



Московский  
клинический научно-  
практический центр  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

# Эффективность эзомепразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Д.С. Бордин, О.И. Березина, О.Б. Янова, В.А. Ким

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

*В целом эффективность всех ингибиторов протонной помпы при длительном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни одинакова. Тем не менее эзомепразол (Нексиум) имеет преимущества в тех случаях, когда требуется более выраженное подавление кислотопродукции. На примере пациентки с эрозивным рефлюкс-эзофагитом степени С по Лос-Анджелесской классификации рассмотрена эффективность эзомепразола.*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта, омепразол, Нексиум

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это состояние, при котором рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений [1]. ГЭРБ характеризуется широким спектром как пищеводных (изжога, регургитация, загрудинная боль), так и внепищеводных симптомов (ассоциированные с рефлюксом бронхиальная астма, кашель, ларингит и др.). У трети больных заболевание осложняется рефлюкс-эзофагитом, длительное существование которого приводит к развитию стриктуры, пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода [2]. Согласно результатам исследования МЭГРЕ, распространенность ГЭРБ в Москве до-

стигает 23,6%, в других городах России – 13,3% [3].

В основе патогенеза ГЭРБ лежит гастроэзофагеальный рефлюкс. К основным механизмам его формирования относятся неэффективность антирефлюксного барьера (снижение давления и транзиторные расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС)), повышение внутрибрюшного давления, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Источником рефлюкса является «кислотный карман», образующийся после приема пищи [4].

Медикаментозное лечение направлено на устранение и контроль симптомов ГЭРБ, лечение и профилактику ее осложнений [5]. Препаратами скорой помощи

при изжоге считаются антациды и альгинаты [6, 7]. Наиболее эффективными лекарственными средствами для контроля симптомов и лечения рефлюкс-эзофагита признаны ингибиторы протонной помпы (ИПП) [8]. Они уменьшают объем и повышают рН (снижают агрессивность) «кислотного кармана» за счет снижения кислотопродукции желудка [9, 10]. Доказано преимущество ИПП перед блокаторами  $H_2$ -рецепторов и прокинетиками в контроле изжоги (относительный риск (ОР) изжоги при использовании прокинетиков 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73–1,01; при использовании блокаторов  $H_2$ -рецепторов ОР 0,77; 95% ДИ 0,60–0,99; при назначении ИПП ОР 0,37; 95% ДИ 0,32–0,44) [11]. Четырехнедельный прием ИПП обеспечивает заживление рефлюкс-эзофагита у 90% больных [12]. Тем не менее у 10–40% больных ГЭРБ не удается полностью купировать или уменьшить выраженность симптомов при использовании стандартной дозы ИПП [13]. Неэффективность ИПП у пациентов с ГЭРБ обусловлена влиянием множества факторов. Среди них недостаточное подавление кислотопродукции, связанное с особенностями фармакокинетики



препарата, и несоблюдение большими рекомендацией врача (доза и время приема ИПП) [14, 15]. По нашим данным, у 154 больных ГЭРБ, получавших ИПП в стандартной суточной дозе, в 13,6% случаев терапия оказалась неэффективной. Причинами сохранения изжоги в 4,5% случаев стали индивидуальные особенности фармакокинетики препарата, в 9,1% – нерефлюксные механизмы формирования симптомов на фоне психической дезадаптации [16]. Эффективность ИПП при ГЭРБ определяется их способностью устранять «кислотный карман». Следовательно, при большем его объеме требуется более выраженное подавление секреции желудка – увеличение дозы или кратности приема ИПП либо его замена на более эффективный препарат.

#### Клинический случай

Больная Х. 32 лет обратилась в Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ) в феврале 2014 г. с жалобами на выраженную изжогу после приема пищи, усиливающуюся при наклоне тела вперед и в положении лежа, «пекуще-жгучие» ощущения в эпигастральной области через 10–15 минут после еды. Периодически возникало ощущение кома за грудиной при глотании.

