

# ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

УДК: [ 616.329-02:616.5-004.1 ] -08

## ЛАНЗАП В ЛЕЧЕНИИ СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКОГО ЭЗОФАГИТА

*Р.Т. Алекперов, А.Е. Каратеев, Н.Г. Гусева.  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва.*

### Резюме

**Цель.** Изучить клиническую эффективность препарата ланзап при эзофагите у больных системной склеродермией (ССД).

**Материалы и методы.** 30 больных ССД с клиническими и эндоскопическими признаками эзофагита в течение двух недель принимали ланзап (производство «Dr. Reddy's Laboratoris Ltd.») в суточной дозе 30 мг (15 чел) или 60 мг (15 чел). Больными ежедневно оценивалась и отмечалась в дневнике выраженность симптомов эзофагита по 10-балльной системе. До начала и в конце исследования проводилась эзофагогастроскопия.

**Результаты.** Клинические симптомы эзофагита до лечения наблюдались у всех больных, в том числе: изжога у 25, боли за грудиной во время и после еды у 18 больных. При эндоскопии во всех случаях были выявлены признаки эзофагита, в том числе эрозивного - у 18 из них. В первый же день приема препарата все пациенты отмечали значительное снижение интенсивности изжоги, которая полностью прошла у 16 на 3-4 и у остальных 9 - на 10-11 дни лечения. К концу лечения на боли за грудиной жаловались только 5, на затрудненное глотание твердой пищи лишь 7 больных из 18. При повторном эндоскопическом исследовании наблюдалось уменьшение выраженности эзофагита во всех случаях. Эрозии эпителизировались у 16 из 18 больных. В двух случаях с множественными эрозиями пищевода наблюдалось уменьшение их количества.

**Заключение.** Ланзап является высокоэффективным средством лечения эзофагита у больных ССД.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, эзофагит, ланзап.

Системная склеродермия (ССД) - аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется распространенными ишемическими нарушениями и фиброзом кожи и внутренних органов. Болезнь ассоциируется с выраженными изменениями микроциркуляторной, иммунной и автономной нервной систем [7,19,20]. Поражения желудочно-кишечного тракта являются одними из характерных проявлений висцеральной патологии при ССД, встречаясь более чем у половины больных [25]. Пищевод, в свою очередь, является наиболее часто вовлекаемым органом по сравнению с другими отделами пищеварительной системы, и жалобы, связанные с его поражением, предъявляют приблизительно 50% больных. При целенаправленных исследованиях частота выявления нарушений функций пищевода у больных ССД повышается до 80 - 90% [15,16,17,24]. Частота и выраженность поражений пищевода коррелирует с активностью ССД [3], ассоциируясь с ССД - специфическими аутоантителами и другими висцеритами [18,22].

В основе поражения пищевода при ССД лежит замещение мышечного слоя в его стенке фиброзной тканью и развитие гипотонии пищевода [21]. Следствием гипотонии является уменьшение внутрипищеводного давления, частоты и амплитуды перистальтических сокращений, выявляемые манометрией [15]. В результате вовлечения дистальных отделов снижается давление нижнего пищеводного сфинктера, который у многих больных постоянно находится в открытом состоянии [5,23]. У больных ССД по сравнению со здоровыми лицами и больными с изолированным синдро-

мом Рейно удлиняется также время транзита бариевой взвеси через пищевод [4]. Значительно увеличивается время клиренса рефлюксированной кислоты из пищевода, что, в отличие от здоровых людей, в большей степени зависит от позиции тела [2]. Следствием гастроэзофагеального рефлюкса является рефлюкс-эзофагит, который при ССД неуклонно прогрессирует, в том числе на фоне антифиброзной и иммунодепрессивной терапии [1,13]. В результате развиваются такие частые осложнения, как эрозивный эзофагит, стриктура пищевода и метаплазия Барретта [25].

