



Ю.М. Степанов, Мохамед Арби

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, РЕФРАКТЕРНОЙ К АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ

Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключові слова: рефрактерна гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, спонтанні релаксації нижнього сфінктера стравоходу, Баклофен, інгібітори протонної помпи.

Ключевые слова: рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, спонтанные релаксации нижнего пищеводного сфинктера, Баклофен, ингибиторы протонной помпы.

Key words: refractory gastroesophageal, reflux disease, spontaneous relaxation lower esophageal sphincter, Baclofen, proton pump inhibitors.

Приведено аналіз результатів обстеження й лікування 70 хворих на рефрактерну ГЕРХ. У дослідженні оцінено ефективність антагоніста ГАМК-б (гаммааміноасляна кислота) рецепторів препарату Баклофен у лікуванні рефрактерних форм ГЕРХ. На основі аналізу отриманих результатів встановлено, що у пацієнтів, які вживали комбінацію Баклофена з ІПП, зникнення клінічної симптоматики було виразнішим, у порівнянні з монотерапією ІПП. Результати добового інтраезофагеального рН-моніторингу також довели, що дані рН-метрії були достовірно вищими у пацієнтів на фоні терапії Баклофена з ІПП, у зіставленні з групою хворих, які отримували монотерапію ІПП.

Приведен анализ результатов обследования и лечения 70 больных с рефрактерной ГЭРБ. В исследовании оценили эффективность антагониста ГАМК-б (гаммааминоасляная кислота) рецепторов препарата Баклофен в лечении рефрактерных форм ГЭРБ. На основании анализа полученных результатов установлено, что у пациентов, принимавших комбинацию Баклофена с ИПП, устранение клинической симптоматики было более выраженным, по сравнению с монотерапией (ИПП). Результаты суточного интраэзофагеального рН-мониторинга также показали, что данные рН-метрии были достоверно выше у пациентов на фоне терапии Баклофена с ИПП, по сравнению с группой больных, получавших монотерапию ИПП.

The article presents the results of examination and treatment of 70 patients with refractory GERD. In the investigation there was evaluated the efficiency of GABA(B)-receptor antagonist Baclofen in treatment of refractory forms of GERD. Based on the analysis of received results was established that in patients who received combination Baclofen plus PPI clinical signs were controlled more significant in comparison to PPI-monotherapy. The results of 24-hours intra-esophageal pH-monitoring showed that pH-metry data were evidently higher in background of therapy Baclofen/PPI in comparison to PPI-monotherapy.

Сегодня применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) является общепризнанным стандартом лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Многочисленные исследования, в соответствии с требованиями доказательной медицины, подтвердили более высокую эффективность ИПП в сравнении с другими препаратами, ранее применявшимися для лечения ГЭРБ [1,7,8,9,12,13].

Однако, несмотря на высокую эффективность ИПП, у многих пациентов (до 42%, по данным J. Richter) сохраняется симптоматика ГЭРБ даже при приеме ИПП в двойной стандартной дозе [16]. В таких случаях говорят о недостаточной эффективности ИПП, или резистентной ГЭРБ. Такие больные по современным международным критериям относятся к категории пациентов с рефрактерной ГЭРБ [1,10,18]. Под рефрактерной ГЭРБ также подразумевается сохранение симптомов заболевания на фоне приема ИПП [1,18].

К сожалению, в последние годы многие врачи и в Украине стали сталкиваться с резистентными формами ГЭРБ, что подтверждает актуальность данной проблемы в нашей стране [1].

По мнению многих авторов, первым патогенетическим звеном в возникновении рефрактерных форм ГЭРБ является нарушение функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС), которое проявляется снижением базального тонуса и в виде т. н. спонтанных релаксаций НПС (СРНПС). Такие СРНПС характеризуются внезапными беспричинными расслабления-

ми НПС на фоне его нормального тонуса [3,4,11].