Изжога при погрешностях в диете беспокоила с 2002 г., однако больная к врачам не обращалась, самостоятельно принимала антациды и ферменты. Со временем эпизоды изжоги участились. В конце 2012 г. выраженность изжоги усилилась, появились «пекуще-жгучие» ощущения в эпигастральной области после еды, в связи с чем пациентка самостоятельно курсами по две-три недели принимала ИПП. На фоне терапии самочувствие улучшалось, при отмене препаратов спустя какое-то время снова ухудшалось (последний прием ИПП в ноябре 2013 г.). Значительное ухудшение состояния отмечалось в январе 2014 г. – изжога приобрела постоянный

характер. Тогда возобновились «пекуще-жгучие» боли в эпигастрии, возникло ощущение кома за грудиной при глотании пищи. Пациентка обратилась в МКНЦ для обследования и назначения терапии.

Из анамнеза известно, что больная росла и развивалась нормально. Сопутствующих заболеваний нет. Работает бухгалтером, ведет малоподвижный образ жизни (работа связана с компьютером). Курит (полпачки или пачка в день) на протяжении 12 лет. Применение алкогольных и наркотических веществ отрицает. Аллергические реакции на лекарственные средства отсутствуют.

При осмотре: нормостеническое телосложение, умеренное питание (индекс массы тела 21,5 кг/м<sup>2</sup>). Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы без патологии. Живот правильной формы, симметричный, при пальпации болезненный в эпигастральной области. Печень и селезенка не увеличены.

Результаты эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС): эрозивный рефлюкс-эзофагит степени С по Лос-Анджелесской классификации (рис. 1; в нижней трети пищевода слизистая оболочка отечная, гиперемирована, определяются эрозии неправильной

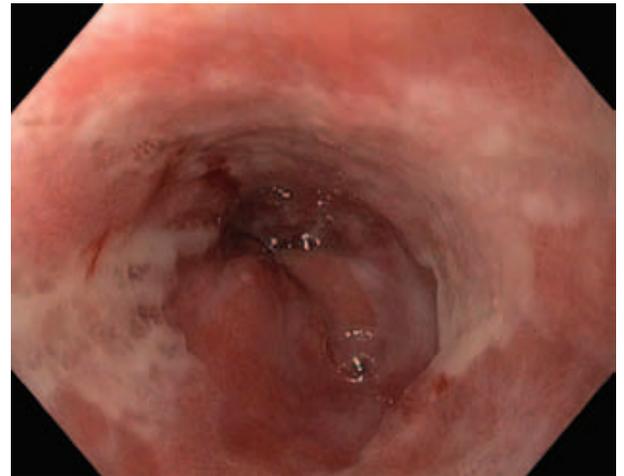


Рис. 1. Рефлюкс-эзофагит

формы, распространяющиеся на две и более складки, охватывают менее 75% окружности пищевода, дно покрыто фибрином), хронический гастрит с наличием эрозий, дуоденит. Для диагностики *Helicobacter pylori* при ЭГДС выполнен быстрый уреазный тест, а также анализ крови на антитела иммуноглобулина класса G к *H. pylori*. Оба метода дали отрицательный результат.

С целью определения причины дисфагии выполнена манометрия пищевода. Диагностирован сегментарный дистальный эзофагоспазм (рис. 2; давление покая НПС 17,7 мм рт. ст. (норма),

