

# Опыт применения омепразола быстрого высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с функциональной диспепсией и с синдромом раздраженного кишечника с запором

О.В. Крапивная, С.А. Алексеенко

НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД»

ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России

**Крапивная Оксана Владимировна** – Контактная информация: ovkrapivnaya@gmail.com

**Алексеенко Сергей Алексеевич** – Контактная информация: alexeeenko@mail.fesmu.ru

**Цель исследования.** Изучить распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и функциональной диспепсии (ФД) у больных с синдромом раздраженного кишечника с запором (СРК-3), оценить влияние терапии «по требованию» омепразолом быстрого высвобождения на динамику клинической симптоматики ГЭРБ и показатели рН-метрии у пациентов с ФД и СРК-3.

**Материал и методы.** Обследован 131 пациент с СРК-3. Диагноз СРК-3 и ФД устанавливали согласно III Римским критериям, ГЭРБ – на основании результатов клинических, эндоскопических и рН-метрических методов исследования. У 15 пациентов с ГЭРБ, ФД, СРК-3 изучили клиническую симптоматику ГЭРБ, оценили показатели суточной рН-метрии до и на фоне приема «по требованию» 20 мг омепразола быстрого высвобождения (Омез Инста, «Dr. Reddy's Laboratories», LTD).

**Результаты.** У 56% больных с СРК-3 диагностирована ГЭРБ, у 63% больных – ФД. Сочетание ГЭРБ и ФД наблюдалось у 46% больных с СРК-3. После однократного приема 20 мг омепразола быстрого высвобождения у 80% отмечалось купирование клинической симптоматики ГЭРБ, достоверное уменьшение индекса DeMeester ( $p < 0,01$ ), количества гастроэзофагеальных рефлюксов ( $p < 0,01$ ) и времени регистрации  $pH < 4$  в дистальном отделе пищевода ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Сочетание ГЭРБ и ФД наблюдается у 46% пациентов с СРК-3. Применение омепразола быстрого высвобождения при ГЭРБ, ФД и СРК-3 позволяет у 80% больных купировать клинические симптомы ГЭРБ, «контролировать» уровень рН в пищеводе и желудке.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, запор, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, омепразол быстрого высвобождения.

## Application of immediate-release omeprazole at gastroesophageal reflux disease with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome with constipation

O. V. Kravivnaya, S. A. Alekseyenko

**Aim of investigation.** To study prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) and functional dyspepsia (FD) among patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C), to estimate effect of «on demand» treatment by immediate-release omeprazole on dynamics of GERD clinical symptoms and scores of pH-metry in patients with FD and IBS-C.

**Material and methods.** Overall 131 patients with IBS-C were investigated. IBS-C and FD diagnosis were established according to Rome III criteria, GERD – according to data of clinical examination, endoscopy and pH-metry. Clinical symptoms of GERD, scores of 24-hour pH-metry prior to and on the background of ondemand intake of 20 mg of immediate-release omeprazole (Omez Insta, «Dr. Reddy's Laboratories, LTD») was estimated in 15 patients with GERD, FD, IBS-C.

**Results.** GERD was diagnosed in 56% of patients with IBS-C, FD – in 63% of patients. Combination of GERD and FD was revealed in 46% of IBS-C patients. Intake of 20 mg immediate-release omeprazole as a single dose provided relief of GERD clinical symptomatology in 80% of patients, significant reduction of DeMeester score ( $p < 0,01$ ), number of gastroesophageal reflux episodes ( $p < 0,01$ ) and time with  $pH < 4$  in distal part of esophagus ( $p < 0,01$ ).

**Conclusions.** Combination of GERD and FD was observed in 46% of patients with IBS-C. Application of immediate-release omeprazole in GERD, FD and IBS-C allows to relieve symptoms of GERD in 80% of patients, to «control» level of esophageal and gastric pH.

**Key words:** irritable bowel syndrome, constipation, gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, immediate-release omeprazole.

## Введение

В последнее время описывают частое сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) в популяционных и клинических исследованиях. СРК выявляется у 30–50% больных ГЭРБ. В свою очередь, около 1/3 больных с СРК имеют симптомы сопутствующей ГЭРБ [1]. Частота ФД у пациентов с СРК колеблется от 39 до 87% [5]. ФД в 3,5 раза чаще встречается у пациентов с ГЭРБ, чем у лиц без ГЭРБ [4]. Сопутствующие СРК и ФД оказывают отрицательное влияние на результаты лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы (ИПП) [8]. Причинами низкой эффективности ИПП у больных с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут быть, с одной стороны, нарушения моторики ЖКТ у больных с ФД и СРК, влияющие на фармакокинетику лекарственных препаратов, с другой стороны, прием ингибиторов протонной помпы с отсроченным высвобождением. Распространенность ГЭРБ и ФД у больных с СРК с запором (СРК-3) не изучена. Эффективность ИПП быстрого высвобождения у больных с сочетанием ГЭРБ, ФД и СРК-3 не определена.