Для лечения последствий гастроэзофагеального рефлюкса применяются разные антисекреторные препараты, в том числе и блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина. По настоящему успешным лечение склеродермического поражения пищевода стало возможным благодаря применению ингибиторов протонной помпы, в частности омепразола [12]. Как показали L.Hendel. и соавт. [11], омепразол приводит к снижению содержания гидроксипролина в слизистой оболочке пищевода до нормального уровня, что свидетельствует о торможении процесса фиброобразования пищевода. Длительный прием омепразола (до 5 лет) больными ССД не вызывал серьезных побочных эффектов [12]. Метаанализ 38 исследований, посвященных изучению эффективности блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина (ранитидина) и ингибиторов протонной помпы при рефлюкс-эзофагите, показал значительно большую эффективность последнего как в отношении лечения, так и профилактики эрозивного эзофагита [6].

### Цель

Оценить эффективность нового ингибитора протонной помпы - препарата ланзап в лечении эзофагита у больных ССД.

### Материал и методы

В исследование включено 30 больных ССД (28 жен и 2 муж), которые находились на обследовании и лечении в клинике Института ревматологии РАМН в 2001г. Возраст пациентов от 30 до 71 лет (в среднем  $51,6 \pm 5,6$  лет), длительность болезни от 3 до 26 лет (в среднем  $11,8 \pm 3,7$  лет). Все больные соответствовали критериям Американской Коллегии Ревматологов для ССД (классификация E.C.LeRoy и соавт. [14]). У 21 установлена лимитированная и у 9 больных - диффузная форма ССД. 21 пациент принимал потенциально ulcerогенные препараты, в том числе: преднизолон от 5 до 20 мг/сут - 18, Д-пеницилламин 250-500 мг/сут - 11, НПВП - 4 и цитотоксические препараты - 3 больных. Для того чтобы оценить динамику симптомов поражения пищевода во время лечения, в исследование включались больные, предъявлявшие соответствующие жалобы.

Ланзап (лансопразол) производства "Dr. Reddy's Laboratories Ltd" (Индия) назначался в виде капсул в суточной дозе 30 мг (15 больных) или 60 мг (15 больных) в течение двух недель. На протяжении этого времени больные заполняли дневник, в котором ежедневно регистрировали наличие и выраженность изжоги, болей или дискомфорта ("чувство кома") за грудиной во время и после еды и других симптомов по 10-балльной системе оценки, а также возможные побочные эффекты. В период приема ланзапа основная терапия оставалась без изменений. Всем больным проводилась рентгеноскопия с определением времени пассажа бариевой взвеси по пищеводу. До начала и по истечении двух недель приема препарата проводилось эндоскопическое исследование. Критериями оценки эффективности лечения были динамика клинических симптомов и эндоскопических данных.

### Результаты

Клинические симптомы эзофагита до лечения наблюдались у всех больных, в том числе: изжога у 25, боли за грудиной во время и после еды (одинофагия) у 18 из них. Кроме того, 18 пациентов предъявляли жалобы на затрудненное глотание твердой пищи, вследствие чего каждый пищевой комок приходилось запивать водой.

Рентгеноскопия пищевода выявила снижение амплитуды сокращений и расширение просвета пищевода после прохождения бариевой взвеси у значительного большинства пациентов. Время пассажа бариевой взвеси по пищеводу в вертикальном положении тела превышало 12 сек у 27 больных, в том числе было более 1 мин у 4 из них. В двух случаях наблюдалось сужение просвета в нижней трети пищевода с престенотическим расширением.

При эндоскопическом исследовании во всех случаях были выявлены признаки эзофагита - отек и гиперемия слизистой пищевода. Эрозии слизистой пищевода обнаружены у 18 пациентов. У всех больных имело место зияние кардии или неполное ее смыкание.

В первый же день приема препарата все больные отмечали значительное снижение интенсивности изжоги, которая полностью прошла у 16 пациентов на 3-4 и у остальных 9 - на 10-11 дни лечения. Демонстративным являлось снижение выраженности основной жалобы больных - изжоги: с  $5,7 \pm 2,2$  ( $M \pm SD$ ) баллов до  $3,3 \pm 2,9$  ( $p=0,05$ ) на третий день и до  $1,8 \pm 2,8$  баллов ( $p=0,003$ ) на 5 день приема ланзапа. После 11 дня лечения ланзапом изжога отмечалась спорадически лишь у отдельных пациентов. К концу наблюдений

на боли за грудиной жаловались только 5 и на затрудненное глотание твердой пищи только 7 из 18 больных.