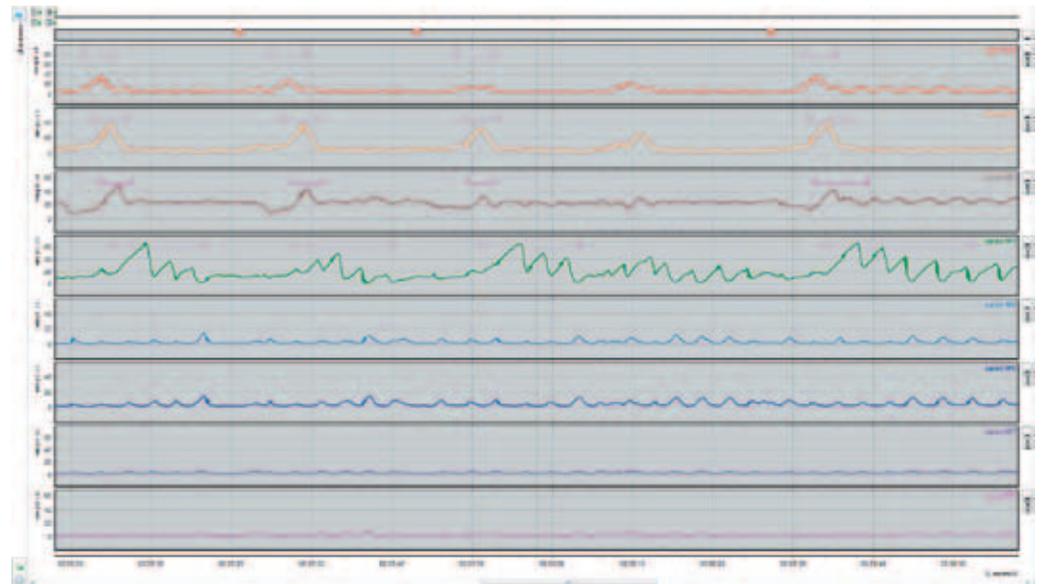


Рис. 2. Сегментарный дистальный эзофагоспазм

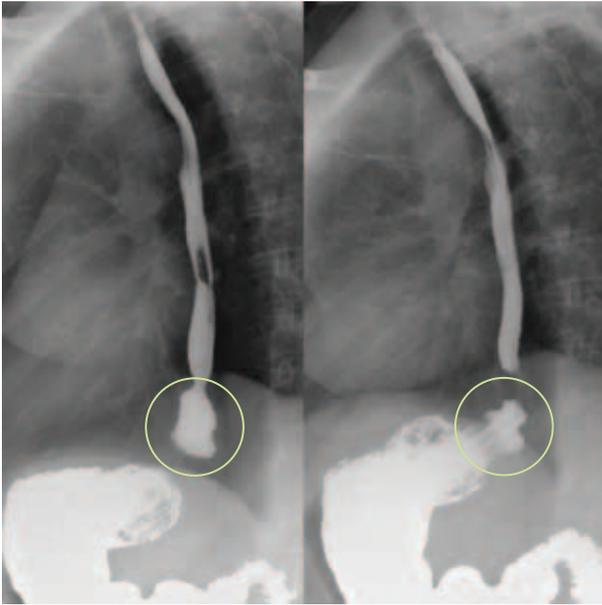


Рис. 3. Маленькая нефиксированная аксиальная кардиальная ГПОД

остаточное давление 4,6 мм рт. ст. (норма), расслабление в пределах нормы. Все сокращения в теле пищевода перистальтические с нормальной амплитудой волны, в дистальном отделе тела пищевода (на 3 см от уровня НПС) сокращения длительные (15,2 с),

многопиковые). Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с контрастным веществом (рис. 3) показало наличие скользящей ГПОД малых размеров. В проведении суточного рН-мониторирования необходимости не было, поскольку при наличии рефлюкс-эзофагита сомнений в диагнозе ГЭРБ нет. На основании клинико-инструментальных данных установлен эрозивный рефлюкс-эзофагит, степень С по Лос-Анджелесской классификации. ГПОД. Хронический гастрит с наличием эрозий, не ассоциированный с *H. pylori*, обострение.

В течение 20 дней больная получала омепразол 20 мг два раза в день за 30 минут до завтрака и ужина. На фоне лечения боли в эпигастральной области были купированы, что способствовало незначительному улучшению самочувствия. Изжога, ощущение кома при глотании сохранялись. Чтобы установить причины неэффективности терапии омепразолом 40 мг/сут, была проведена суточная рН-метрия (пищевод-

ный датчик установлен на 5 см выше НПС) (рис. 4). Выявлены нормоацидные значения рН желудка (среднее значение в течение суток 2,3), признаки кислых гастроэзофагеальных рефлюксов (индекс DeMeester 15,69 (норма < 14,72)). На этом основании констатирован недостаточный антисекреторный эффект омепразола. Больной назначили Нексиум 40 мг утром за 30 минут до приема пищи. В течение недели изжога была купирована.