Также, по мнению некоторых специалистов, одной из причин стойких и персистирующих симптомов ГЭРБ, не купируемых ИПП, считают некислотный рефлюкс. При этом возникает преимущественный заброс в пищевод не соляной кислоты, а желчи. Отмечается возможность одновременной комбинации заброса соляной кислоты и желчи [10,12,16]. Другой причиной рефрактерной ГЭРБ являются ночные кислотные прорывы, представленные данными суточной рН-метрии, выполненной на 28-й день лечения ИПП. В данной ситуации, как правило, необходимо устанавливать корреляционную связь между симптомами ГЭРБ (в том числе, ночными изжогами на фоне приема ИПП) и параметрами суточного рН-мониторинга [6]. Развитию рефрактерной ГЭРБ также может способствовать замедленная моторно-эвакуаторная функция желудка, которая наблюдается у 40% больных с ГЭРБ [5].

Для решения обозначенной проблемы, по данным мировой научной литературы, применяют целый ряд препаратов с разным механизмом действия. Одни авторы рекомендуют в случае резистентности к ИПП использовать препараты соматостатина, которые обладают мощным антисекреторным эффектом. Однако, учитывая способ введения этих препаратов (подкожно или внутривенно), что не всегда удобно для больного, особенно при амбулаторном лечении, а также неселективность ингибиторного воздействия на целый ряд



гормонов, их применение в лечении рефрактерной ГЭРБ не всегда оправданно.

Многие авторы, в случае рефрактерной ГЭРБ, рекомендуют назначать дополнительно к ИПП (двухразовый прием) блокатор H₂-рецепторов гистамина 3-го поколения фамотидин или прокинетика, антациды, однако данная тактика, к сожалению, не всегда эффективна и не решает проблему до конца [1,2,15,18].

В 1999 г. L.Ashley Blackshaw et al. впервые сообщили об эффективности агониста рецепторов гаммааминомасляной кислоты (ГАМК_B) баклофен в лечении резистентных форм ГЭРБ и высказали предположение, что он способен снижать проявления гастроэзофагеального рефлюкса, благодаря своему подавляющему действию на СРНПС, которые, в свою очередь, опосредованы растяжением пищевода, желудка и торможением ножек диафрагмы. По всей вероятности, это может быть следствием поступления импульсов в ЦНС от вагусных механорецепторов со стенки желудка [3].

Возможное объяснение этому заключается в том, что ГАМК присутствует в тех отделах головного мозга, которые участвуют в управлении СРНПС [4,11]. Препарат Баклофен, может влиять на ваго-вагальные рефлекс, лежащие в основе спонтанных релаксаций НПС [4,10,11,14].

Понимая важность и необходимость поиска новых возможностей в фармакотерапии рефрактерной ГЭРБ, приняли решение об исследовании эффективности препарата Баклофен (Polpharma, Польша) в комплексной терапии больных с рефрактерными формами ГЭРБ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: изучить особенности проявления рефрактерных форм ГЭРБ и оценить эффективность комплексных методов их лечения с использованием агониста ГАМК_B-рецепторов – препарата Баклофен.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 70 больных мужчин и женщин в возрасте от 18 до 67 лет. У всех пациентов была диагностирована ГЭРБ, рефрактерная к антисекреторной терапии, длительность заболевания ГЭРБ составляла более 1 года. Всем больным проводилось анкетирование для тщательной оценки анамнеза, частоты и выраженности клинических симптомов ГЭРБ, в том числе, внепищеводных проявлений.

Все пациенты, входящие в исследование, ранее неоднократно получали курсовое лечение ИПП без соответствующего клинического эффекта (сохранялась симптоматика ГЭРБ, главным образом, изжога). Для подтверждения рефрактерности к антисекреторной терапии проводилась интрагастральная рН-метрия с острой фармакологической пробой на фоне двойной стандартной дозы ИПП. Кроме того, этим больным проводили многочасовой или суточный интраэзофагеальный и интрагастральный рН-мониторинг с помощью ацидогастрографа «АГ 1рН-М» по методике проф. В.Н. Чернобрового.

Каждому больному для уточнения эндоскопической картины дистального отдела пищевода выполнялась ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода на 5 см выше желудочно-пищеводного перехода при помощи эндоскопа Olympus GIF Q 40 (Япония) с последующим морфологи-

ческим исследованием биоптатов.

В зависимости от схемы назначаемого лечения, больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 35 пациентов, которым был назначен препарат Баклофен в дозе 10 мг 4 р/д в сочетании с ИПП в стандартной дозе, во второй группе (n=35) больные получали только стандартную монотерапию в виде ИПП.