При повторном эндоскопическом исследовании во всех случаях наблюдалось снижение интенсивности гиперемии и отечности слизистой пищевода. В 16 из 18 наблюдений отмечена полная эпителизация эрозий. У остальных двух больных с множественными эрозиями пищевода наблюдалось уменьшение их количества.

Переносимость препарата была хорошей. Лишь у 3 пациентов во время лечения наблюдалась диарея в течение 1-2 дней, которая проходила самостоятельно и не требовала отмены препарата.

### Обсуждение

В основе эзофагита при ССД лежат два патофизиологических дефекта [21]. Во-первых, это снижение давления нижнего пищеводного сфинктера, которое приводит к увеличению числа эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса. Во-вторых, низкая перистальтическая активность удлиняет время клиренса рефлюксированной кислоты из пищевода. Пищеводный клиренс кислоты протекает в два этапа. На первом этапе следующие сразу после эпизода рефлюкса 1-2 перистальтические сокращения удаляют из пищевода большую часть рефлюксата. На втором этапе происходит нейтрализация осевших на слизистой оболочке пищевода остатков кислоты проглатываемой слюной в течение последующих 6-7 минут. Слабая перистальтика ингибирует как эвакуацию рефлюксата, так и доставку слюны к остаткам кислоты. Следовательно, антацидная терапия является одним из основных компонентов лечения эзофагита при ССД. Вследствие выраженных структурных изменений и функциональных нарушений пищевода антацидная терапия при ССД должна быть длительной, а часто и постоянной. Ввиду возможности серьезных побочных эффектов, H<sub>2</sub>-блокаторы и антациды, содержащие соединения алюминия, не могут быть рекомендованы к длительному применению больными ССД.

Полученные нами результаты указывают на выраженную клиническую эффективность ланзапа при лечении склеродермического эзофагита. Ланзап в суточной дозе 30 и 60 мг одинаково эффективно подавлял клинические симптомы эзофагита в течение первых суток. Очевидно, что эффективность ланзапа связана со способностью повышать и длительно поддерживать на таком уровне внутрижелудочное pH [8]. Достоинством препарата является и то, что после отмены лансопразола не развивается синдром рикошета [10]. Высокая эффективность лансопразола при рефлюкс-эзофагите II-IV ст. была убедительно доказана результатами двойного слепого многоцентрового исследования [9]. Обращает на себя внимание то, что после лечения ланзапом многих больных перестали беспокоить боли и чувство дискомфорта за грудиной во время и после еды. Учитывая, что ланзап не является прокинетикум, это действие можно связать со снижением интенсивности воспаления слизистой пищевода. Такое предположение подтверждается результатами повторного эндоскопического исследования, констатирующего уменьшение выраженности эзофагита у всех пациентов.

Таким образом, ланзап может быть рекомендован для длительного приема больными ССД в целях лечения и профилактики рефлюкс-эзофагита.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Akesson A., Blom-Bulow B., Scheja A. et al. Long-term evaluation of penicillamine or cyclofenil in systemic sclerosis: results from a two-year randomized study. Scand. J. Rheumatol., 1992, 21, 238-244.
2. Basilisco G., Carola F., Vanoli M. et al. Oesophageal acid

clearance in patients with systemic sclerosis: effect of body position. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, 8(3), 205-209.

3. Bassotti G., Battaglia E., Debernardi V. et al. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. Arthr. Rheum., 1997, 40(12), 2252-2259.

