

*На правах рукописи*

КОЖУРИНА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

ОСТРАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБА В ДИАГНОСТИКЕ  
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

14.01.28– гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2010

Работа выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента Здравоохранения г. Москвы (директор – доктор медицинских наук, профессор Л. Б. Лазебник)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук Машарова Антонина Александровна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Ардатская Мария Дмитриевна

Доктор медицинских наук, профессор Казюлин Александр Нисонович

Ведущее учреждение:

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится 17 сентября 2010 года, в 13.00 часов на заседании Диссертационного Совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента Здравоохранения г. Москвы. Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии Департамента Здравоохранения г. Москвы. Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 86.

Автореферат разослан «17» августа 2010 г.  
Ученый секретарь Диссертационного Совета  
д.м.н., профессор И.А. Комиссаренко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Необходимость разработки и совершенствования методов диагностики и лечения больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), определяется высокой распространенностью этого заболевания. По данным популяционного исследования распространенности ГЭРБ в России МЭГРЕ количественные критерии ГЭРБ выявлены у 13,3% опрошенных (Лазебник Л.Б. и соавт., 2009).

ГЭРБ значительно ухудшает качество жизни больных и может привести к развитию таких осложнений как кровотечение, стриктуры пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома (Маев И.В., Казюлин А.Н., 2006; Ардатская М.Д. с соавторами, 2006).

Диагностика ГЭРБ строится на выявлении и оценке симптомов, данных инструментальных методов, ЭГДС, [суточной рН метрии](#). Среди неинвазивных методов диагностики ГЭРБ отдаётся предпочтение тесту (или эмпирической терапии) с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Положительная динамика и купирование симптомов при приеме стандартной дозы ИПП подтверждают диагноз ГЭРБ. Оценку теста проводят не ранее 7-10 дня терапии (Fass R. et al., 1999; Васильев Ю.В., 2006).

Основой терапии ГЭРБ, по мнению большинства учёных, являются ингибиторы протонной помпы, обладающие самым мощным эффектом среди антисекреторных препаратов (Holtmann G., Adam B., Liebrechts T., 2004; Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., 2007). Однако, отсроченный эффект первой дозы, характерный для ИПП, не позволяет использовать их для быстрого купирования изжоги.

Для быстрого облегчения изжоги используют антациды и препараты альгиновой кислоты (альгинаты). Альгинаты физически препятствуют возникновению гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) за счет образования барьера (рафта) на поверхности содержимого желудка, то есть оказывают антирефлюксный эффект.

Быстрый эффект альгинатов при изжоге, позволяет предположить возможность их использования в качестве нового, диагностического теста в скрининге ГЭРБ.

### Цель исследования

Определить диагностическую и прогностическую ценность острой фармакологической пробы с альгинатом в скрининге и терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

## **Задачи исследования**

1. Определить чувствительность и специфичность однократного приема альгината в качестве нового неинвазивного теста в диагностике ГЭРБ и сравнить с диагностической ценностью тестов с ИПП (омепразоловым и лансопразоловым).
2. Сравнить прогностическую ценность положительного и отрицательного результата фармакологических тестов.
3. На основании динамики клинических данных, суточного рН мониторинга и показателей фармакокинетики омепразола, лансопразола, определить возможность сокращения длительности теста с ИПП.
4. Оценить фармакоэкономические параметры нового диагностического теста с альгинатом.

## **Научная новизна**

Впервые показана возможность использования острой фармакологической пробы с альгинатом в качестве скринингового теста в диагностике ГЭРБ.

Впервые высказано предположение о нерефлюксных механизмах генеза изжоги у больных с отрицательной ОФП с альгинатом.

Доказано, что использование альгинатного теста в качестве неинвазивного метода диагностики ГЭРБ сокращает время диагностического поиска по сравнению с омепразоловым и лансопразоловым с 7 дней до одного дня.

Впервые на основании фармакоэкономического анализа установлено преимущество альгинатного теста в диагностике ГЭРБ по сравнению с тестом с ИПП.

## **Практическая значимость работы**

Альгинатный тест, обладая высокой чувствительностью (96,6%) и специфичностью (87,9%), значительно сокращает время диагностического поиска, уменьшает затраты на диагностику этого широко распространенного заболевания.

Полученные результаты обосновывают использование быстрого неинвазивный тест с альгинатом для диагностики ГЭРБ в качестве альтернативы тесту с ИПП.

Высокая прогностическая ценность отрицательного альгинатного теста

позволяет с 90,8% вероятностью исключить ГЭРБ у больных с чувством изжоги и ориентирует врача на продолжение диагностического поиска направленного на уточнение диагноза и подбор адекватной терапии.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Наиболее значимые результаты исследования внедрены в научно-практическую работу отделения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта ЦНИИ гастроэнтерологии.

### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации были представлены на научно-практических конференциях в форме докладов на VII, VIII, IX и X съездах Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2007-2010), Научно-практической конференции с международным участием «Достижения клинической фармакологии в России»(Москва, 2009), XI European Bridging meeting in gastroenterology (Белград 2009), VII European meeting in gastroenterology (Сараево 2010).

Апробация работы проведена в отделении заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии 23 апреля 2010 года, при участии сотрудников отделений заболеваний поджелудочной железы, эндоскопической диагностики, рентгенологического отделения.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 101 странице компьютерного текста (программа – Microsoft Word 2007, шрифт Times New Roman, размер шрифта – 14, интервал – полуторный) включает введение, обзор литературы, материал и методы, собственные результаты, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Указатель литературы представлен 133 источниками, из них 51 отечественных и 82 зарубежных. Текст диссертации иллюстрирован 16 таблицами, 11 рисунками и 3 клиническими примерами.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ (из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК, 2 - в зарубежных изданиях. В стадии экспертизы по существу патент на изобретение 2010119079/14 «Способ диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни», приоритет от 11.05.2010 г.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Для скрининга ГЭРБ разработан новый неинвазивный альгинатный тест, обладающий высокой диагностической чувствительностью (96,7%) и специфичностью (87,7%), позволяющий сократить время диагностического поиска с 7 дней до 1 дня.
2. Отрицательный результата альгинатного теста диктует необходимость продолжить обследование больных для уточнения причин изжоги и оптимизации терапии.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В исследовании участвовали 344 больных обоого пола старше 18 лет, поступивших в ЦНИИГ с клинической картиной ГЭРБ.

