ineffectiveness of the treatment of PPI if the patient complies with all prescriptions. With ineffective acid suppression in the stomach, it is necessary to increase the dose of PPI or replace it. It is important to prescribe both effective and safe means of correcting the symptoms of GERD, and also take into account the possibility of long-term maintenance of remission when using them. These requirements are met by PPI, created in the form of enantiomers, having an improved pharmacokinetic profile. An example of this differentiated approach is dexlansoprazole, a law-converting monoisomer of lansoprazole with double release technology and the ability to maintain the antisecretory effect for a long time, which appeared relatively recently on the Russian pharmaceutical market. The use of this drug is presented in a clinical case.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, refractory, impedance-pH monitoring, Proton-pump inhibitors (PPIs), dexlansoprazole

For citation: Pakhomova I.G., Knorrin G.Yu., Kochegura T.N., Pavlova E.Yu. Differentiated approach to the choice of PPI in a patient with GERD in the practice of an outpatient (with a clinical case). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):118–125. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-118-125.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которые определяют те или иные подходы к лечению различных ее вариантов, а также к профилактике рецидивов ГЭРБ. Вместе с тем, как показывает клиническая практика, число пациентов, страдающих ГЭРБ, увеличивается, в т. ч. и с рефрактерной к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) формой. Распространенность ГЭРБ на сегодня составляет 8–33% по всему миру [1]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,6 до 23,6% [2]. При этом истинный показатель, вероятно, превышает статистические данные по причине высокой вариабельности симптоматики, самолечения пациентов и низкой обращаемости их за медицинской помощью. Следовательно, актуальным становится вопрос адекватной диагностики и дифференцированной терапии ГЭРБ. Целью данной публикации является представить данные обзора литературы по диагностике ГЭРБ, в первую очередь по основным параметрам рН-импедансометрии, а также дифференцированному подходу в терапии ИПП при рефрактерной ГЭРБ на клиническом примере.

ДИАГНОСТИКА ГЭРБ

Диагностика ГЭРБ включает в себя клиническую оценку предъявляемых жалоб и анамнеза заболевания, а также данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), результата теста с ИПП, функциональных методов исследования – рН-импедансометрии и при необходимости манометрии пищевода высокого разрешения. При этом если ЭГДС является достаточно доступным методом диагностики, то рН-импедансометрия на сегодняшний день выполняется пока только в специализированных клиниках. Между тем данный метод диагностики является «золотым стандартом» выявления всех типов рефлюксов (жидких, газовых, смешанных) [3]. В этой связи для врача амбулаторного звена необходимо уметь оценивать наиболее важные диагностические показатели или параметры при проведении суточной рН-импедансометрии для дифференциальной диагностики ГЭРБ и других заболеваний, сопровождающихся изжогой, и ответ на терапию ИПП.

Одним из основных показателей рН-импедансометрии является *время экспозиции кислоты (%)* – процент времени за сутки, в течение которого рН в пищеводе составляет < 4 . Данный параметр считается достоверно нормальным при значении $< 4\%$ и достоверно патологическим при значении $> 6\%$. Если значение находится в диапазоне 4–6%, данные неубедительны [4]. Важно подчеркнуть, что время экспозиции кислоты – один из маркеров ответа на лекарственную и хирургическую антирефлюксную терапию. Так, показатель $> 6\%$ будет свидетельствовать о диагнозе ГЭРБ и обуславливать лучший ответ на лечение [5]. Если у пациента с изжогой и нормальной ЭГДС время экспозиции кислоты будет находиться в пределах нормальных значений, следует проводить дифференциальную диагностику между гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой на основании дополнительных параметров.

Другим показателем рН-импедансометрии является *количество рефлюксов за сутки*. Достоверно повышенным является суточное количество рефлюксов > 80 , а в том случае, если их < 40 за сутки, это расценивается как физиологическое количество [5].