Пациентке был рекомендован основной курс терапии продолжительностью восемь недель. Изжога не беспокоила, исчезло ощущение кома за грудиной при глотании. При контрольной ЭГДС через восемь недель терапии эрозии в пищеводе эпителизированы, достигнута эндоскопическая ремиссия ГЭРБ (рис. 5). При контрольной манометрии пищевода отмечалась положительная динамика: признаков сегментарного дистального эзофагоспазма не выявлено, картина соответствовала нормальной моторике пищевода (все сокращения в теле пищевода перистальтические с нормальной

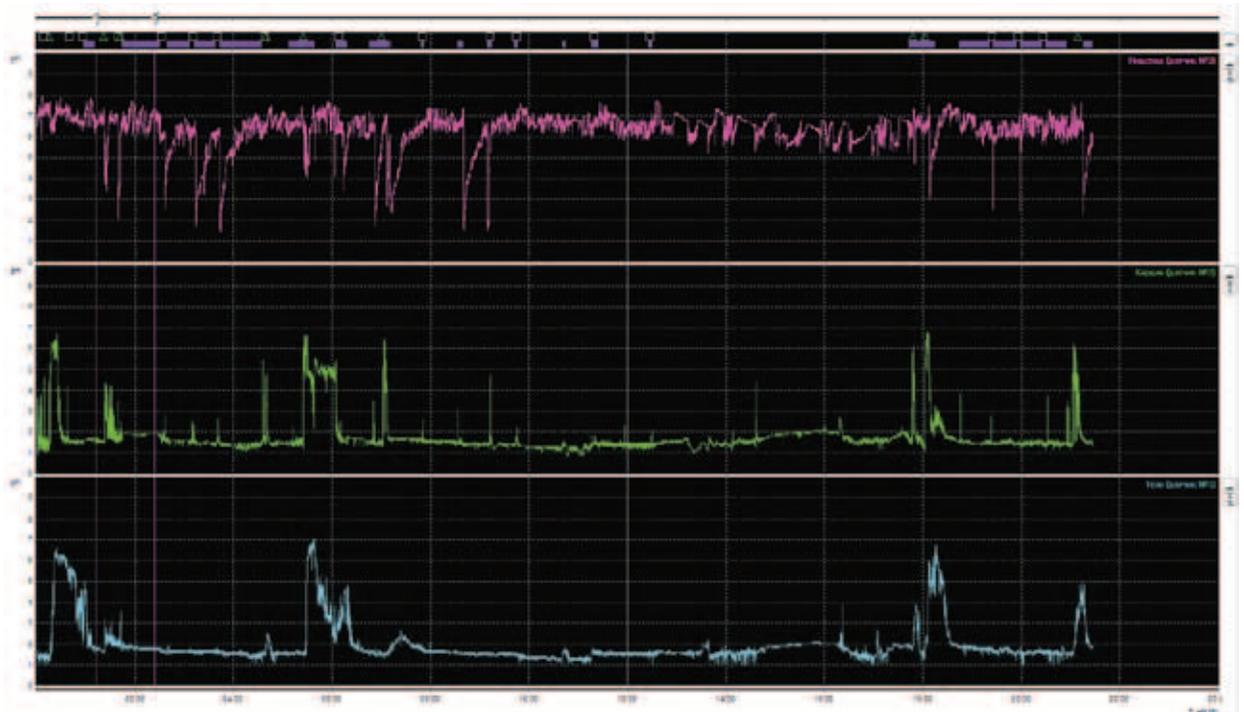


Рис. 4. Нормоацидные значения рН желудка (средний и нижний графики), кислые гастроэзофагеальные рефлюксы (верхний график)



амплитудой и длительностью волн) (рис. 6).

Следовательно, эзофагоспазм носил вторичный характер на фоне воспаления. Об этом свидетельствовало и исчезновение жалоб на ощущение кома за грудиной при глотании на фоне антисекреторной терапии.

Рекомендовано поддерживающее лечение Нексиумом 20 мг за 30 минут до завтрака длительно, при возникновении изжоги дозу увеличивать до 40 мг/сут.