### **Критерии включения в исследование:**

1. Больные с жалобами на изжогу старше 18 лет.
2. Информированное согласие больного на проведение клинико-инструментальных исследований.

### **Критерии исключения:**

1. Прием H<sub>2</sub>-блокаторов, ингибиторов протонной помпы, прокинетиков в течение 10 дней до начала исследования.
2. Сопутствующая патология в стадии обострения, не позволяющая провести инструментальные исследования.
4. Операции на пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе, желчевыводящих путях в анамнезе.
6. Беременность и лактация.
7. Больные, отмечавшие нежелательные явления или неэффективность при терапии исследуемым препаратом в анамнезе.

### **Дизайн исследования**

Работа выполнялась в несколько этапов (рис. 1). Первым этапом было проведение фармакологических тестов у больных с изжогой.

**1 группу** составили 123 больных, которым была проведена ОФП с альгинатом (альгинатный тест). Больной принимал 20 мл альгината с последующей субъективной оценкой результата. Проба считалась положительной, если изжога была купирована.

**Вторую группу** составляли 100 больных, которые получали омепразол по 20 мг 2 раза в день в течение 7 дней (омепразоловый тест).

**В третью группу** вошёл 121 больной, получавший эмпирическую терапию лансопразолом в дозе 30 мг 1 раза в день в течение 7 дней (лансопразоловый) тест.

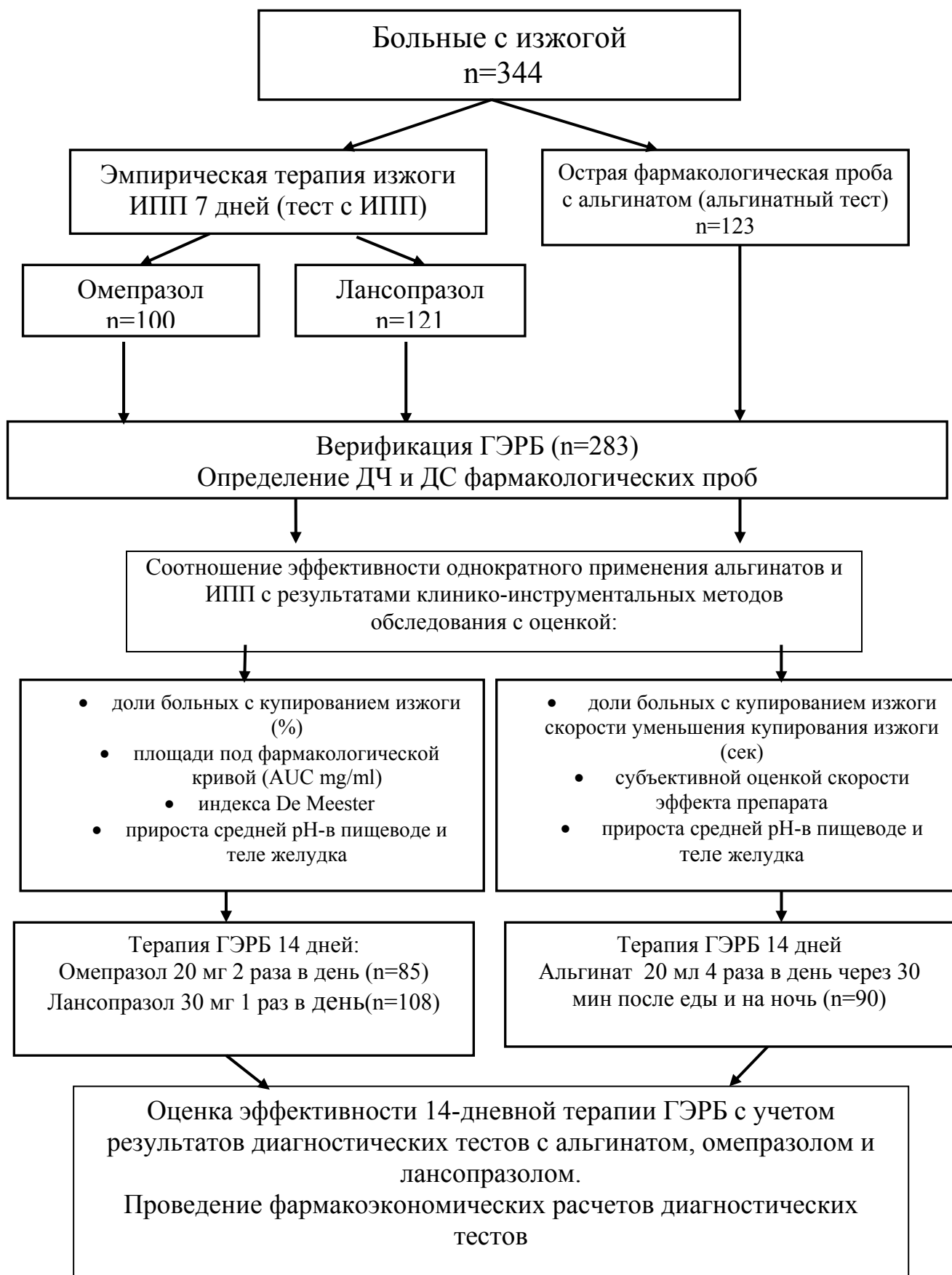


Рисунок 1. Дизайн исследования

Вторая и третья группа явились группами сравнения.

