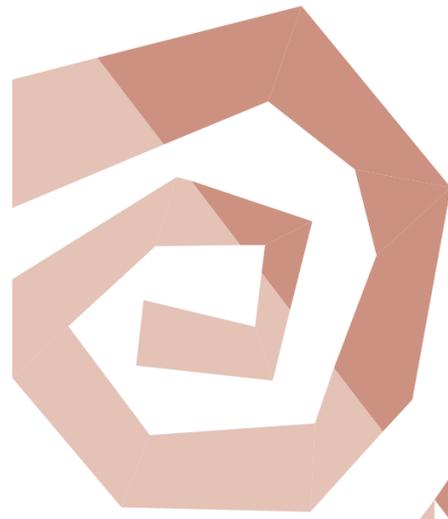




ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ 211 (3) 2023

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

EXPERIMENTAL & CLINICAL GASTROENTEROLOGY



211 (3) 2023



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-41-45>

Combined therapy of gastroesophageal reflux disease in comorbidity with functional dyspepsia

M. M. Karimov, P. S. Zufarov, G. N. Sobirova, D. K. Karimova, S. S. Khairullaeva

The Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation (4 Osiyo St., Tashkent, Uzbekistan)

Tashkent Medical Academy, (2, Farabi st., 100109, Tashkent, Uzbekistan)

For citation: Karimov M. M., Zufarov P. S., Sobirova G. N., Karimova D. K., Khairullaeva S. S. Combined therapy of gastroesophageal reflux disease in comorbidity with functional dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;211(3): 41–45. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-41-45

Mirvosit M. Karimov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology
Pulat S. Zufarov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology
Guzal N. Sobirova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Rehabilitology, Traditional Medicine and Physical Culture
Dildora K. Karimova, doctoral student
Sanam S. Khairullaeva, candidate of medical sciences (PhD), assistant of the department of Propaedeutics of internal diseases No. 1

Summary

It has been shown that in patients with GERD and functional dyspepsia, the use of proton pump inhibitors leads to a decrease in heartburn and pain behind the sternum. However, symptoms such as regurgitation, belching, feeling of early satiety and heaviness after eating were stopped ineffectively. The inclusion in the treatment complex of the prokinetic domperidone at a dose of 10 mg 3 times a day contributed to a more effective regression of symptoms of impaired motility of the esophagus and stomach.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, proton pump inhibitors, prokinetics

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Согласно Генвальским, Монрельским и Киотским протоколам гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это кислотозависимое заболевание верхних отделов желудочно-кишечного тракта, характеризующееся повреждением слизистой оболочки дистального отдела пищевода ассоциированных с повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого. У большинства пациентов симптомы ГЭРБ являются интермиттирующими и само заболевание протекает в сравнительно легкой форме, что, однако, не означает, что эти симптомы не требуют коррекции. При ведении пациентов с данным заболеванием следует помнить о том, что оно потенциально способно привести к серьезным осложнениям. Постоянно повторяющееся раздражение нижнего отдела пищевода может обусловить развитие стриктуры пищевода, эрозивного эзофагита, рака пищевода, синдрома Баррета. Последнее осложнение, по данным литературы, отмечается у <1% населения, однако в популяции пациентов с длительно протекающей ГЭРБ его распространенность составляет 5–15%. Это свидетельствует о важности своевременной диагностики и лечения пациентов с ГЭРБ [8]. Основным направлением лечения у пациентов с ГЭРБ является подавление выработки соляной

кислоты, т.е. использование антисекреторной терапии, золотым стандартом которой, согласно Генвальскому консенсусу, являются ингибиторы протонной помпы. Поскольку купирование симптомов заболевания прямо коррелирует с продолжительностью и скоростью блокирования желудочной секреции, эффективный контроль рН желудка является одним из главных элементов длительного устранения проявлений ГЭРБ, включая пищеводные и внепищеводные симптомы и повреждение тканей.

Приблизительно 32–60% пациентов с ГЭРБ имеют клинические симптомы синдрома функциональной желудочной диспепсии (ФД). Данная когорта больных с ГЭРБ, плохо отвечают на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП). Считают, что это связано с нарушениями моторики пищевода и желудка, что является патогенетическим обоснованием использования прокинетики при лечении коморбидной патологии пищевода и желудка [3].

ИПП – это препараты, подавляющие активность фермента Н⁺, К⁺ АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты. На сегодняшний день ИПП считаются наиболее эффективными и безопасными

препаратами для лечения ГЭРБ. В клинических исследованиях они постоянно демонстрируют наибольшую результативность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов. Но даже на этом фоне более половины больных ГЭРБ не удовлетворены результатами лечения, а 36% нуждаются в приеме дополнительных препаратов для контроля над симптомами заболевания [9].