**Цель исследования** — изучить распространенность ГЭРБ и ФД у больных с СРК-3 на основании клинических, эндоскопических и рН-метрических данных, оценить влияние терапии «по требованию» омепразолом быстрого высвобождения на динамику клинической симптоматики ГЭРБ и показатели рН-метрии у пациентов с ФД и СРК-3.

## Материал и методы исследования

Обследован 131 пациент с СРК-3 (110 женщин и 21 мужчина, средний возраст  $38,7 \pm 1,1$  года). Диагноз ФД и СРК-3 устанавливали согласно III Римским критериям. Всем пациентам с СРК-3 выполнили эзофагогастродуоденоскопию

(ЭГДС). ГЭРБ диагностировали на основании результатов клинических, эндоскопических и рН-метрических методов исследования. Эрозивный эзофагит устанавливали при наличии эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки пищевода, степень которого оценивали по Лос-Анджелесской классификации [7]. Неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) диагностировали при наличии изжоги или кислой отрыжки два и более раза в неделю и при отсутствии видимых повреждений слизистой оболочки пищевода (по результатам ЭГДС), а также при наличии патологических изменений (по данным рН-метрии) [7].

Пациентам с СРК-3, ФД и отсутствием клинико-эндоскопических проявлений ГЭРБ ( $n = 41$ ) провели суточное мониторирование внутрипищеводного и внутрижелудочного рН с помощью аппарата «Digitrapper Mk III, Synectics Medical». 24-часовая рН-метрия выполнялась с использованием 3-канального катетера с расстоянием между электродами 5 см. Катетер располагали таким образом, чтобы электроды находились на расстоянии 5 см проксимальнее нижнего пищеводного сфинктера (НПС), в зоне НПС и в фундальном отделе желудка. После введения катетера в пищевод пациенту рекомендовали вести дневник с фиксированием времени приема пищи, сна, положения тела, приема лекарственных препаратов, а также отмечать появление симптомов болезни. У 15 пациентов с НЭРБ, ФД и СРК-3 изучили скорость наступления кислотосупрессивного эффекта после приема в режиме «по требованию» омепразола с немедленным высвобождением (Омез Инста, «Dr. Reddy's Laboratories, LTD»). Пациенты не получали антисекреторные препараты в течение 10 дней до выполнения рН-метрии. У всех больных изучили длительность латентного периода (интервал времени от момента приема препарата до подъема интрагастрального уровня рН до 4), продолжительность действия препарата (интервал времени от начала действия препара-

та до падения внутрижелудочного рН менее 4), динамику клинической симптоматики НЭРБ, показатели внутрипищеводного рН. Количественные переменные проанализировали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $\bar{X} \pm m$ ).

## Результаты исследования

По результатам клинического и эндоскопического исследований у 54 (41%) больных с СРК-3 диагностирована ГЭРБ, у 82 (63%) — ФД. Сочетание ГЭРБ и ФД наблюдалось у 41 (31%) пациента с СРК-3. Изолированное течение СРК-3 отмечалось редко — у 36 (28%) больных. Среди лиц, страдающих сочетанной патологией ГЭРБ и СРК-3, доминировала НЭРБ — у 39 (72,2%) больных; у 15 (27,7%) человек выявлен рефлюкс-эзофагит степени А. Для исключения латентно протекающей ГЭРБ мы провели суточное мониторирование внутрипищеводного и внутрижелудочного рН всем больным с сочетанием ФД и СРК-3 и отсутствием клинико-эндоскопических признаков ГЭРБ ( $n = 41$ ). По данным суточной рН-метрии, у 20 (48,8%) пациентов диагностирована НЭРБ (табл. 1). Отрыжка воздухом достоверно чаще встречалась у пациентов с НЭРБ (в 85% случаев), чем у пациентов без НЭРБ (у 42,8%,  $p = 0,009$ ). Индекс симптома для отрыжки воздухом был положительным у больных с НЭРБ ( $63,4 \pm 2,1\%$ ) и отрицательным у пациентов с отсутствием НЭРБ ( $45,3 \pm 1,5\%$ ,  $p < 0,001$ ), по данным рН-метрии. Таким образом, после проведения суточной рН-метрии количество пациентов с диагностированной ГЭРБ среди больных с СРК-3 увеличилось с 54 (41%) до 74 (56%), а доля пациентов с сочетанием ГЭРБ, ФД и СРК-3 выросла с 31 до 46%. В структуре ГЭРБ превалировала НЭРБ (79,7% больных). У 50% больных с сочетанием НЭРБ, ФД, СРК-3