На втором этапе, всем больным проводилось комплексное клинко-инструментальное обследование для диагностики ГЭРБ, указанное в разделе «Методы исследования», с последующим определением диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) фармакологических тестов.

Кроме этого, было оценено соотношение эффективности однократного применения альгинатов и ИПП с результатами клинко-инструментальных методов обследования с оценкой: доли больных с купированием изжоги (%), площади под фармакологической кривой «концентрация-время» (AUC, (ng/ml)\*h), показателя DeMeester, прироста средней pH-в пищеводе и теле желудка.

На третьем этапе проводился 14-дневный курс терапии альгинатом, омепразолом или лансопризолом с определением клинической эффективности и переносимости принимаемых препаратов.

На последнем этапе был проведен фармакоэкономический анализ исследуемых тестов по критериям «затраты-эффективность» и «минимизации затрат»

## **Методы исследования**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросами (рефлюксом) в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, возникающими вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной зоны, которые проявляются симптомами, беспокоящими больного, и/или развитием осложнений. Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация, а наиболее распространенным осложнением-рефлюкс-эзофагит (Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний и ассоциированных с *Helicobacter Pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение), 2010 г.)

*Диагноз ГЭРБ* устанавливали с учетом клинической картины, данных ЭГДС, **суточного pH-мониторинга** («Гастроскан-24», Россия), который проводился больным с эндоскопически негативной формой заболевания, и **манометрии пищевода** («Гастроскан-Д», Россия).

Эндоскопическим критерием ГЭРБ было наличие рефлюкс-эзофагита. Показанием для манометрии пищевода была дифференциальная диагностика ГЭРБ с первичными заболеваниями (ахалазия) и вторичными (при системных заболеваниях, таких как склеродермия, сахарный диабет и др.) поражениями пищевода, при которых может наблюдаться изжога, а так же выявление дисфункции антирефлюксного барьера и неадекватности клиренса пищевода



при ГЭРБ. Суточный рН-мониторинг проводили по традиционной методике с расположением пищевода рН-сенсора на 5 см выше манометрически идентифицированного нижнего пищевода сфинктера. Оценивали индекс DeMeester (в норме меньше 14,72) и процент времени с рН в пищеводе ниже 4 (в норме не превышает 4,2%). Значение хотя бы одного из них, превышающее нормальный уровень, рассматривали как подтверждение наличия патологического кислотного ГЭР и критерий заболевания. Для проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями пищевода проводилось ЭКГ, психодиагностическое тестирование по показаниям, рентгеновское исследование, консультация специалистов (кардиолога, невропатолога, психолога).

Для оценки стадий ГЭРБ использована клиничко-эндоскопическая классификация ГЭРБ, предложенная Ю.В. Васильевым (2004 год).

Исследование фармакокинетики ингибиторов протонной помпы проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

*Динамику симптомов ГЭРБ оценивали по 5-балльной шкале Likert в которой: 1 – симптом отсутствует; 2 – слабая выраженность симптома (можно не замечать, если не думать об этом); 3 - умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 4 - сильная (нарушает дневную активность или сон); 5 - очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон).*

*Самочувствие больных* оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм – плохое самочувствие, 100 мм – отличное самочувствие. Для оценки самочувствия, активности и настроения использовали опросник САН (Доскин В.А., 1973). Качество жизни больных определяли при помощи опросника MOS-SF 36, его результаты обрабатывали программой PsyLab.

*Для оценки психического статуса* использовали сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ) (Зайцев В.П., 1981). Обработку результатов тестирования проводили при помощи программы СМОЛ-Скрининг 6.7. Психологические реакции на болезнь исследовали с помощью личностного опросника Ленинградского психоневрологического НИИ им. В. М. Бехтерева - ЛОБИ (Личко А.Е., 1983; Вассерман Л. И., 1987).

Больным, испытывающим в момент исследования изжогу, проводилась острая фармакологическая проба с альгинатом (альгинатный тест): они принимали 20 мл суспензии гевискона и отмечали устранение или сохранение изжоги в течение не более 10 минут.

Для оценки диагностического значения альгинатного теста использовали следующие показатели: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность

положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата и была определена общая точность теста.

У больных с верифицированным диагнозом ГЭРБ результат теста с альгинатом рассматривали как истинно положительный (ИП) если изжога была купирована (1 балл по шкале Likert) и ложно отрицательный (ЛО), если изжога сохранялась (2-5 баллов по шкале Likert). У больных, диагноз ГЭРБ у которых не был подтвержден, но изжога при приеме альгината прекращалась, тест рассматривали как ложно положительный (ЛП); если изжога сохранялась – как истинно-отрицательный (ИО).

Расчет проводился по формулам:

- $ДЧ = ИП / (ИП + ЛО)$  - доля положительных результатов среди всех больных ГЭРБ.
- $ДС = ИО / (ИО + ЛП)$  - доля отрицательных результатов среди всех исследуемых, у которых диагноз ГЭРБ не подтвержден.
- прогностическая ценность положительного результата =  $ИП / (ИП + ЛП)$
- прогностическая ценность отрицательного результата =  $ИО / (ЛО + ИО)$
- общая точность метода =  $(ИП + ИО) / (ИП + ЛП + ЛО + ИО)$

Оценка омега-разлового и лансопролового теста проводилась по тем же критериям.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В 1 группе из 123 человек преобладали женщины 77 (62,6%), мужчин было 46 (37,4%). Средний возраст больных составил  $43,6 \pm 15,5$  года. Поскольку условием включения в исследование было наличие изжоги, она отмечалась у всех больных первой группы (табл.1), 2/3 больных беспокоила отрыжка воздухом, 1/4 - регургитация, наиболее редкой жалобой была дисфагия, которую отмечали 10,6% больных. Выраженность изжоги была в среднем  $3,4 \pm 0,9$  баллов по шкале Likert.