Важными параметрами рН-импедансометрии являются *индекс симптома (SI, symptom index)* и *вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (SAP, symptom association probability)*, которые позволяют оценить наличие связи эпизодов изжоги с эпизодами рефлюксов. SI – это процент симптомов одного типа, связанных с рефлюксами, по отношению к общему числу симптомов этого типа, зафиксированных во время исследования. SI считается положительным, если его значение составляет не $< 50\%$. SAP – это характеристика, которая устанавливает вероятность взаимосвязи симптомов и рефлюксов. Если $SAP \geq 95\%$, связь между рефлюксами и симптомами положительная [6]. Оба показателя являются предикторами эффективности антирефлюксного лечения, как лекарственного, так и хирургического.

Относительно новыми, но также важными параметрами рН-импедансометрии являются *индекс послерефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (PSPW index – postrefl ux swallow-induced peristaltic wave index)* и *средний ночной базальный импеданс (MNBI – mean nocturnal baseline impedance)*, которые имеют значение в первую очередь в дифференциации пациентов с

эндоскопически негативной изжогой [7]. Расчет MNBI основан исключительно на данных, измеряемых рН-импедансметром автоматически. MNBI имеет преимущество перед индексом симптома SI и вероятностью ассоциации симптома SAP, т. к. не зависит от ошибок, которые могут допускать пациенты при фиксации возникающих симптомов [8]. Использование базового уровня ночного импеданса MNBI при рН-импедансометрии пищевода повышает точность диагностики заболеваний, сопровождающихся изжогой (табл.).

● **Таблица.** Медианы базового уровня импеданса в пищеводе при различных патологиях, сопровождающихся изжогой [8]

● **Table.** Median baseline impedance levels in the oesophagus in different pathologies accompanied by heartburn [8]

Заболевания, сопровождающиеся изжогой	Значение MNBI (Ом)
Функциональная изжога	3 488
Норма	≥2 292
Гиперсенситивный пищевод	2 274
Неэрозивная рефлюксная болезнь	1 789
Вылеченная эрозивная рефлюксная болезнь	1 741
Эрозивная рефлюксная болезнь	1 129
Рефрактерная рефлюксная болезнь	1 145

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЭРБ

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений. Подходами, которые обуславливают (практически наполовину) успех терапии ГЭРБ, являются [9]: изменение образа жизни и пищевых привычек (обязательная предпосылка эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ); сон с приподнятым головным концом кровати (не менее чем на 15 см); снижение массы тела при необходимости; отказ от курения, приема спиртных напитков; частое дробное питание; не ложиться после еды в течение первого часа, не есть на ночь (последний прием пищи за 2–3 ч до сна); диетические рекомендации; подбор альтернативных лекарственных препаратов, не влияющих на слизистую пищевода и НПС (если возможно).

Основным направлением лечения во всех случаях ГЭРБ постулируется назначение адекватных доз ИПП, а также длительность их применения в зависимости от формы рефлюксной болезни. Многочисленные рекомендации и обзоры, вплоть до настоящего времени, свидетельствуют о несомненных с точки зрения доказательной медицины успехах антисекреторной терапии пациентов с ГЭРБ в отношении как кратко-, так и долгосрочных перспектив [10, 11]. Международные рекомендации дают возможность начинать терапию ИПП, основываясь на наличии типичных для ГЭРБ жалоб [12], что тем не менее не позволяет достоверно дифференциро-

вать ГЭРБ и другие заболевания, сопровождающиеся изжогой, но оценить эффективность ИПП можно. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (90–99%).

При лечении ГЭРБ (в первую очередь эндоскопически позитивной формы) использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, в удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 (реже – 12) нед. [10, 13]. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию более чем у 80% пациентов в течение 1 года независимо от исходной тяжести эзофагита [14].

Важно отметить, что, если к 7-му дню терапии нет должного эффекта (купирование изжоги, регургитации), необходимо провести дополнительное исследование причин неэффективности терапии, среди них могут быть недостаточная суточная доза ИПП либо низкий уровень комплаентности больного. В этой связи пациенту необходимо разъяснить правила лечения и сообщить о возможном развитии осложнений заболевания. Если же пациент соблюдает режим и выполняет назначения, но эффект недостаточен, установить причину неэффективности терапии позволяет суточный импеданс – рН-мониторинг [15].

В настоящее время в гастроэнтерологической и терапевтической практике используются ИПП с несколько различающимися химической структурой и механизмом действия. Применяются омепразол (исторически первый «эталонный» ИПП), лансопразол, пантопразол, рабепразол, а также эзомепразол.