отсутствовали классические симптомы патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Клиническим проявлением НЭРБ у этих больных была отрыжка воздухом. Пациенты с сочетанием НЭРБ, ФД и СРК-3 ( $n = 15$ ) во время проведения суточного мониторирования внутрипищеводного и внутрижелудочного pH принимали 20 мг омепразола с немедленным высвобождением «по требованию» при появлении кислой отрыжки, изжоги или отрыжки воздухом. Латентный период омепразола с немедленным высвобождением составил  $20,3 \pm 5,0$  мин. Средняя продолжительность действия омепразола с немедленным высвобождением в 1-й день приема препарата составила  $6,3 \pm 1,5$  ч. Жалобы на кислую отрыжку, изжогу или отрыжку воздухом были купированы у 12 (80%) пациентов после однократного приема омепразола с немедленным высвобождением, трем пациентам потребовался повторный прием препарата в течение суток. У 80% пациентов отмечалось достоверное снижение индекса DeMeester ( $p < 0,01$ ), уменьшение числа гастроэзофагеальных рефлюксов ( $p < 0,01$ ) и времени регистрации  $pH < 4$  в дистальном отделе пищевода ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

### Обсуждение результатов исследования

Нами установлена высокая частота сочетания СРК с запором, ФД и ГЭРБ — 46%. Результаты эпидемиологического исследования E. Bolling-Sternevald и соавт. [2] показали, что у 2/3 больных с желудочно-кишечными симптомами имеется сочетание ГЭРБ, ФД и СРК. По данным J.C.Y. Wu и соавт., симптомы СРК и ФД были выявлены у 39,9–60,7% пациентов с НЭРБ и у 20,6–47,1% больных эрозивным эзофагитом [10]. Высокая частота ГЭРБ и ФД у больных с СРК-3 может быть обусловлена разными механизмами, связанными с нарушениями моторики ЖКТ. У больных с СРК-3 описан ректогастральный ингибиторный рефлекс, который проявляется замедлением моторики желудка в результате задержки опорожнения прямой кишки и повышением вследствие этого внутрижелудочного давления [1].

Высокое давление в желудке способствует увеличению гастроэзофагеальных рефлюксов за счет повышения частоты переходящих расслаблений НПС [7]. Причиной замедленного опорожнения желудка может быть нарушение сократи-

тельной способности тонкой кишки у больных с СРК в виде удлинения II фазы межпищеварительного моторного комплекса [3]. При СРК выявляют дисбиоз и синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке, которые приводят к повышенному газообразованию и метеоризму [9], что, в свою очередь, может еще больше замедлять опорожнение желудка и усиливать симптомы ФД и ГЭРБ. В соответствии с действующими рекомендациями, диагноз ГЭРБ основывается на выявлении типичных эзофагеальных и/или экстраэзофагеальных симптомов [7]. Однако обнаружение типичных симптомов ГЭРБ у больных, страдающих СРК-3 и ФД, не имеет высокой диагностической ценности, так как классические симптомы патологического гастроэзофагеального рефлюкса, по данным нашего исследования, отсутствуют у 50% больных с сочетанной патологией ЖКТ. Наши данные согласуются с результатами исследования Y. L. Xiao и соавт., которые провели суточный pH-мониторинг 186 пациентам с ФД и выявили характерные для НЭРБ патологические изменения у 32% из них [11]. Результаты нашего исследования и данные литературы свидетельствуют о трудностях диагностики НЭРБ у больных с функциональной патологией

Таблица 1. Распределение больных с ФД и СРК-3 в зависимости от наличия ( $n = 20$ ) или отсутствия ( $n = 21$ ) у них НЭРБ, по данным суточного мониторирования внутрипищеводного pH,  $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Показатель	Без НЭРБ	С НЭРБ
Среднее время с внутрипищеводным $pH < 4/24$ ч, %	$0,9 \pm 0,2$	$19,2 \pm 4,6^*$
Среднее число гастроэзофагеальных рефлюксов	$27,7 \pm 4,5$	$104,4 \pm 2,9^*$
Среднее значение индекса DeMeester/24 ч	$4,6 \pm 0,7$	$69,3 \pm 3,2^*$
Среднее значение индекса симптома для отрыжки воздухом, %	$45,3 \pm 1,5$	$63,4 \pm 2,1^*$

**Примечание.** \* $p < 0,001$  в сравнении с показателями больных без НЭРБ.

Таблица 2. Показатели суточного мониторирования внутрипищеводного pH у больных НЭРБ с ФД и СРК-3 ( $n = 12$ ) до и на фоне однократного приема 20 мг омепразола быстрого высвобождения,  $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Показатель	До лечения	На фоне приема омепразола
Среднее время с внутрипищеводным $pH < 4/24$ ч, %	$18,3 \pm 1,9$	$9,4 \pm 1,7^*$
Среднее число гастроэзофагеальных рефлюксов	$89,0 \pm 10,1$	$49,5 \pm 9,1^*$
Среднее значение индекса DeMeester/24 ч	$65,1 \pm 8,2$	$29,1 \pm 7,1^*$