Прием альгината купировал изжогу у 91 (78,9%) больного (положительная проба). По данным клинико-инструментального обследования, а так же с учетом положительного эффекта последовавшего лечения ИПП, у 87 больных с положительным результатом теста был установлен диагноз ГЭРБ (ИП тест): в эндоскопически негативной стадии у 31 больного (34,4%), в стадии катарального рефлюкс-эзофагита – у 43 (47,8%), в стадии эрозивного рефлюкс-эзофагита – у 16 (17,8%) больных. Следовательно, альгинатный тест оказался истинно положительным у 87 больных. У 4 больных с купированной изжогой диагноз ГЭРБ подтвержден

не был (ЛП тест). При обследовании у 1 больного сахарным диабетом была выявлена неэффективная моторика пищевода, что было расценено как вторичное поражение пищевода, у 3 больных выявлена ахалазия кардии.

Таблица 1

Клинические проявления у больных первой группы исходно

Симптомы	n=123	%	Выраженность симптома, баллы по шкале Likert, M±SD
Изжога	123	100	3,4±0,9
Регургитация (кислая отрыжка)	45	36,6	1,7±0,8
Отрыжка воздухом	78	63,4	1,5±0,7
Дисфагия	13	10,6	1,1±0,6

После однократного приема альгината изжога сохранялась у 32 (26%) больных (отрицательная проба). У 29 из них диагноз ГЭРБ не был подтвержден (ИО тест). При обследовании у 3 больных была выявлена ахалазия кардии, у 3 – диффузный эзофагоспазм, у 6 – стенокардия, проявляющаяся чувством жжения за грудиной с положительным эффектом при приеме нитратов, у 4 больных установлен диагноз остеохондроз грудного отдела позвоночника с корешковым синдромом и положительным эффектом от терапии НПВП. У 13 больных с отрицательным результатом теста при ЭГДС изменений слизистой оболочки пищевода выявлено не было, при суточном рН-мониторинге патологический ГЭР не отмечался, манометрических аномалий не наблюдалось (ИО тест).

При психодиагностическом тестировании были выявлены признаки выраженной психической дезадаптации, поэтому у них наиболее вероятной причиной формирования ощущения изжоги были нерефлюксные механизмы. Данное предположение было подтверждено неэффективностью последовавшего лечения ИПП и положительным эффектом психотропной терапии.

Таким образом, ценность альгинатного теста для диагностики ГЭРБ составила (табл. 2):

$$ДЧ = 87 / (87 + 3) = 0,967 * 100 = 96,7\%$$

$$ДС = 29 / (29 + 4) = 0,877 * 100 = 87,7\%$$

Среди больных **второй** группы мужчин было 24 (24%) и 76 (76%) женщины. Средний возраст больных 40,0±26,4 лет. Выраженность изжоги составила в среднем 3,6±0,7 баллов по шкале Likert.

Из 100 больных, получавших эмпирическую терапию омепразолом

(омепразоловый тест) в течение 7 дней изжога была купирована у 82 больных (положительный тест) из них ИП тест (верифицирована ГЭРБ) оказался у 74 больных. У 8 больных с положительным результатом диагноз ГЭРБ не был подтвержден (ЛП тест). Из них у 3 больных боли за грудиной связанные с верифицированной торакалгией на фоне дорсопатии, у 3- верифицирована ахалазия кардии, у 2 – диффузный эзофагоспазм.

Из 18 больных с сохраняющейся изжогой (отрицательный результат теста) у 7 больных он оказался истинно отрицательным, поскольку данных за ГЭРБ при обследовании не оказалось. У 11 (11%) больных с отрицательным тестом при обследовании была верифицирована ГЭРБ (ЛО тест). По данным суточного рН-мониторинга у них определен недостаточный антисекреторный эффект омепразола к 7 дню терапии.

Расчет ДЧ и ДС омепразолового теста:

ИП-74, ИО-7, ЛО-11, ЛП-8

$ДЧ=74/(74+11)=0,871 \times 100\%= 87,1\%$ ;

$ДС=7/(7+8)=0,467 \times 100\%=46,7\%$

Диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность омепразолового теста составляют 87,1% и 46,7% соответственно.

**В третьей группе** мужчин было 51 (42,15%) женщин - 70 (57,85%), средний возраст  $43,0 \pm 24,0$  года. Выраженность изжоги по шкале Likert в этой группе составила в среднем  $3,6 \pm 0,6$  баллов.

Семидневный прием лансопризола привел к устранению изжоги у 104 из 121 больного (положительный тест). Из них диагноз ГЭРБ был верифицирован у 97 (ИП тест), у 7 больных данных за ГЭРБ не получено (ЛП тест).

Больных, с сохранившейся изжогой (отрицательный тест) было 17, из них у 11 диагностирована ГЭРБ (ЛО тест) и у 6 больных данных за ГЭРБ не было (ИО тест). У 2 из них диагностирована ИБС, у 1 больного остеома мечевидного отростка, у 1 больного - ахалазия кардии, у 2 больных- диффузный эзофагоспазм.

Расчет ДЧ и ДС эмпирической терапии лансопризолом:

ИП-97, ИО-6, ЛО-11, ЛП-7

$ДЧ=97/(97+11)=0,898 \times 100\%= 89,8\%$ ;

$ДС=6/(6+7)=0,463 \times 100\%=46,3\%$

Диагностическая чувствительность и специфичность теста с лансопризолом составляют 89,8% и 46,1% соответственно (табл. 2).