Эффективность проводимой терапии оценивалась в двух группах по динамике клинической картины с оценкой наличия у больных симптомов ГЭРБ и с акцентом на наиболее значимый симптом данного заболевания – изжогу. Проводился сравнительный анализ клинической симптоматики в динамике: до лечения, через 7, 14 и 28 дней от начала терапии. Кроме того, по результатам внутривнутрипищеводного и внутривнутрижелудочного рН-мониторинга оценивалась эффективность лечения в обеих группах. Отдельно были рассмотрены основные для анализа параметры рН-мониторинга (рН минимальный, рН-средний, рН-максимальный) до и после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения частота выявления основных симптомов ГЭРБ выявлялись у пациентов обеих групп.

Результаты лечения свидетельствуют о значительно лучшей динамике купирования клинических проявлений ГЭРБ у пациентов первой группы (табл. 1, рис. 1), у которых после лечения частота изжоги значительно снизилась и составила 8,6%, а во второй группе – 28,6% (p<0,05). В отношении других симптомов аналогичным образом терапия была более эффективной в I группе: отрыжка воздухом после лечения снизилась до 14,3%, во II – до 11,4%; чувство кислоты во рту пациентов I группы значительно уменьшилось и составила после лечения 8,6%, II – 17,1%. Боль за грудиной в I группе уменьшилась больше чем в 3 раза и составляла после лечения 8,6%, во II – продолжала отмечаться у 14,3% пациентов. Тошнота у пациентов I группы после лечения наблюдалась у 2,8%, среди больных, отнесенных во II – у 8,6%. Внепищеводные проявления ГЭРБ также значительно уменьшились в I группе в сравнении со II (першение в горле, кашель по утрам, охриплость голоса) (табл.1, рис. 1).

Таблица 1

Сравнительная динамика клинической симптоматики в обеих группах после лечения

| Симптом | Группа I (n=35) | | Группа II (n=35) | |
|-----------------------|-----------------|------|------------------|-------|
| | n | % | n | % |
| Изжога | 3 | 8,6 | 10 | 28,6* |
| Отрыжка воздухом | 5 | 14,3 | 4 | 11,4 |
| Отрыжка пищей | 1 | 2,8 | 2 | 5,7 |
| Кислый привкус во рту | 3 | 8,6 | 6 | 17,1 |
| Горечь во рту | 3 | 8,6 | 3 | 8,6 |
| Боль за грудиной | 3 | 8,6 | 5 | 14,3 |
| Першение в горле | 1 | 2,8 | 4 | 11,4 |
| Кашель по утрам | 1 | 2,8 | 2 | 5,7 |
| Тошнота | 1 | 2,8 | 3 | 8,6 |

Примечание: * – p<0,05 – достоверность различий между группами.

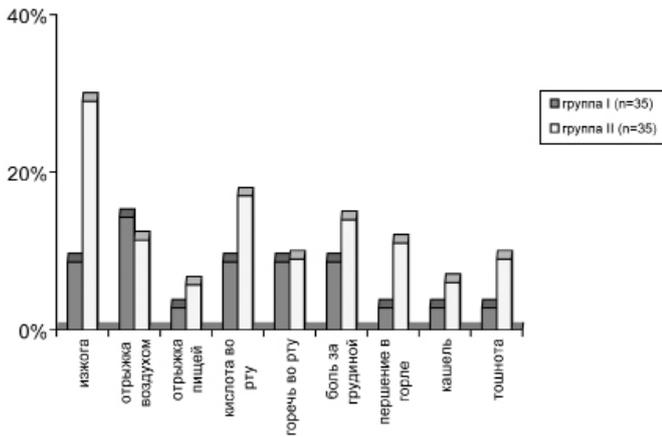


Рис. 1. Динамика клинической симптоматики в обеих группах после лечения.

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между группами.

Таким образом, как видно из полученных данных, курсовой прием Баклофена в дозе 10 мг 4 раза в сутки в сочетании с ИПП оказывал отчетливо более выраженный клинический эффект по купированию персистирующих симптомов ГЭРБ (в том числе, внепищеводных проявлений), по сравнению со стандартной монотерапией.