4. Bestetti A., Carola F., Conciato L. et al. Esophageal scintigraphy with a semisolid meal to evaluate esophageal dysmotility in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J. Nucl. Med.*, 1999, 40(1), 77-84.
5. Cameron A.J., Malcolm A., Prather C.M., Phillips S.F. Videoendoscopic diagnosis of esophageal motility disorders. *Gastrointest. Endosc.*, 1999, 49(1), 62-69.
6. Carro J.J., Salas M., Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin. Ther.*, 2001, 23(7), 998-1017.
7. Dessein P.H., Joffe B.I., Metz R.M. et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: sympathetic overactivity and instability. *Am. J. Med.*, 1992, 93, 143-150.
8. Doan T.T., Wang Q., Griffin J.S. et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lansoprazole oral capsules and suspension in healthy subjects. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2001, 58(16), 1512-1519.
9. Dupas J.L., Houcke P., Samoyeau R. Pantoprazole versus lansoprazole in French patients with reflux esophagitis. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2001, 25(3), 245-250.
10. Farup P.G., Juul-Hansen P.H., Rydning A. Does short-term treatment with proton pump inhibitors cause rebound aggravation of symptoms? *J. Clin. Gastroenterol.*, 2001, 33(3), 206-209.
11. Hendel L. Hydroxyproline in the oesophageal mucosa of patients with progressive systemic sclerosis during omeprazole-induced healing of reflux oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1991, 5, 471-480.
12. Hendel L., Hage E., Hendel J., Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastroesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1992, 6, 565-577.
13. Hendel L., Stentoft P., Aggestrup S. The progress of oesophageal involvement in progressive systemic sclerosis during D-penicillamine treatment. *Scand. J. Rheumatol.*, 1989, 18, 149-155.
14. LeRoy E.C., Black C.M., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.*, 1988, 15, 202-205.
15. Ipsen P., Egekvist H., Aksglaede K. et al. Oesophageal manometry and video-radiology in patients with systemic sclerosis: a retrospective study of its clinical value. *Acta. Derm. Venereol.*, 2000, 80(2), 130-133.
16. Ling T.C., Johnston B.T. Esophageal investigations in connective tissue disease: which tests are most appropriate? *J. Clin. Gastroenterol.*, 2001, 32(1), 33-36.
17. Lock G., Zeuner M., Straub R.H. et al. Esophageal manometry in systemic sclerosis: screening procedure or confined to symptomatic patients? *Rheumatol. Int.*, 1997, 17(2), 61-66.
18. Marie I., Dominique S., Levesque H. et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthr. Rheum.*, 2001, 45(4), 346-354.
19. Russel M.L., Friesen D., Henderson R.D., Hanna W.M. Ultrastructure of the esophagus in scleroderma. *Arthr. Rheum.*, 1982, 25, 1117-1123.
20. Silver R.M. Clinical aspects of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann. Rheum. Dis.*, 1991, 50 (suppl 4), 854-861.
21. Sjogren R.W. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37(12), 1265-1282.
22. Stacher G., Merio R., Budka C. et al. Cardiovascular autonomic function, autoantibodies, and esophageal motor activity in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *J. Rheumatol.*, 2000, 27(3), 692-697.
23. Villadsen G. E., Storkholm J., Zachariae H. et al. Oesophageal pressure-cross-sectional area distributions and secondary peristalsis in relation to subclassification of systemic sclerosis. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2001, 13(3), 199-210.
24. Weber P., Ganser G., Frosch M. et al. Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease. *J. Rheumatol.*, 2000, 27(11), 2692-2695.
25. Weston S., Thumshirn M., Wiste J., Camilleri M. Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93(7), 1085-1089.

Поступила: 12.12.02

*Abstract*

**Lansap in treatment of esophagitis in patients with systemic sclerosis.**

*R.T. Alekperov, A.E. Karateev, N.G. Guseva.*

**Objective.** To study the efficacy of Lansap (Lansoprasole) in treatment of esophagitis in pts with systemic sclerosis (SS).

**Methods.** 30 SS pts with clinical manifestations and endoscopic signs of esophagitis received lansap 30 or 60 mg/day during two weeks. All pts had a standard endoscopic examination before and after the treatment.

**Results.** Clinical symptoms of esophagitis were reduced significantly in most pts during the first day of treatment and resolved completely to the eleventh day. Endoscopic examination after two weeks revealed decrease of esophagitis severity in all pts. Esophagial erosions were healed in 16 from 18 pts.

**Conclusion.** Lansap is an effective drug for treatment of reflux esophagitis in pts with SS.

**Key words:** *systemic sclerosis, esophagitis, lansap.*