### Обсуждение

Сохранение изжоги, несмотря на прием стандартной дозы ИПП, становится все более распространенной проблемой в клинической практике. Причины неэффективности ИПП принято подразделять на две группы:

- ✓ у больного подтвержден диагноз ГЭРБ, но прием ИПП не устраняет симптомов;
- ✓ у больного не ГЭРБ, поэтому ИПП не имеют точки приложения.

В первом случае симптомы обусловлены [14]:

- сохранением патологического кислотного рефлюкса (из-

за снижения биодоступности и ускоренного метаболизма ИПП, низкого комплаенса больного, неправильного назначения ИПП относительно приема пищи);

- повышенной чувствительностью пищевода, вследствие которой «нормальный» кислый рефлюкс вызывает симптомы (гиперсенситивный пищевод);
- некислотным рефлюксом (дуоденогастральный рефлюкс, желчный рефлюкс).

Другие патологии, не связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом [17]:

- функциональная изжога;
- моторные нарушения пищевода (ахалазия, эзофагоспазм, склеродермия);
- эозинофильный, лекарственный, инфекционный эзофагит;
- заболевания соседних органов (желчнокаменная болезнь, онкологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, нейромышечные заболевания и др.).

Выявление у больной Х. типичного рефлюкс-эзофагита при ЭГДС не оставляло сомнений в диагнозе ГЭРБ. Одной из наи-



Рис. 5. После восьминедельной терапии Нексиумом воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода не отмечалось

более частых причин сохранения изжоги при ГЭРБ является неправильный режим приема ИПП относительно приема пищи. Большинство ИПП следует назначать за 30 минут до завтрака, что позволяет обеспечить максимальную концентрацию препарата в плазме крови в период максимальной стимуляции кислотопродукции принятой пищей [18]. Такой режим приема ИПП