Ввиду широкого представительства препаратов данной группы на фармацевтическом рынке, врач зачастую стоит перед выбором назначения того или иного ИПП, и в большинстве случаев выбор обуславливают аспекты клинической эффективности, безопасности и рентабельности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве примера дифференцированного подхода к выбору ИПП у пациентов с ГЭРБ приводится следующий клинический случай.

Пациентка Л., 26 лет, обратилась с жалобами на периодическую изжогу, возникающую в течение дня без четкой связи с приемом пищи или изменением положения тела, иногда – отрыжка с солоновато-кислым привкусом.

Аппетит сохранен. Стул ежедневно, оформленный, без патологических примесей.

Прибавила в весе за последние 3 мес. 6 кг.

Со стороны других органов и систем активно жалоб не предъявляла.

Из анамнеза заболевания: в течение последнего года стала отмечать частое появление изжоги после приема некоторых продуктов и/или напитков (чипсы, гамбургер, сладкие газированные напитки, маринады, спиртное), иногда связывала появление изжоги с выкуренной сига-

ретой. Не обследовалась, за медпомощью не обращалась. При выраженной изжоге принимала Ренни – с незначительным эффектом. Когда изжога стала беспокоить ежедневно, обратилась к гастроэнтерологу по месту жительства. Пациентка была обследована. Общеклинические анализы – без значимых отклонений.

Протокол видеоэзофагогастродуоденоскопии

Пищевод свободно проходим, слизистая его в нижней трети отечная, гиперемирована, две линейные эрозии протяженностью до 0,5 см, под фибрином. Кардия округлой формы, смыкается не полностью. Зубчатая линия на уровне ножек диафрагмы. В желудке небольшое количество слизи и желчи. Слизистая желудка умеренно гиперемирована, отечна во всех отделах. Складки рельефны, хорошо расправляются при инсуффляции воздухом. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Угол желудка сформирован правильно. Привратник округлой формы, проходим, в тонусе. Луковица ДПК не деформирована. Слизистая ДПК не изменена. В просвете ДПК следы желчи. БДС в просвет не выбухает.

Заключение. Недостаточность кардии. Эрозивный рефлюкс-эзофагит кардии А (LA). Эритематозная гастропатия. Дуодено-гастральный рефлюкс 2-й ст.

По данным УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря, фиксированная, билиарный сладж.

Был установлен диагноз «ГЭРБ, эрозивный рефлюкс-эзофагит ст. А (по LA). Недостаточность кардии. Эритематозная гастропатия. Дисфункция желчного пузыря за счет фиксированной деформации. Дуодено-гастральный рефлюкс».

Пациентке была назначена терапия: регулярное дробное питание, механически, химически щадящее, малыми порциями, спать с приподнятым головным концом кровати; ингибитор протонного насоса (пантопразол) 40 мг 2 р/д за 30 мин до еды утром 1 мес., в дальнейшем 40 мг – еще 1 мес.; итоприда гидрохлорид 50 мг 3 р/д за 30 мин до еды – 1 мес. Препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 250 мг на ночь – 1 мес.

На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика, изжога беспокоила реже, но полного купирования достигнуто не было, сохранялся солоновато-кислый привкус по утрам.

Через месяц после начала приема препаратов в связи с сохранением жалоб по настоянию мужа обратилась повторно. К моменту обращения прекратила прием итоприда гидрохлорида и препарата УДХК, принимала только пантопразол 40 мг утром.

Из анамнеза жизни: офисный сотрудник, частые стрессы, питается неправильно, нерегулярно, часто бутерброды, перекусы в кафе, употребляет много кофе, нередко ест на ночь. Курит нерегулярно, алкоголь (со слов, вино, шампанское, иногда виски) употребляет только на банкетах в небольших количествах, однако бывает переедание. Перенесенные заболевания: ОРВИ, аппендэктомия в детстве. Наследственные заболевания: мама – ГЭРБ, ЖКБ. Эпидемиологический анамнез: гепатиты, кишечные инфекции и другое отрицала. Аллергологический анамнез спокойный.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые, тургор сохранен, видимые слизистые без изменений, глотание не нарушено, голос не изменен. Повышенного питания, ИМТ – 32,1 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет.