Помимо клинической оценки действия баклофена, эффективность терапии в двух группах оценивалась по результатам внутрипищеводного и внутрижелудочного рН-мониторинга (рис. 2). Анализ данных внутрипищеводного рН-мониторинга показал, что у пациентов I группы средний показатель минимального рН (рН min) до лечения составлял $2,38 \pm 0,43$; среднего рН – $5,00 \pm 0,23$. После лечения они существенно увеличились до $5,57 \pm 0,19$ и $7,82 \pm 0,22$ соответственно ($p < 0,05$). В то же время, у больных, отнесенных во II группу, среднее значение минимального рН было $2,65 \pm 0,38$ до лечения и $4,02 \pm 0,16$ после, а средний показатель среднего рН составил $5,51 \pm 0,21$ и $6,32 \pm 0,28$ соответственно ($p < 0,05$).

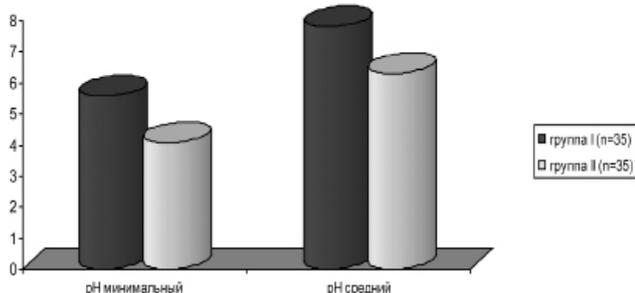


Рис. 2. Сравнительные результаты показателей внутрипищеводного рН-мониторинга после лечения в обеих группах.

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между группами.

Таким образом, по данным рН-мониторинга отмечено существенное повышение внутрипищеводного рН в обеих группах,

но более значительное улучшение наблюдалось в группе, принимавшей комбинацию ИПП и баклофен, ($p < 0,05$).

Полученные нами результаты указывают на очевидную разницу между показателями минимального и среднего рН у пациентов исследуемых групп. Исходя из этого, можно сделать вывод, что в I группе больных, получавших баклофен с ИПП, показатели минимального и среднего рН отображают успешное купирование резистентной клинической симптоматики ГЭРБ.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная схема лечения рефрактерных форм ГЭРБ, включающая баклофен и ИПП, по сравнению со стандартной монотерапией, оказывает более выраженный терапевтический эффект у больных с рефрактерной формой этого заболевания. Это, очевидно, связано с ингибирующим действием препарата баклофен на спонтанную релаксацию НПС.

2. Применяемая схема лечения с включением баклофена приводит к устранению резистентной симптоматики ГЭРБ, что, в свою очередь, способствует повышению эффективности терапии рефрактерных форм ГЭРБ, по сравнению с общепринятым стандартами лечения.

3. Проводимая работа не исчерпывает всех аспектов повышения эффективности лечения пациентов с рефрактерными формами ГЭРБ, но, на наш взгляд, позволяет по-новому оценить возможности такой перспективы. Настоящее направление нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанов Ю. Перспективы усовершенствования терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Степанов Ю.М., Арби Мохамед, Будзак И.Я. // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 1 (39). – С. 87–92.
2. Степанов Ю. Новые возможности и перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Степанов Ю.М., Будзак И.Я., Арби Мохамед // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 6. – С. 30–35.
3. Inhibition of transient LES relaxations and reflux in ferrets by GABA receptor agonists / [Blackshaw L.A., Staunton E., Lehmann A., Dent J]. // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277 (Pt. 1). – P. 867–874.
4. Baclofen-mediated gastro-oesophageal acid reflux control in patients with established reflux disease / [Cange L., Johnsson E., Rydholm H. et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 869–873.
5. Effect of non-selective gamma-aminobutyric acid receptor stimulation on motor function of the lower oesophageal sphincter and gastro-oesophageal reflux in healthy human subjects / [Cantu P., Carmagnola S., Savojardo D. et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18. – P. 699–704.
6. Ciccaglione A.F. Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease / A. Ciccaglione, L. Marzio // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 464–470.
7. De Vault K.R. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Diseases / K. De Vault, D. Castell. // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 190–200.
8. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease / [Donnellan C., Sharma N., Preston C., Moayyedi P.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – Vol. 4. – CD003245.
9. Featherstone E.A. Severe GERD: effective treatment prevents potentially serious complications / Featherstone E.A // JAAPA.