**Примечание.** \* $p < 0,01$  по сравнению с показателем до лечения.

ЖКТ. В сложных случаях необходимо использовать суточную рН-метрию. Алгоритм лечения больных ГЭРБ с ФД и СРК-3 не разработан. Изучению этой проблемы были посвящены недавно проведенные исследования Н. Мönnikes [8] и J.C.Y. Wu [10]. В исследованиях Н. Мönnikes (2011) приняло участие 1888 больных с ГЭРБ; у 15% из них наблюдались СРК-подобные симптомы. Пациенты получали 40 мг пантопразола в течение 8 нед. Результаты лечения больных пантопразолом через 4 и 8 нед показали, что эффективность его у пациентов с сочетанием ГЭРБ и СРК ниже, чем у пациентов, страдающих изолированной ГЭРБ ( $p < 0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что наличие СРК-подобных симптомов отрицательно влияет на результаты лечения больных ГЭРБ [8]. В исследовании J.C.Y. Wu [10] изучалась эффективность ИПП «по требованию» у больных с разными формами ГЭРБ. Сопутствующие ФД и СРК были двумя независимыми прогности-

ческими факторами неэффективности терапии ГЭРБ «по требованию». Большое значение в использовании данной схемы терапии имеет скорость наступления антисекреторного эффекта ИПП быстрого высвобождения, по данным ряда авторов, выгодно отличаются по скорости наступления антисекреторного эффекта от ИПП с отсроченным высвобождением [6]. Омепразол быстрого высвобождения (в РФ зарегистрированный под торговым названием «Омес Инста») не имеет энтеросолюбильного покрытия, благодаря чему быстро эвакуируется и всасывается в тонкой кишке. По нашим данным, у 80% пациентов с ГЭРБ, ФД и СРК-3 применение омепразола быстрого высвобождения позволяет успешно купировать клинические симптомы ГЭРБ, контролировать уровень рН в пищеводе и желудке, уменьшить количество или купировать гастроэзофагеальные рефлюксы в первый день приема препарата.

## Выводы

Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии наблюдается у 46% пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором. При сочетании ГЭРБ, ФД и СРК-3 у 50% больных отсутствуют классические симптомы ГЭРБ (изжога или кислая отрыжка). Предположить диагноз ГЭРБ таких больных можно при наличии жалоб на частую отрыжку воздухом. При подозрении на ГЭРБ у больных с ФД и СРК-3 необходимо проводить суточную рН-метрию. Применение омепразола быстрого высвобождения (Омега Инста) у 80% больных с ГЭРБ, ФД и СРК-3 позволяет успешно контролировать уровень рН в пищеводе и желудке в первый день приема препарата, способствуя быстрому купированию симптомов ГЭРБ. Поэтому Омес Инста целесообразно использовать для лечения «по требованию» больных ГЭРБ с ФД и СРК-3.

## Список литературы

1. Шептулин А. А., Визе-Хрипунова М. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: есть ли какая-то связь? // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 5. – С.44–48.
2. Bolling-Sternevald E., Aro P., Ronkainen J. et al. Do gastrointestinal symptoms fluctuate in the short-term perspective? The Kalixanda study // Dig. Dis. – 2008. – Vol. 26. – P. 256–263.
3. Evans P. R., Bak Y. T., Shuter B., Hoschl R. et al. Gastroparesis and small bowel dysmotility in irritable bowel syndrome // Dig. Dis. Sci. – 1997. – Vol. 42, N 10. – P. 2087–2093.
4. Gerson L. B., Kahrilas P. J., Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 9, N 10. – P. 824–833.
5. Gwee K. A., Chua A. S. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? // Wld. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 17. – P. 2708–2712.
6. Howden C. W. Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy – potential advantages // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22, N 3. – P. 25–30.
7. Katz P. O., Gerson L. B., Vela M. F. Guidelines for the Diagnosis and Management of GERD // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108. – P. 308–328.
8. Mönnikes H., Heading R. C., Schmitt H. et al. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease // Wld. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, N 27. – P. 3235–3241.
9. Reddymasu S. C., Sostarich S., McCallum R. W. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? // BMC Gastroenterol. – 2010. – Vol. 10. – P. 23.
10. Wu J. C.Y., Lai L. H., Chow D.K.L. et al. Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastro-esophageal reflux disease // Neurogastroenterol. Motil. – 2011. – Vol. 23, N 2. – P. 155–e31.
11. Xiao Y. L., Peng S., Tao J. et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, N 12. – P. 2626–2631.