Исследователь кислотозависимых заболеваний G.N.J. Tutgat еще в 2003 г. отмечал, что 20-летний опыт применения ингибиторов секреции кислоты в желудке не привел к исчезновению цилиндрической метаплазии пищевода эпителия. Эту точку зрения разделяет T. Frieling, указывающий на рецидивирование ГЭРБ у 90% больных после отмены ИПП [5]. По данным R. Carlsson и соавторов без проведения поддерживающей терапии рецидив клинической симптоматики эрозивного эзофагита наблюдается почти в 92% случаев.

Одной из причин неэффективности терапии ГЭРБ является недостаточная кислотосупрессия ИПП. Уровень кислотосупрессии, достигаемый препаратами из группы ИПП, был оценен в исследовании Y. Yuan и соавт. с помощью 24-часовой рН-метрии, когда на фоне 5–8 дневного приема ИПП в стандартной дозе здоровыми добровольцами были обнаружены периоды снижения рН в желудке <3, длительность их составила 27,8–44,1% суток. Также был исследован двойной режим дозирования (ИПП принимались 2 раза в сутки на протяжении 5–8 дней): снижение рН <4 наблюдалось в течение 15–36%, <3 – в течение 5–28% от времени измерения [9].

Материалы и методы исследования

Для исследования было отобрано 60 больных ГЭРБ протекающего на фоне ФД (37 мужчин и 23 женщин). Средний возраст больных составил 44 года. Диагноз подтверждался данными ЭГДФС и рН-метрией ацидогастрометром АГМ-03 (Россия, Исток система). Преобладающей формой была неэрозивная рефлюксная болезнь (71%), в структуре которой 80% больных имели катаральный эзофагит, у остальных рефлюксная болезнь не имела эндоскопических проявлений и выявлялась только на основании жалоб и при рН-метрии. У больных ФД протекала в виде болевой симптоматики у 25%, в виде постпрандиального дистресс синдрома у 34% и в виде сочетания обеих симптомов у 41 больного.

Результаты и обсуждение

Изучение динамики клинических проявлений ГЭРБ у обследованных больных по шкале Лайкерт (табл. 1) показало, что основными характерными симптомами заболевания в первую очередь остаются изжога – 100%. Далее идут такие симптомы, как отрыжка – 82,8%, срыгивание – 53,2% и за грудиной боли – 43,6%. На фоне проведенной терапии в обеих группах больных отмечались следующие

Другой причиной недостаточной эффективности антисекреторной терапии ГЭРБ – это проблема коморбидности. Коморбидность – сосуществование двух или более синдромов или заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Один из примеров коморбидной патологии пищеварительного тракта – сочетание ГЭРБ и функциональной диспепсии (ФД). По данным систематических обзоров, сочетанное течение ГЭРБ встречается у 32–62% пациентов с ФД [4]. Сочетанная функциональная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) изменяет клиническую картину ГЭРБ, что затрудняет дифференциальную диагностику, приводит к неадекватному назначению лекарственной терапии и ее низкой эффективности. Все это отрицательно влияет на качество жизни больных [1].

Фармакотерапия ГЭРБ помимо ИПП также включает прокинетики. Назначение прокинетиков обосновано за счет усиления антропилоэрической моторики, что приводит к повышению тонуса нижнего пищевода клиренса и более ускоренной эвакуации желудочного содержимого. Все вышеперечисленные эффекты позволяют назвать прокинетики средствами патогенетической терапии. На сегодняшний день в качестве прокинетиков при ГЭРБ используется домперидон (10 мг 3 раза в сутки), итоприд (50 мг 3 раза в сутки). Метоклопрамид применяется нечасто в связи с большим спектром побочных эффектов.

Цель исследования: сравнительная оценка клинической эффективности ИПП – лансопризола и его комбинации с домперидоном при коморбидном течении ГЭРБ и ФД.

Все больные были разделены на две репрезентативные группы. Первая группа больных принимала ИПП – лансопризол в дозе 30 мг в сутки в течение 4-х недель. Второй группе больных назначали лансопризол в аналогичной дозе и домперидон в дозе 10 мг по 1 таблетке 3 раза в день до еды в течение 2-х недель.

Контроль в процессе лечения проводили по единой программе, включавшей в себя общеклиническое обследование, внутрипищеводную рН-метрию, ЭГДФС. Симптомы, ассоциированные с рефлюксом, оценивали с помощью шкалы Likert. ЭГДФС, рН-метрия и исследование симптомов заболевания проводились до начала лечения и через 4 недели после завершения курса лечения.

изменения по шкале Лайкерт. В первой группе отмечалось снижение симптомов изжоги на 60,4%, отрыжки на 33,2%, срыгивания на 23,4%. Во второй группе показатели составили соответственно – 86,0%; 65,5%; 51,0%.