Нужно отметить, что полученные данные не расходятся с описанными ранее результатами омепразолового теста. Так, в работах Spechler S.J.,1992; Fass R. et al., 1998 чувствительность и специфичность омепразолового теста указана 78% и 86% соответственно, а по данным Лазебника Л.Б., Звенигородской Л.А., Таранченко Ю.В., (2003). чувствительность теста с омепразолом составила 82,7%

Таблица 2

## Ценность фармакологических тестов в диагностике ГЭРБ

Результаты теста	Число зарегистрированных случаев		
	Альгинат 20 мл однократно (ОФП) N=123	Омепразол 20 мг 2р/д 7 дней N=100	Лансопризол 30 мг 1р/д 7 дней N=121
Истинно положительные n (P ± sp)	87 (70,7 ± 4,1%)	74 (74±4,4%)	97 (80,2±3,6%)
Ложноположительные n (P ± sp)	4 (3,3 ± 1,6%)	8 (8±2,7%)	7 (5,8±2,1%)
Ложноотрицательные n (P ± sp)	3 (2,4± 1,4%)	11 (11±3,1%)	11 (9,1±2,6%)
Истинно отрицательные n (P ± sp)	29 (23,6 ± 3,8%)	7 (7±2,6%)	6 (5,0±2,0%)
<b>Анализируемые параметры</b>			
Диагностическая чувствительность	96,7%	87,1%	89,8%
<i>95% ДИ</i>	<i>93,8-100</i>	<i>82,8-93,1</i>	<i>86,0-94,9</i>
Диагностическая специфичность	87,7%	46,7%	46,3%
<i>95% ДИ</i>	<i>82,8-99,2</i>	<i>41,1-47,7</i>	<i>38,8-47,4</i>
Прогностическая ценность положительного результата	95,5%	90,2%	93,3%
<i>95% ДИ</i>	<i>92,4-99,8</i>	<i>86,1-96,1</i>	<i>89,8-97,8</i>
Прогностическая ценность отрицательного результата	90,8%	38,9%	35,5%
<i>95% ДИ</i>	<i>85,8-100</i>	<i>27,6-41,5</i>	<i>20,8-38,6</i>
<i>Общая точность метода</i>	<i>94,3%</i>	<i>81%</i>	<i>85,1%</i>
<i>95% ДИ</i>	<i>90,4-99,8</i>	<i>75,7-89,9</i>	<i>79,9-93,0</i>

Итак, чувствительность острой фармпробы с альгинатом в качестве нового неинвазивного теста в диагностике ГЭРБ составила 96,6%, она выше, чем тест с омепразолом (87,1%, при  $p=0,0346$ ) и сопоставима с лансопразоловым тестом (89,8%, при  $p=0,1004$ ).

Специфичность альгинатного теста значимо выше (87,7%), чем тестов с омепразолом (46,7%,  $p=0,0056$ ) и лансопразолом (46,3%,  $p=0,0067$ ).

Эти различия обусловлены фармакологическими особенностями альгинатов, которые обладают непосредственным антирефлюксным механизмом действия.

При этом очень важно, что прогностическая ценность положительного результата альгинатного, омепразолового и лансопразолового теста высоки и сопоставимы (соответственно 95,5%, 90,2% и 93,3%). Однако, невысокий результат прогностической ценности отрицательного теста с ИПП (38,9% для омепразола и 35,5% для лансопразола) свидетельствуют, что результаты отрицательного теста с ИПП не следует расценивать как диагностический критерий исключающий диагноз ГЭРБ. Напротив, высокая прогностическая ценность отрицательного альгинатного теста позволяет с 90,8% вероятностью исключить ГЭРБ и ориентирует врача на продолжение диагностического поиска с целью уточнения диагноза и подбора адекватной терапии. Общая точность альгинатного, омепразолового и лансопразолового тестов в диагностике ГЭРБ составила 94,3%, 81% и 85,1% соответственно.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что больным с изжогой и положительным альгинатный тестом дополнительное обследование не требуется, за исключением ЭГДС, которая необходима для определения формы заболевания, выбора группы препаратов (альгинаты, ИПП или их комбинации), а также определения длительности терапии ГЭРБ. Больные с отрицательным альгинатным тестом нуждаются в детальном инструментальном и психодиагностическом обследовании для уточнения диагноза и оптимизации терапии.

Традиционно, при проведении тестов с ИПП, оценка результата проводится на 7-10 дни. Для уточнения возможности сокращения длительности эмпирической терапии с лансопразолом, препаратом с наиболее высокой биодоступностью, проведена оценка соотношения эффективности однократного применения (ОФП), омепразола и лансопразола с результатами клинико-инструментального обследования (24-х часовой рН-мониторинг, фармакокинетическое исследование) части больным выполняли до лечения, на 1-й (ОФП) и 7 день терапии (табл. 3,4).

После первого приема омепразола показатели патологического ГЭР

несколько, но недостоверно уменьшились (табл. 3). Лишь у 28% больных было отмечено устранение изжоги (рис.2)

На седьмой день лечения омепразолом с развитием выраженного антисекреторного эффекта (увеличение времени с рН>4 в теле желудка) наблюдалась нормализация индекса DeMeester (табл.3). Изжога была купирована у 28%больных, к 14 дню у 95% больных.

Таблица 3

Показатели 24-х часового рН-мониторинга при приеме омепразола в динамике у больных 2 группы

Омепразол 20мг х 2р/д. (n=24)	рН исходно M±SD	1-й день M±SD	р (между исх знач. и- 1-м днем)	7-й день M±SD	р (между исх знач. и- 7-м днем)
Индекс DeMeester	51,6 ± 39,1	26,1 ± 48,0	NS	14,3 ± 11,0	<0,05
Время с рН в теле Желудка > 4, %	23,6 ± 18,1	52,4 ± 32,7	<0,0001	82,3 ± 12,1	<0,0001

После однократного приема 30 мг лансопразола (ОФП) наблюдали более выраженный, чем при приеме омепразола, антисекреторный эффект, сопровождавшийся значимым уменьшением индекса De Meester (табл.4) ,тем не менее, лишь у 46% больных наблюдалось купированием изжоги (рис. 2).