Язык обложен белым налетом у корня. Живот несколько вздут, урчит, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены, безболезненны. Пузырные симптомы отрицательные. В остальном – без изменений.

При объективном обследовании других органов и систем – без отклонений.

Для уточнения динамики состояния слизистой пищевода выполнена видеоэзофагогастродуоденоскопия.

Согласно протоколу видеоэзофагогастродуоденоскопии

Пищевод свободно проходим, слизистая дистального отдела пищевода отечная, гиперемирована. Кардия округлой формы, смыкается не полностью. Зубчатая линия с ровным ходом, расположена на уровне ножек диафрагмы. В желудке небольшое количество прозрачной слизи. Слизистая желудка умеренно гиперемирована, отечна во всех отделах. Складки рельефны, хорошо расправляются при инсуффляции воздухом. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Привратник округлой формы, смыкается не полностью. Луковица ДПК не деформирована. Слизистая ДПК не изменена.

Заключение. Недостаточность кардии. Поверхностный дистальный эзофагит. Эритематозная гастропатия.

По данным УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря, фиксированная, билиарный сладж не определяется.

Как видно из описания ЭГДС, на фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика: эрозии заэпителизовались, отсутствует дуодено-гастральный рефлюкс (в т. ч. по результатам УЗИ). Однако, учитывая жалобы пациентки на сохраняющуюся изжогу и солоноватый привкус во рту, было назначено проведение суточной рН-импедансометрии пищевода (на фоне 40 мг пантопразола в сутки).

По данным рН-импедансометрии пищевода в течение суток было зарегистрировано 159 рефлюксов ($n < 73$), из них 101 – кислый ($pH < 4$) (рис. 1). При этом рефлюксы преимущественно жидкие, большая часть возникает днем в вертикальном положении. Индекс DeMeester (составной показатель кислотных рефлюксов) значительно выше нормы – 38,6 ($n < 14,7$). Количество рефлюксов, продолжающихся 5 и более минут, выше нормы – 5, при этом продолжительность самого длинного кислого рефлюкса (в положении лежа в ночное время) – 40,9 мин. Время экспозиции кислоты $> 6,3\%$ ($n < 4\%$). Уровень среднего ночного базального импеданса значительно снижен (MNBI) – 719 ohms ($n \geq 2\ 292$). Индекс симптома (SI), ассоциации симптома с рефлюксом (SAP) – положительный для изжоги.

Заключение. Данные анализа суточной рН-импедансометрии пищевода наиболее характерны для рефрактерной ГЭРБ с выраженным кислым рефлюксом.

Обсуждение полученных результатов и возможности терапевтической коррекции

Результаты суточной рН-импедансометрии подтвердили диагноз «ГЭРБ». Более того, согласно полученным данным, у пациентки рефрактерная форма заболевания и назначенный ИПП – пантопризол в данной дозировке, несмотря на положительную эндоскопическую динамику, оказался неэффективным в плане купирования симптомов.

Следует отметить, что практикующие врачи нередко сталкиваются с проблемой неэффективности применения ИПП у пациентов с ГЭРБ (с рефрактерной (резистентной) ее формой). Резистентными к терапии ИПП предложено считать пациентов с отсутствием полного заживления слизистой оболочки пищевода или удовлетворительного купирования симптомов после проведения полного курса лечения стандартной (1 р/сут) дозой ИПП [16]. Причины неэффективности терапии ИПП могут быть связаны не только с патогенетическими особенностями ГЭРБ и терапией, но и с самим пациентом.

Наиболее частыми причинами резистентной ГЭРБ являются несоблюдение рекомендаций врача (низкая степень комплаентности), неправильный прием ИПП, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР). Если рН-импедансометрия демонстрирует, что ИПП не обеспечил достаточного подавления кислотопродукции желудка, необходимо увеличить дозу препарата или заменить его (рис. 1) [10].