Проведенные эндоскопические исследования показали, что у 67,5% пациентов первой группы ГЭРБ протекала в виде катарального эзофагита,

Таблица 1.
Динамика клинических проявлений ГЭРБ у обследованных больных

Симптомы	Количество баллов по шкале Likert			
	I группа (до лечения)	I группа (после лечения)	II группа (до лечения)	II группа (после лечения)
Изжога	4,5±0,3	1,2±0,2	4,4±0,5	1,5±0,3
Отрыжка	3,2±0,2	1,8±0,3	3,1±0,3	2,0±0,1
Срыгивание	2,4±0,5	1,6±0,1	2,4±0,2	1,9±0,3
Загрудинные боли	2,2±0,7	0,7±0,4	2,3±0,5	1,2±0,2

Таблица 2.
Эндоскопическая характеристика ГЭРБ у обследованных больных

	Катаральный эзофагит		Эрозивный эзофагит	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
I группа (n-40)	27 (67,5%)	4 (10,0%)	13 (32,5%)	3 (7,5%)
II группа (n-40)	28 (70%)	7 (17,5%)	12 (30,0%)	5 (12,5%)

а у оставшихся 32,5% пациентов в слизистой оболочке отмечалось наличие эрозий. Во второй группе пациентов катаральный эзофагит выявлен в 70% и эрозивный в 30% случаев. Повторную эндоскопическое исследование проводили через 4 недели. После проведенной терапии эндоскопическая картина выглядела следующим образом. В первой группе пациентов катаральный эзофагит наблюдался у 18%, а эрозивный эзофагит у 17,5% пациентов. Во второй группе катаральный эзофагит был верифицирован у 10,5%, а эрозивный эзофагит – у 8,5% пациентов. Проведенное исследование определило в первой группе больных улучшение эндоскопической картины ГЭРБ на 62,5%, а во второй группе – 85%.

Проведенное трансэндоскопическая и топографическая рН-метрия показала, что при использовании лансопразола отмечалось достоверное повышение уровня рН в зоне активного кислотообразования – передней и задней стенок тела желудка. Эффективность антисекреторной терапии как правило считается эффективной, если в процессе лечения уровень рН находится в пределах 4, 0. При использовании ИПП уровень рН в теле желудка к 4-й неделе находился в пределах 3, 8. Во второй группе больных принимавших лансопразол в комбинации с домперидоном уже в 4-й неделе уровень рН в зоне активного кислотообразования был на уровне 4, 6. Уровень рН в зоне кислотонетрализации, которая находится в антральном отделе желудка при использовании лансопразола находилось на уровне 3, 9 (при норме 4, 6). В группе пациентов, принимавших комбинированную терапию, на 4-й неделе уровень рН в антральном отделе находилось на уровне нормальных значений – 4, 3.

В результате исследования была отмечена клиническая эффективность и хорошая переносимость проводимого лечения, случаев отмены препаратов или возникновения побочных эффектов не наблюдалось.

Таким образом, в целом отмечается высокая эффективность лансопразола в отношении купирования клинической симптоматики и заживления катарально-эрозивных поражений пищевода. При применении препарата боль и изжога купируются у большинства пациентов в первые дни лечения, а заживление эрозивного эзофагита в зависимости от исходной степени тяжести пациентов в течение

4 недель. Лансопразол высокоэффективен при лечении ГЭРБ. Однако, когда у пациента с ГЭРБ наблюдается коморбидность с симптоматикой ФД купирование таких симптомов, как отрыжка, тошнота, срыгивание происходит гораздо в меньшей степени, поскольку эти симптомы больше связаны с нарушением моторики верхних отделов ЖКТ. В данном случае, комбинирование ИПП с прокинетиком, в данном случае с домперидоном оказывает более выраженный клинический эффект. Преимуществом домперидона является то, что препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер, в силу чего практически лишен побочных действий (отсутствуют экстрапирамидные эффекты), характерных для метоклопрамида. Включение в комплексную терапию домперидона позволяет восстановить пропульсивную моторную активность пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что с помощью домперидона можно успешно контролировать клинические симптомы ГЭРБ и ФД у больных с сочетанной функциональной патологией, а также уровень рН в пищеводе.

В гастроэнтерологической литературе последних лет появились ряд сообщений, о том, что применение домперидона может спровоцировать ряд серьезных сердечно-сосудистых нарушений, вплоть от удлинения интервала QT до возникновения аритмий типа «пируэт» [6]. Проведенный ретроспективный анализ пациентов с тошнотой и рвотой, получавших домперидон с 2009 по 2013 г. в соответствии с протоколом исследования нового препарата Investigational New Drug (IND) показал следующие результаты [5]. Дозы препарата варьировались от 40 до 120 мг/сут, при этом 90% пациентов получали дозировку от 80 до 120 мг вместо рекомендуемой дозы 40 мг (дозы при тошноте и рвоте рассматривались в сторону увеличения с 30 до 40 мг). Следует отметить, что у 73% пациентов, получавших терапию домперидоном, отмечалось уменьшение тошноты и рвоты. По данным ЭКГ было установлено, что средний QTc на исходном уровне составил 424 миллисекунды (мс) ± 28,4 (SD) по сравнению с 435 мс ± 27,2 (SD) при последующем наблюдении (незначительное увеличение). У 10 из этих пациентов пролонгировалось удлинение QTc в диапазоне от 453 до 509 мс без каких-либо нарушений ритма [7].