Выраженность антисекреторного эффекта к 7-му дню лечения лансопразолом нарастало, что сопровождалось подавлением кислого ГЭР. К 7му дню лечения лансопразолом изжога была купирована у 84% больных, к 14му дню у 84,8% больных. На седьмой день лечения лансопразолом средние показатели рН свидетельствовали об адекватном кислотоподавлении в желудке и отсутствию патологического ГЭР (табл. 4).

Таблица 4

Показатели 24-х часового рН-мониторинга при приеме лансопразола в динамике у больных 3 группы

Лансопразол 30мг (n=23)	рН исходно M±SD	1-й день M±SD	р (между исх знач. и- 1-м днем)	7-й день M±SD	р (между исх. знач. и- 7-м днем)
Индекс DeMeester	33,6 ± 35,2	3,6 ± 3,1	<0,01	2,5 ± 1,8	<0,01
Время с рН в теле желудка >4, %	19,3 ± 14,3	67,1 ± 20,6	<0,001	80,0 ± 7,8	<0,0001

Проведенный фармакокинетический анализ при однократном приеме (ОФП) ИПП с определением площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) выявил преимущества лансопризола. Так, AUC значимо выше у лансопризола по сравнению с омепразолом ( $5690,9 \pm 2072,2$  и  $745,1 \pm 696,9$  нг/мл соответственно, при  $p=0,012$ ) (табл. 5). Этим объясняются преимущества лансопризола в выраженности антисекреторного эффекта (прирост рН в теле желудка  $>4$ ), поскольку известно, что выраженность антисекреторного эффекта всех ИПП коррелирует не с концентрацией препарата в плазме крови, но с площадью под кривой «концентрация-время» которая отражает количество препарата, блокирующее протонные помпы (Исаков В.А. с соавт., 2003).

Таблица 5

Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» к 1 и 7 дням терапии ИПП

	Омепразол		Лансопризол	
	День 1	День 7	День 1	День 7
AUC, (ng/ml),h	$745,1 \pm 696,9$	$1503,0 \pm 761,3$	$5690,9^* \pm 2072,2$	$5980,9 \pm 2634,8$

\*-  $p < 0,05$

Не смотря на фармакокинетические и фармакодинамические преимущества лансопризола перед омепразолом, сроки купирования изжоги при приеме, омепразола и лансопризола значимо не отличались и составили  $5,6 \pm 2,1$  дней и  $5,0 \pm 2,0$  дней соответственно ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, длительность теста с ИПП должна быть не менее 7 дней, сокращение его сроков не допустимо.

**Результаты 14 дневного курса терапии ГЭРБ** оценивали у 283 больных с верифицированной эндоскопически негативной ГЭРБ и различной степенью рефлюкс-эзофагита (табл. 6).

Критерием эффективности 14 дневной терапии ГЭРБ считали стойкое купирование изжоги.

Доля больных с положительной ОФП (купирование изжоги или уменьшение её выраженности по шкале Likert до 1-2 баллов) с альгинатом составила 97,6%, с омепразолом 28% и с лансопризолом 46,3% ( $p_{1-2} = 0,0001$   $p_{1-3} < 0,0001$ ).

При сопоставлении результатов купирования изжоги при ОФП, к 7 и 14 дням терапии отмечен достоверный прирост эффективности при лечении ИПП и стабильно высокий результат при лечении альгинатом (рис. 2). Купирование симптомов сопровождается значительным улучшением самочувствия, сопоставимым во всех группах. К 14 дню



лечения альгинатами оценка самочувствия по ВАШ достоверно увеличилась с  $55,8 \pm 20,7$  мм до  $74,3 \pm 18,3$  мм, ( $p < 0,001$ ) омепразолом с  $57,5 \pm 21,4$  до  $76,2 \pm 19,7$  ( $p < 0,001$ ) и лансопразолом  $65,8 \pm 21,4$  до  $76,2 \pm 16,6$  ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 6.

Характеристика обследуемых больных с верифицированной ГЭРБ.

N=283	Альгинат 20 мл х 4 раз в день (n=90)	Омепразол 40 мг в день (n=85)	Лансопразол 30 мг 1 в день (n=108)
Количество больных	90(73,1%)	85(85%)	108(108%)
Мужчины	34(37,7%)	20(23,5%)	46(42,6)
Женщины	56(62,2%)	65(76,5%)	62(57,4%)
Средний возраст	$43,6 \pm 15,7$	$40,1 \pm 16,4$	$43,2 \pm 14,9$
Степень эзофагита (по данным ЭГДС) по классификации Васильева Ю.В.			
I	31 (34,4%)	17 (20,0%)	26 (24,1%)
II	43 (47,8%)	44(51,8%)	56(51,8%)
III	16 (17,8%)	24(28,2%)	26(24,1%)

Таким образом, клиническая эффективность в устранении изжоги 14 дневного приема альгинатов сопоставима с эффективностью аналогичного курса ИПП.