При наличии ДГЭР, помимо ИПП, необходимо дополнительно назначение в различных комбинациях прокинетиков, урсодезоксихолевой кислоты (цитопротективный эффект), антацидов или препаратов альгиновой кислоты (в качестве адсорбентов желчных кислот и лизолецитина и цитопротекторов) [17].

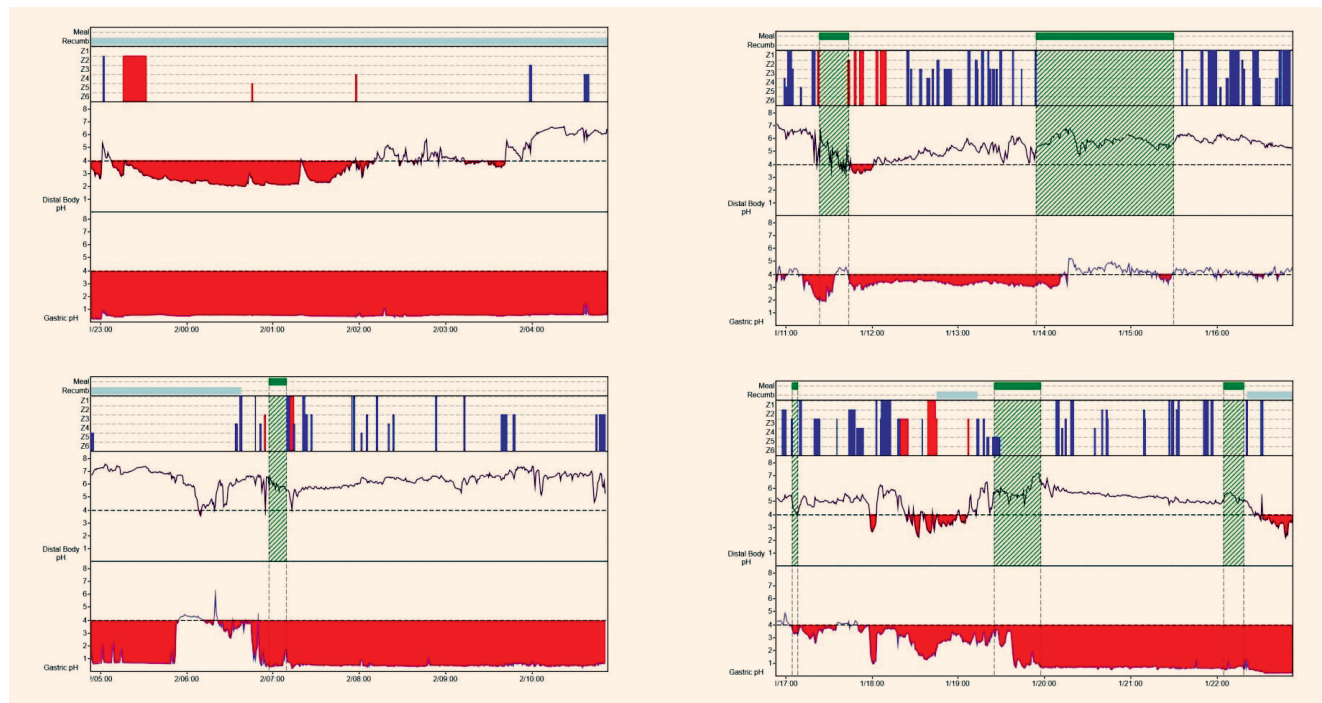
Возможный алгоритм ведения пациента с ГЭРБ при неэффективности назначения ИПП представлен на рис. 2.

В указанном клиническом примере пациентка соблюдала рекомендации врача, получала прокинетик и препарат УДХК, что, безусловно, подтверждается положительной эндоскопической динамикой и данными УЗИ органов брюшной полости. Однако назначенный ИПП не смог обеспечить необходимого кислотоподавления и полного купирования симптоматики.