Возникает вопрос: почему сейчас стал активно рассматриваться вопрос о выраженных побочных эффектах препарата, которые принципиально изменили отношение к нему медицинского сообщества? С этой целью необходимо хронологически рассмотреть весь процесс поступления информации и ее оценки, а также правильно соотнести группы пациентов и дозировки, используемые для лечения. Food and Drug Administration (FDA) 7 июня 2004 г. обнародовало предупреждение о том, что распространение любых продуктов, содержащих домперидон, является незаконным. FDA предприняло это действие из-за беспокойства о потенциальных рисках для здоровья, связанных с использованием домперидона лактирующими женщинами для улучшения выработки грудного молока. Хотя первоначальные сообщения о серьезных нежелательных явлениях (сердечная аритмия, остановка сердца и внезапная смерть) были связаны с внутривенным введением домперидона и его высокими концентрациями в крови, не исключалась возможность, что одновременное использование умеренных или сильных ингибиторов СYP3A4 может приводить к увеличению концентрации домперидона и, следовательно, к увеличению риска сердечных аритмий, остановки сердца и внезапной смерти [2]. Логично: использование препарата «офф лейбл», в принципе, никогда не приветствуется. С другой стороны,

попытка расширить показания для применения всегда должна быть взвешенной: проникновение препарата через молоко (а использовался он в высоких дозах внутривенно, затем перорально) всегда чревато неблагоприятным воздействием на младенца (особенно без учета состояния сердечно-сосудистой системы). Однако FDA признает, что некоторые пациенты с тяжелыми нарушениями моторики ЖКТ (ГЭРБ, гастропарез и хронический запор), которым сложно нивелировать симптоматику доступной терапией, могут получать терапию домперидоном. Согласно медицинской литературе, стандартная доза домперидона составляет 10 мг 3 или 4 р./сутки [2]. Взвешенный подход к назначению препарата позволяет не только добиться хорошего результата, но и исключить риски развития побочных эффектов. Соответственно, при назначении домперидона следует проявлять особую осторожность в отношении пациентов с факторами риска сердечных аритмий (пожилой возраст, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы), исключить использование макролидных антибиотиков и противогрибковых препаратов, способствующих увеличению его концентрации в крови, и назначать рекомендуемые дозировки препарата. Соблюдение простейших правил позволит не только избежать негативных эффектов, но и повысить эффективность проводимой терапии

Литература | References

1. de Bortoli N., Martinucci I., Bellini M., Savarino E., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2013 Sep 21;19(35):5787–97. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5787.
2. Domperidone IND Packet US Food and Drug Administration. 2018. 17 p. Available at: https://www.fda.gov/downloads/drugs/development_approval_process/how_drugs_are_developed_and_approved/appro Access 05.05.2021.
3. Drossman D. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc., 2006, pp. 369–418.
4. Keohane J., Quigley E. M. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. *MedGenMed.* 2007 Aug 8;9(3):31. PMID: 18092037
5. Ortiz A., Cooper C. J., Alvarez A., Gomez Y., Sarosiek I., McCallum R. W. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. *Am J Med Sci.* 2015 May;349(5):421–4. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000439.
6. Parkman H.P., Jacobs M. R., Mishra A., Hurdle J. A., Sachdeva P., Gaughan J. P., Krynetskiy E. Domperidone treatment for gastroparesis: demographic and pharmacogenetic characterization of clinical efficacy and side-effects. *Dig Dis Sci.* 2011 Jan;56(1):115–24. doi: 10.1007/s10620-010-1472-2.
7. Schey R., Saadi M., Midani D., Roberts A. C., Parupalli R., Parkman H. P. Domperidone to Treat Symptoms of Gastroparesis: Benefits and Side Effects from a Large Single-Center Cohort. *Dig Dis Sci.* 2016 Dec;61(12):3545–3551. doi: 10.1007/s10620-016-4272-5.
8. Wolfe M.M., Lowe R. C. Investing in the Future of GERD. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007;41(Supplement 2):S209-S216. doi: 10.1097/MCG.0b013e318032390f
9. Yuan Y., Hunt R. H. Intra-gastric acid suppressing effect of proton pump inhibitors twice daily at steady state in healthy volunteers: evidence of an unmet need? *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103 (suppl 1): S50-S51. doi: 10.14309/0000434-200809001-00128.