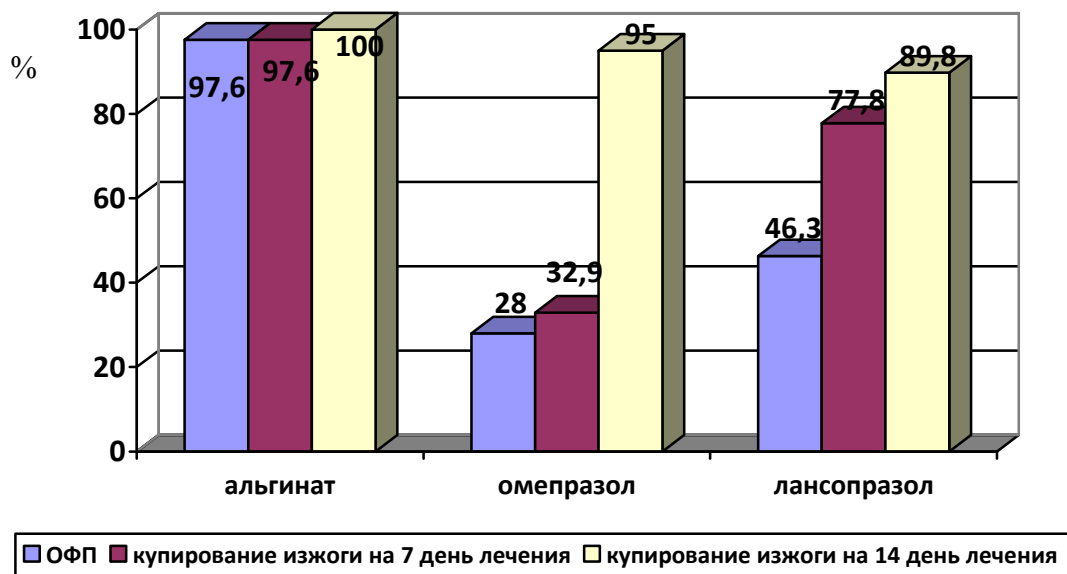


Рисунок 2. Доля больных ГЭРБ с купированной изжогой в 1, 7 и 14 дни терапии.

## Результаты фармакоэкономического анализа исследуемых тестов.

Анализ «затраты-эффективность»

Анализ эффективности затрат рассчитывают по формуле:  $CEA = (DC+IC)/Ef$ , где

- CEA — соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, например, на одного правильно диагностированного больного),

- DC — прямые затраты,

- IC — непрямые затраты,

- Ef — эффективность диагностики (относительное количество правильно диагностированных случаев болезни)  $= (ДЧ+ДС)/2$

Ef: ДЭ альгинат =  $(96,7\%+87,1\%)/2=91,9$ .

ДЭ омепразол =  $(87,1\%+46,7\%)/2= 66,9$ .

ДЭ лансопразол =  $(89,8\%+46,3\%)/2=68,05$ .

Прямые затраты DC

Поиск в системе [www.aptekamos.ru](http://www.aptekamos.ru)

Гевискон суспензия мятная 10 мл N. 20: средняя цена в аптеках Москвы на 10.08.10: (251 предложение, цена min 113 руб, max 381 руб, средняя цена – 285,51 руб). Средние затраты на тест (20мл) =  $285,51 \text{ руб}/20 * 2 = 28,55 \text{ руб}$

Омепразол 20 мг 14 капсул в упаковке вне зависимости от производителя: количество предложений 50, минимум 13,9 руб, максимум 131,97 руб, средняя цена 63,38 руб.

Лансопразол 30 мг 30 капсул в упаковке – количество предложений 72; от 136,0 руб до 290,2 руб, средняя цена 163,84 руб. Средняя цена на курс =  $163,84/30*7=38,23 \text{ руб}$ .

Расчет без учета стоимости непрямых затрат (амбулаторный тест, без оценки стоимости работы врача и м/с, нетрудоспособности, затрат пациента на явку в поликлинику и т.д.)

$CEA \text{ альгинат} = 28,55/91,9 = 0,31$

$CEA \text{ омепразол} = 63,38/66,9 = 0,95$

$CEA \text{ лансопразол} = 38,23/68,05=0,56$

Т.е. по соотношению стоимость/эффективность тест с альгинатом является наиболее оптимальным.

Анализ «минимизации затрат»

$SMA = DC1 - DC2$  или  $SMA = (DC1+ IC1) - (DC2 + IC2)$ , где

- SMA — показатель разницы затрат,

- DC1 — прямые затраты при применении 1-го метода,

- IC1 — косвенные затраты при применении 1-го метода,

- DC2 и IC2 — прямые и косвенные затраты при применении 2-

го метода.

Минимизация затрат при проведении альгинатного теста по сравнению с омепразоловым: СМА (с учетом стоимости препарата): альгинат-омепразол =  $28,55 - 63,38$  руб =  $(-34,83)$  руб/1 чел.

СМА альгинат-лансопразол =  $28,55 - 38,23$  =  $(-9,68)$  руб/1 чел.

Таким образом, альгинатный тест может составить альтернативу тесту с ИПП в качестве более быстрого, высокочувствительного и специфичного, фармакоэкономически выгодного при скрининге ГЭРБ.

## ВЫВОДЫ

1. Чувствительность острой фармакологической пробы с альгинатом в качестве нового неинвазивного теста в диагностике ГЭРБ составила 96,7% (при 95% ДИ; 93,8-100%), она выше, чем тест с омепразолом - 87,1% (при 95% ДИ; 82,8-93,1) и сопоставима с лансопразолом - 89,8% (при 95% ДИ; 86,0-94,9).
2. Специфичность альгинатного теста значимо выше - 87,7% (при 95% ДИ; 82,8-99,2) тестов с омепразолом - 46,7% (при 95% ДИ; 41,1-47,7) и лансопразолом - 46,3% (при 95% ДИ; 38,8-47,4).
3. Прогностическая ценность положительного результата альгинатного, омепразолового и лансопразолового тестов высоки и сопоставимы: соответственно 95,5% (при 95% ДИ; 92,4-99,8), 90,2% (при 95% ДИ; 86,1-96,1) и 93,3% (при 95% ДИ; 89,8-97,8).
4. Прогностическая ценность отрицательного результата альгинатного теста составила 90,8% (при 95% ДИ; 85,8-100), что значимо выше по сравнению с прогностической ценностью тестов с омепразолом и лансопразолом - 38,9% (при 95% ДИ; 27,6-41,5) и 41,1% (при 95% ДИ; 20,8-38,6) соответственно.
5. Лансопразол имеет преимущества в фармакокинетике и фармакодинамике, однако средняя скорость купирования изжоги при приеме омепразола и лансопразола не отличаются и составляют  $5,6 \pm 2,1$  дней и  $5,0 \pm 2,0$  дней соответственно, поэтому сокращение длительности теста с ИПП не целесообразно.
6. Использование острой фармакологической пробы с альгинатом в качестве диагностического теста ГЭРБ обеспечивает минимизацию затрат по сравнению с омепразоловым  $(-34,83)$  руб. и  $(-9,68)$  руб. на 1 чел. в сравнении с лансопразоловыми тестами. По соотношению «стоимость/эффективность» тест с альгинатом является наиболее оптимальным.