- 2005. – Vol.18. – P. 25–29.
10. Effect of the GABA (B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors / [Koek G.H., Sifrim D., Lerut T. et al]. // Gut. – 2003. – Vol.52. – P. 1397–1402.
 11. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in normal subjects / [Lidums I., Lehmann A., Checklin H. et al]. // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 7–13.
 12. Diagnosis and therapy of weakly-acid/non-acidic gastroesophageal reflux disease / [Meining A., Bajbouj M., Stein H.J., Schmid R.M]. // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2005. – Vol. 130. – P. 2266–2269.
 13. Moayyedi P. Gastro-oesophageal reflux disease / P. Moayyedi, N. Talley. J. // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 2086–2100.
 14. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial / [Omari T.I., Benninga M.A., Sansom L. et al]. // J. Pediatr. – 2006. – Vol. 149. – P. 468–474.
 15. Papasavas P.K. Effectiveness of laparoscopic fundoplication in relieving the symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) and eliminating antireflux medical therapy / Papasavas P.K., Keenan R.J., Yeane W.W. // Surg. Endosc. – 2003. – Vol. 17. – P. 1200–1205.
 16. Richter J.E. Duodenogastric reflux-induced (alkaline) esophagitis / Richter J.E. // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2004. – Vol. 7. – P. 53–58.
 17. Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease / Tack J. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. 48–54.
 18. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? / [Tack J., Koek G., Demedts I. et al.]. // Am. J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 981–988.

Сведения об авторах:

Степанов Ю.М., д. мед. н., зав. каф. гастроэнтерологии и терапии ФПО ДГМУ.

Арби Мохаммед, аспирант каф. гастроэнтерологии и терапии ФПО ДГМУ.

Адрес для переписки:

Степанов Юрий Миронович. 49074, г. Днепрпетровск, пр. Правды, 96, ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины», каф. гастроэнтерологии и терапии ФПО.

Тел. : +38(056)2271039

e-mail: stepanov@dsma.dp.ua

УДК 616.348-002:616.34:616-072.7

Ю.М. Степанов, Н.С. Федорова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА И ДРУГИХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Днепрпетровская государственная медицинская академия

Ключові слова: *неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, фекальний кальпротектин, С-реактивний білок, лейкоцити.*

Ключевые слова: *неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, фекальный кальпротектин, С-реактивный белок, лейкоциты.*

Key words: *ulcerative colitis, Crohn's disease, fecal calprotectin, C-reactive protein, leukocytes.*

У хворих на неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона здійснено порівняльну оцінку рівнів ФК, клінічних індексів активності запалення, таких як Best і Truelove та інших маркерів (С-реактивного білка і рівня лейкоцитів крові). Отримані результати довели, що індекси Best і Truelove корелюють з низьким ступенем достовірності з такими лабораторними показниками, як С-реактивний білок і рівень лейкоцитів. Між фекальним кальпротектином та більшістю вищезазначених показників, навпаки, встановлено суттєву кореляцію, що вказує на фекальний кальпротектин як високочутливий і надійний маркер діагностики запалення кишечника.

У больных с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона проведена сравнительная оценка уровней фекального кальпротектина, клинических индексов активности воспаления, таких как индексы Best и Truelove и других маркеров (С-реактивного белка и уровня лейкоцитов крови). Полученные результаты доказали, что индексы Best и Truelove коррелировали с низкой степенью достоверности с такими лабораторными показателями, как С-реактивный белок и уровень лейкоцитов. Между фекальным кальпротектином и большинством вышеуказанных показателей, наоборот, установлена существенная корреляция, что указывает на фекальный кальпротектин как на высокочувствительный и надежный маркер диагностики воспаления кишечника.

In patients with ulcerative colitis and Crohn's disease there was performed comparative estimation of fecal calprotectin levels, clinical indexes of the inflammation activities such as indexes Best and Truelove and the others markers, such as, C-reactive protein and level of leukocytes in blood. The received results have proved, that indexes Best and Truelove correlated with low degree of validity with such laboratory factor as C-reactive protein and level of leukocytes. Between fecal calprotectin and majority of the above-mentioned factors, on the contrary, there was established essential correlation, that points that fecal calprotectin is the high-sensitive and reliable marker in diagnostics of bowel inflammation.

В последние десятилетия наметилась негативная тенденция к росту числа хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК). Так, по данным разных

авторов, ежегодно регистрируют от 2 до 11 новых случаев заболевания неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (БК) на 100 тыс. населения [5,11], причем