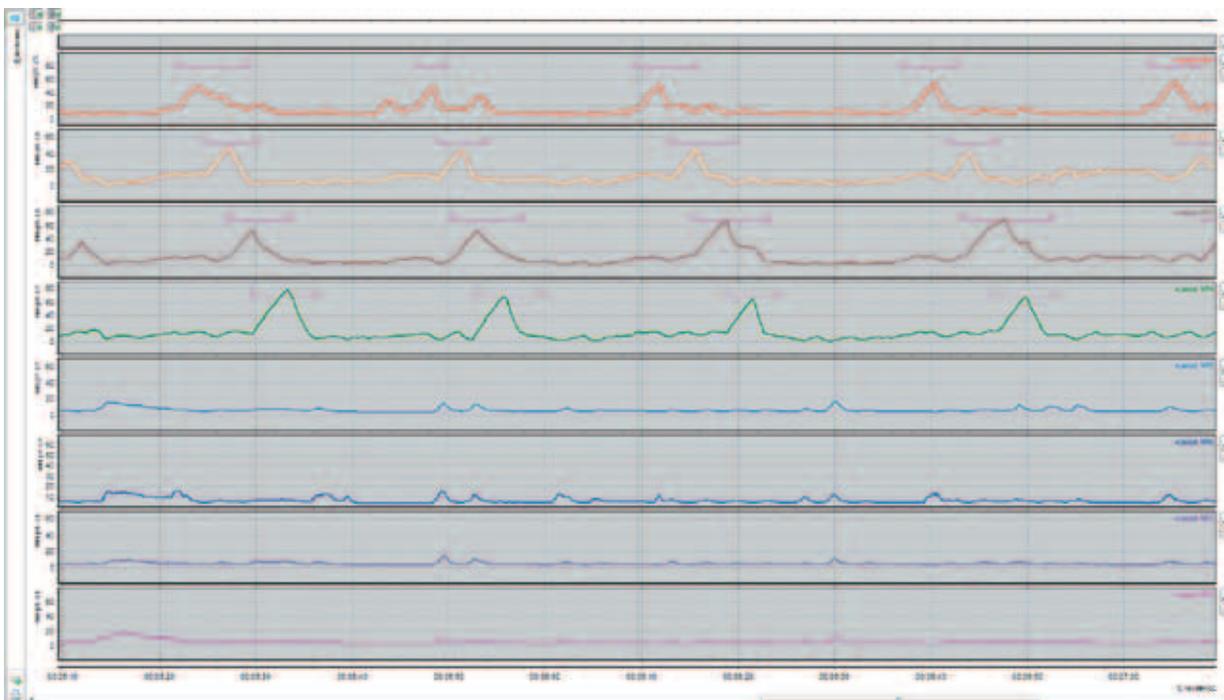


Рис. 6. Манометрия пищевода после восьминедельной терапии Нексиумом



соблюдают лишь 46% больных. 39% принимают лекарственное средство более чем за час до еды, 30% – после еды, 28% – перед сном, 3% – по необходимости, что снижает эффективность лечения [19]. Больная Х. получала омепразол за 30 минут до приема пищи два раза в день.

Если причиной сохранения симптомов является недостаточное подавление кислотопродукции и сохранение кислотного рефлюкса, следует увеличить дозу или заменить ИПП [20]. Показано, что на терапию стандартными дозами ИПП отвечает 80–90% больных ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом степеней А и В по Лос-Анджелесской классификации, а на удвоенные дозы – такое же число больных со степенями С и D. Среди пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью стандартные дозы ИПП эффективны у 50–60%, из оставшихся 40% на удвоенные дозы ИПП отвечают около 60–70%. Таким образом, остается примерно 10% больных, которые требуют либо другого лечения, либо пересмотра диагноза [21].

Одной из причин сохранения симптомов на фоне лечения являются особенности метаболизма ИПП. У больных с ускоренным метаболизмом концентрация препарата может не достигать значений, достаточных для обеспечения адекватного антисекреторного эффекта [22]. Эзомепразол (S-изомер омепразола) в меньшей степени

метаболизируется системой цитохромов P450 печени по сравнению с R-изомером омепразола, что снижает вариабельность его клинических эффектов [23].

По данным многоцентрового исследования, включавшего 99 больных ГЭРБ, у которых, несмотря на прием стандартной дозы ИПП в течение восьми недель, сохранялись симптомы, при замене ИПП на эзомепразол (Нексиум) в дозе 40 мг наблюдалось достоверное уменьшение частоты возникновения и выраженности изжоги, регургитации и боли в эпигастрии [24].

Особое внимание было уделено диагностике *H. pylori*, отсутствие которого подтверждено двумя методами. Необходимость его диагностики и лечения у пациентов, которым планируется длительное лечение ИПП (как правило, при эрозивном рефлюкс-эзофагите), связана с тем, что длительное подавление кислотопродукции у больных, инфицированных *H. pylori*, без эрадикации способствует прогрессированию атрофии слизистой оболочки желудка [25]. Метаанализ рандомизированных клинических исследований (десять исследований, 15 316 пациентов) показал преимущество эзомепразола перед другими ИПП в заживлении рефлюкс-эзофагита. Через четыре недели его эффективность была выше на 10% (ОР 1,1; 95% ДИ 1,05–1,15), через восемь недель терапии – на 5% (ОР 1,05; 95% ДИ 1,02–1,08). Наибольшее преимущество эзо-

мепразола отмечалось у больных с тяжелым рефлюкс-эзофагитом: показатель NNT (number needed to treat, количество больных, которых необходимо пролечить для достижения одного хорошего результата) составил 50 при степени А по Лос-Анджелесской классификации, 33 – при степени В, 14 – при степени С, 8 – при степени D [26].

У 1391 больного с рефлюкс-эзофагитом и изжогой было продемонстрировано преимущество эзомепразола 20 мг/сут перед лансопразолом 15 мг/сут в поддержании клинико-эндоскопической ремиссии в течение шести месяцев (83% (95% ДИ, 80–86% против 74% (95% ДИ, 70–78%),  $p < 0,0001$ ). При анализе в зависимости от исходной степени рефлюкс-эзофагита отмечалось нарастание преимущества эзомепразола по мере увеличения тяжести рефлюкс-эзофагита [27].