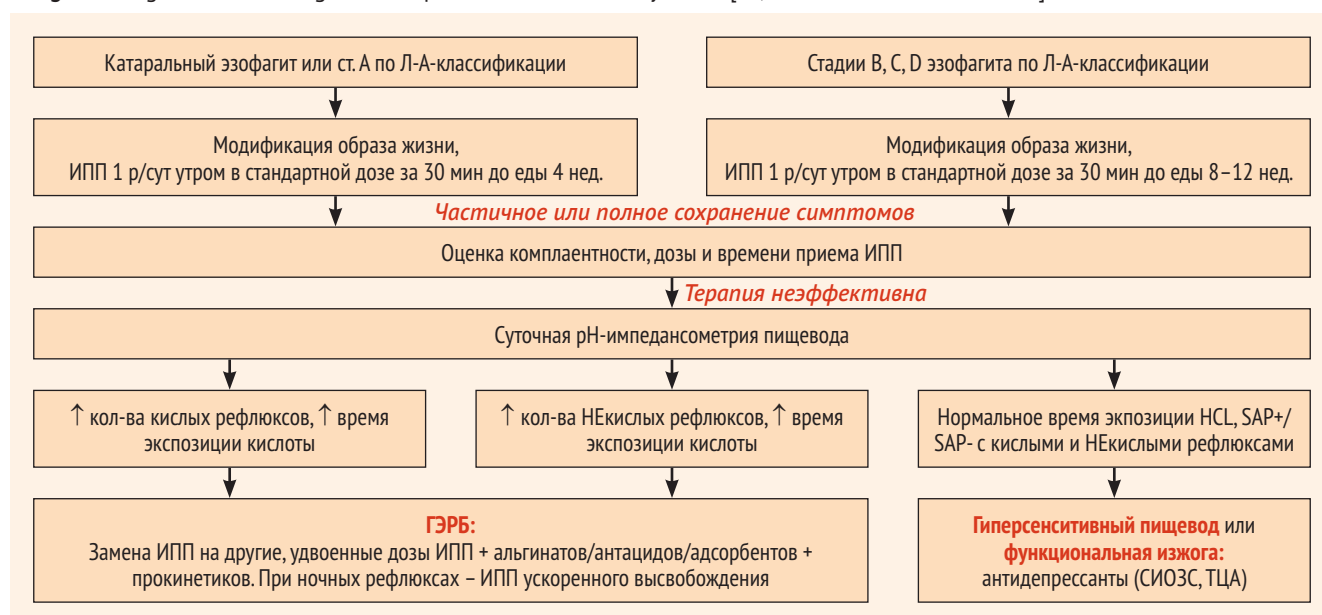
В последние годы особый интерес представляют ИПП, являющиеся моноизомерами. Многие молекулы существуют в двух формах, являясь зеркальным отражением друг друга, подобно правой и левой руке. Такие молекулы называются оптическими изомерами, или энантиомерами. Однако, как правило, только одна из форм доминирует, подходя к различным рецепторам клеток как перчатка к руке, что позволяет улучшить фармакокинетический профиль лекарственного препарата, повысить его эффективность и безопасность. Большинство ИПП представляет собой рацемическую смесь лево- и правовращающих моноизомеров (50/50 S-и R-энантиомеров). Первым ИПП, созданным как моноизомер, был S-энантиомер омепразола эзомепразол, который уже имеет заслуженную клиническую репутацию. В 2014 г. на российском фармацевтическом рынке появился еще один энантиомер – правовращающий энантиомер лансопризола декслансопризол. R-энантиомер имеет более медленный клиренс, что обеспечивает более высокую концентрацию в плазме крови по сравнению с S-энантиомером лансопризола [18]. Декслансопризол хорошо всасывается при приеме внутрь, его биодоступность составляет > 76%. Важно подчеркнуть, что препарат благодаря технологии двойного

● **Рисунок 1.** Суточная рН-импедансометрия пациентки Л., 26 лет

● **Figure 1.** Daily pH-impedancemetry of patient L., 26 years old



● **Рисунок 2.** Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ [17, с изм. автора]
 ● **Figure 2.** Algorithm of management of patients with refractory GERD [17, with author's amendments]



высвобождения имеет два пика концентрации в плазме крови: через 1–2 и 4–5 ч после приема, что позволяет длительно поддерживать антисекреторный эффект. Капсула деклансопразола содержит два типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Гранулы 1-го типа начинают высвобождать активное вещество в течение 1 ч после приема препарата, гранулы 2-го типа обеспечивают второе высвобождение активного вещества через 4–5 ч после приема, что позволяет сохранять pH желудочного содержимого > 4 в течение 17 ч и принимать препарат 1 р/сут. Кроме того, отмечено, что деклансопразол в дозе 60 мг обеспечивает достоверно лучший контроль показателя pH на протяжении 24 ч по сравнению с эзомепразолом 40 мг/сут [19]. Так, средний уровень внутрижелудочного pH для деклансопразола составил 4,3, а для эзомепразола – 3,7. Различие было статистически значимым ($p < 0,001$).