## Практические рекомендации

1. Для скрининга ГЭРБ, рекомендуется неинвазивный альгинатный тест, обладающий высокой диагностической чувствительностью (96,7%) и специфичностью (87,7%), что позволяет сократить время диагностического поиска обеспечивает фармакоэкономическую выгоду.
2. Больным с изжогой и положительным альгинатным тестом требуется проведение только ЭГДС, для уточнения формы ГЭРБ, которая определяет длительность лечения.
3. При отрицательной ОФП с альгинатом больным необходимо продолжить обследование (ЭКГ, манометрия пищевода, 24-х часовой рН мониторинг, по показаниям - рентгенологическое исследование пищевода и желудка, консультации невролога, кардиолога) для уточнения причин изжоги у данных больных и оптимизации терапии.
4. Отрицательные результаты тестов с ИПП (как при острой фармакологической пробе, так и семидневной эмпирической терапии) не следует расценивать как диагностический критерий ГЭРБ.
5. Оценивать результат теста с ингибиторами протонной помпы в качестве критерия диагноза ГЭРБ следует не ранее 7 дней лечения.

## Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Васильев Ю.В. Опыт применения Гевискона в устранении желудочно-пищеводного рефлюкса у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью /Васильев Ю.В., Машарова А.А., Янова О.Б., Кожурина Т.С., Бордин Д.С.// Consilium medicum/ гастроэнтерология. – 2007.- №2.- С. 3-5.
2. Бордин Д.С. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни альгинатами /Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С.// **Лечащий врач.**- 2008.- №6.- С. 93-94.
3. Бордин Д.С. Оценка эффективности альгинат-рафтового барьера в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С., Сафонова О.В.// **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** - 2008. - №6. - С. 77-81.
4. Лазебник Л.Б. Больной с изжогой: тактика врача общей практики /Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Кожурина Т.С., Машарова А.А., Фирсова

5. Бордин Д.С. Значение инструментальных методов в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Рустамов М.Н., Кожурина Т.С., Машарова А.А./ Современные диагностические технологии на службе здравоохранения. Сборник статей. Минск.-2009.-С. 209-211. ISBN 985-6709-26-1
6. Бордин Д.С. Гевискон в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С.// **Медицинский альманах**.-2009.- №1.- С. 62-64.
7. Валитова Э.Р. Частота выявления аномалий при манометрии пищевода и рН-мониторинге у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью /Валитова Э.Р., Бордин Д.С., Кожурина Т.С.// II Научно-практическая конференция: Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ. М.: ГЕОС.- 2009.- С. 9.
8. Бордин Д.С. Значение манометрии пищевода и рН-мониторинга в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Кожурина Т.С., Янова О.Б.// Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии», Бухара.-2009.- С. 23-24.
9. Бордин Д.С. Альгинаты в лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Кожурина Т.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Зеленикин С.А., Сафонова О.В.// Материалы IX съезда НОГР. М.: Анахарсис.- 2009. - С. 38-39.
10. Валитова Э.Р. Сравнительная оценка показателей внутрипищеводной манометрии, рН-мониторинга и эзофагогастродуоденоскопии в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Валитова Э.Р., Кожурина Т.С. // Материалы IX Восточно-Сибирской Гастроэнтерологической конференции с международным участием, 6-7 мая 2009 г., Иркутск. С. 18.
11. Валитова Э.Р. Частота выявления аномалий при манометрии пищевода и рН-мониторинге у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Валитова Э.Р., Бордин Д.С., Кожурина Т.С. // II Научно-практическая конференция: Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ. Программа, тезисы докладов, каталог участников выставки. Москва, 28–29 мая 2009 г. – М.: ГЕОС, 2009.С. 9
12. Kozhurina T.S. Relating pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors to clinical performance in patients with gastroesophageal reflux disease // Kozhurina T.S. // XI European Bridging meeting in gastroenterology, book of abstract, 2009; 78.

13. Бордин Д.С. Психическая дезадаптация как причина неэффективности альгинатов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С., Сафонова О.В. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2009: 2-3; М11.
14. Лазебник Л.Б. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА» // Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Джулай Г.С., Бутов М.А., Абдулхаков Р.А., Ерёмина Е.Ю., Тарасова Л.В., Сафонова О.В., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология** 2010;6:70-76.
15. Lazebnik L.B. Heterogeneity Of Nitric Oxide Synthase In Distal Esophagus Of Patients With Gastroesophageal Reflux Disease // Lazebnik L.B., Bordin D.S., Drozdov V.N., Varvanina G.G., Kozhurina T.S., Tkachenko E.V., Petrakov A.V., Masharova A.A., Valitova E.R., Kim V.A. // *Gastroenterology* 2010;5, Suppl.1:S-558

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

<http://www.gastroscan.ru/literature/>

**Список сокращений:**

- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс  
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс  
ОФП – острая фармакологическая проба  
ИМТ – индекс массы тела  
ИПП – ингибиторы протонной помпы  
НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь  
РЭ – рефлюкс-эзофагит  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография  
ДЧ- диагностическая чувствительность  
ДС– диагностическая специфичность  
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
ЭРБ – эрозивная рефлюксная болезнь  
НР – *Helicobacter pylori*  
ЯБ ДПК- язвенная болезнь 12 перстной кишки  
ЯБ- язвенная болезнь  
АУС-площадь под фармакокинетической кривой  
ИП- истинно положительные  
ИО- истинно отрицательные  
ЛО- ложно отрицательные  
ЛП- ложно положительные