## Заключение

При длительном лечении ГЭРБ эффективность всех ИПП сходна [5]. Вместе с тем эзомепразол (Нексиум) имеет преимущества в ситуациях, требующих более выраженного подавления кислотопродукции, – при неэффективности контроля симптомов на фоне применения стандартной дозы других ИПП, а также для достижения и поддержания эндоскопической ремиссии заболевания у больных рефлюкс-эзофагитом степеней С и D по Лос-Анджелесской классификации. ●

## Литература

1. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.
2. Parasa S., Sharma P. Complications of gastro-oesophageal reflux disease // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2013. Vol. 27. № 3. P. 433–442.
3. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Терапевтический архив. 2011. Т. 83. № 1. С. 45–50.
4. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 2. С. 76–81.
5. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 5. С. 3–11.
6. Бордин Д.С., Машарова А.А. Эффективность маалокса при длительной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 5. С. 349–352.
7. Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д. и др. Оценка эффективности альгинат-рафтового барьера в лечении



- гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 6. С. 77–81.
8. *Donnellan C., Preston C., Moayyedi P., Sharma N.* WITHDRAWN: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 2. CD003245.
  9. *Rohof W.O., Bennink R.J., Boeckxstaens G.E.* Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the acid pocket in the stomach // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. № 7. P. 1101–1107.
  10. *Sifrim D., Penagini R.* Закрытие кислотного кармана в желудке для предотвращения рефлюкса после еды // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* 2014. Т. 7. № 2. С. 69–71.
  11. *Van Pinxteren B., Numan M.E., Bonis P.A. et al.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 4. CD002095.
  12. *Holtmann G., Adam B., Liebrechts T.* Review article: the patient with gastro-oesophageal reflux disease – lifestyle advice and medication // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. Suppl. 8. P. 24–27.
  13. *Fass R., Shapiro M., Dekel R., Sewell J.* Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22. № 2. P. 79–94.
  14. *Fass R.* Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 6. № 4. P. 393–400.
  15. *Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Константинов В.И.* Комплайнс: определяющие факторы и пути оптимизации приверженности к лечению // *Сибирское медицинское обозрение.* 2010. № 5 (65). С. 94–97.
  16. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др.* Факторы, влияющие на эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонного насоса // *Терапевтический архив.* 2012. Т. 84. № 2. С. 16–20.
  17. *Dellon E.S., Shaheen N.J.* Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 139. № 1. P. 7–13.
  18. *Robinson M.* Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors – overview and clinical implications // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. Suppl. 6. P. 1–10.
  19. *Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P.* Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. № 10. P. 1473–1477.
  20. *Морозов С.В., Цодикова О.М., Исаков В.А. и др.* Влияние эзомепразола и рабепразола на закисление пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, интенсивно метаболизирующих ингибиторы протонного насоса // *Терапевтический архив.* 2005. Т. 77. № 2. С. 21–25.
  21. *Исаков В.А.* НЭРБ и ЭРБ: две стороны одной медали? // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* 2008. Т. 1. № 3. С. 166–168.
  22. *Klotz U.* Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors (PPIs) // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 65. № 1. P. 1–2.
  23. *Johnson D.A.* Review of esomeprazole in the treatment of acid disorders // *Expert Opin. Pharmacother.* 2003. Vol. 4. № 2. P. 253–264.
  24. *Jones R., Patrikios T.* The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro-oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor // *Int. J. Clin. Pract.* 2008. Vol. 62. № 12. P. 1844–1850.
  25. *Malferteiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al.* Management of Helicobacter pylori infection – the Mastricht IV/ Florence Consensus Report // *Gut.* 2012. Vol. 61. № 5. P. 646–664.
  26. *Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B., Spiegel B.M.* Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 12. P. 1452–1458.
  27. *Lauritsen K., Devière J., Bigard M.A. et al.* Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17. № 3. P. 333–341.

### Efficacy of Esomeprazole in Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease

D.S. Bordin, O.I. Berezina, O.B. Yanova, V.A. Kim

*Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department*

Contact person: Dmitry Stanislavovich Bordin, d.bordin@mknc.ru

*Overall, efficacy of all proton pump inhibitors during a long term administration is considered to be the same. Nonetheless, esomeprazole (Nexium) has advantages in case a more pronounced inhibition of acid production is required. Efficacy of esomeprazole was evaluated in female patient having grade C reflux esophagitis according to the Los Angeles classification.*

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis, Barrett's esophagus, omeprazole, Nexium

гастроэзофагеальная