Деклансопразол может применяться в любое время дня вне зависимости от приема пищи. Для лечения эрозивного эзофагита любой степени тяжести рекомендованной дозой является 60 мг 1 р/сут, курс лечения 8 нед. [20, 21]. Поддерживающая терапия после лечения проводится в течение не менее 6 мес. в дозе 30 мг 1 р/сут. При необходимости (пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжелой степени) поддерживающая доза может быть увеличена вдвое. Отмена деклансопразола после излечения эрозивного эзофагита не приводит к нарастанию симптоматики и не сопровождается усилением гипергастринемии. Рекомендованной дозой для лечения неэрозивной ГЭРБ является 30 мг 1 р/сут, курс лечения 4 нед.

Важно подчеркнуть преимущество использования деклансопразола в лечении ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Согласно данным нескольких метаанализов и систематических обзоров, выявлена прямая зависимость между выраженностью

клинической симптоматики ГЭРБ, поражением пищевода и значением индекса массы тела (ИМТ), особенно для ИМТ > 30 кг/м² [22–24]. В представленном клиническом примере ИМТ пациентки составлял – 32,1 кг/м², что соответствует ожирению 1-й степени. Известно, что для полного купирования симптоматики требуется более продолжительная терапия ИПП, поскольку длительность лечения прямо пропорционально зависит от веса пациента: если у лиц с нормальной массой тела купирование изжоги происходит на 3-й день от начала терапии, то у лиц с избыточной массой тела – лишь к 9-му дню. Важно отметить, что эффективность деклансопразола не зависит от ИМТ [18].

Пациентке был отменен пантопразол и назначен деклансопразол в дозе 60 мг 1 р/сут на 4 нед., затем по 30 мг 1 р/д в течение еще 6 мес. (при необходимости – и более длительно). При контрольном звонке пациентка сообщила о положительной динамике: изжога и солоновато-кислый привкус во рту купированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подход к терапии ГЭРБ должен учитывать патогенетические особенности заболевания, наличие факторов риска повреждения слизистой пищевода у каждого конкретного пациента. ИПП в настоящее время являются, несомненно, препаратами выбора для лечения ГЭРБ. Вместе с тем для достижения наибольшей эффективности лечения и сохранения ремиссии заболевания необходим комплексный подход с рекомендациями по изменению образа жизни и пищевых привычек, и дифференцированный подход к выбору ИПП, особенно при рефрактерных формах ГЭРБ.



Поступила / Received 02.10.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2020
 Принята в печать / Accepted 30.10.2020

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(6):4–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15234959>.
3. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J. et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastroesophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–15. doi: 10.1111/nmo.13067.
4. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
5. Patel A., Sayuk G.S., Gyawali C.P. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):884–891. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.029.
6. Kushnir V.M., Sathyamurthy A., Drapekin J., Gaddam S., Sayuk G.S., Gyawali C.P. Assessment of concordance of symptom reflux association tests in ambulatory pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):1080–1087. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05066.x.
7. Frazzoni M., Savarino E., de Bortoli N., Martinucci I., Furnari M., Frazzoni L. et al. Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):40–46. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.026.
8. Frazzoni L., Frazzoni M., de Bortoli N., Tolone S., Martinucci I., Fuccio L. et al. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(1):1–7. doi: 10.20524/aog.2017.0199.
9. Бордин Д.С. Алгоритм диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(8):55–58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritim-diagnostiki-i-lecheniya-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni/viewer>.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
11. Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J., Boeckxstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010;59(4):441–451. doi: 10.1136/gut.2009.178061.
12. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
13. Fass R., Inadomi J., Han C., Mody R., O'Neil J., Perez C.M. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):247–253. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.021.
14. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(10):1473–1477. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x.
15. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой pH-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):55–68. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-55-68.
16. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6529–6535. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6529.
17. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *РМЖ*. 2015;(28):1682–1683. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritim_vedeniya_pacientov_s_refrakternoyformoy_GERB.
18. Peura D.A., Pilmer B., Hunt B., Mody R., Perez M.C. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(8):810–818. doi: 10.1111/apt.12270.
19. Kukulka M., Eisenberg C., Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011;4:213–220. doi: 10.2147/CEG.S24063.
20. Shin J.M., Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):25–35. doi: 10.5056/jnm.2013.19.1.25.
21. Fass R., Johnson D.A., Orr W.C., Han C., Mody R., Stern K.N. et al. The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):421–431. doi: 10.1038/ajg.2010.458.
22. Singh M., Lee J., Gupta N., Gaddam S., Smith B.K., Wani S.B. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):284–290. doi: 10.1002/oby.20279.
23. El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A., Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1243–1250. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41703.x.
24. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199–211. doi: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006.

References

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
2. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasilev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. et al. Multicentre study on the «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE): first results. *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;(6):4–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15234959>.
3. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J. et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastroesophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–15. doi: 10.1111/nmo.13067.
4. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
5. Patel A., Sayuk G.S., Gyawali C.P. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):884–891. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.029.
6. Kushnir V.M., Sathyamurthy A., Drapekin J., Gaddam S., Sayuk G.S., Gyawali C.P. Assessment of concordance of symptom reflux association tests in ambulatory pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):1080–1087. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05066.x.
7. Frazzoni M., Savarino E., de Bortoli N., Martinucci I., Furnari M., Frazzoni L. et al. Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):40–46. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.026.
8. Frazzoni L., Frazzoni M., de Bortoli N., Tolone S., Martinucci I., Fuccio L. et al. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(1):1–7. doi: 10.20524/aog.2017.0199.
9. Bordin D.S. Diagnostic and treatment algorithm for gastroesophageal reflux disease. *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;(8):55–58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritim-diagnostiki-i-lecheniya-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni/viewer>.
10. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
11. Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J., Boeckxstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010;59(4):441–451. doi: 10.1136/gut.2009.178061.

12. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
13. Fass R., Inadomi J., Han C., Mody R., O'Neil J., Perez C.M. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):247–253. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.021.
14. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(10):1473–1477. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x.
15. Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):55–68. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-55-68.
16. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6529–6535. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6529.
17. Evsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Algorithm for the management of patients with refractory GERD. *RMZh = RMJ*. 2015;(28):1682–1683. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_vedeniya_pacientov_s_refrakternoyformoy_GERB.
18. Peura D.A., Pilmer B., Hunt B., Mody R., Perez M.C. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(8):810–818. doi: 10.1111/apt.12270.
19. Kukulka M., Eisenberg C., Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011;4:213–220. doi: 10.2147/CEG.S24063.
20. Shin J.M., Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):25–35. doi: 10.5056/jnm.2013.19.1.25.
21. Fass R., Johnson D.A., Orr W.C., Han C., Mody R., Stern K.N. et al. The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):421–431. doi: 10.1038/ajg.2010.458.
22. Singh M., Lee J., Gupta N., Gaddam S., Smith B.K., Wani S.B. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):284–290. doi: 10.1002/oby.20279.
23. El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A., Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1243–1250. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41703.x.
24. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199–211. doi: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006.

Информация об авторах:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, доцент кафедры пропедевтики и сестринского дела, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Кнорринг Герман Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: knorring@mail.ru

Кочегура Татьяна Николаевна, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики и сестринского дела, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: t_kochegur@mail.ru

Павлова Елена Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: epavlova.doc@mail.ru

Information about the authors:

Inna G. Pakhomova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Associate Professor of the Department of Propaeutics and Nursing, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

German Yu. Knorring, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: knorring@mail.ru

Tatiana N. Kochegura, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaeutics and Nursing, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; e-mail: t_kochegur@mail.ru

Elena Yu. Pavlova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after S. M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: epavlova.doc@mail.ru