

А.А. Яковлев*, С.Н. Халявкин, А.И. Палёный, Е.В. Межжуева, О.А. Баштовая

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», кафедра гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии ФПК и ППС, г. Ростов-на-Дону

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Резюме

Авторы приводят собственный клинический опыт лечения больных с ГЭРБ с использованием двух протоколов 12-недельной терапии ИПП: режим стандартных доз и высокодозная терапия омепразолом и пантопразолом. В проспективном 76-недельном наблюдении оценивалась частота рецидива заболевания как интегрального показателя эффективности базисной терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пептический эзофагит, ингибиторы протонной помпы, пантопразол.

Abstract

Authors provide results of their own clinical experience of treatment patients with gastro-esophageal reflux disease. Authors use two types of treatment (both for 12 weeks) with inhibitors of proton pump: in standard and high doses of omeprazole and pantoprazole. Design of trial was prospective, 76-weeks of follow up. End points: frequency of relapses as an integral indication of effectiveness of basic treatment

Key words: gastro-esophageal reflux disease, peptic esophagitis, inhibitor of proton pump, pantoprazole.

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИПП — ингибиторы протонной помпы, РЭ — рефлюкс-эзофагит, НПС — нижний пищеводный сфинктер, СО — слизистая оболочка, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

ГЭРБ остаётся одной из приоритетных проблем не только для гастроэнтерологии, но и для клинической медицины в целом. Это определяется её распространённостью, возможностью существования внепищеводных проявлений заболевания, серьёзными осложнениями, а также недостаточной эффективностью существующих методов лечения [4, 2, 4, 5, 9].

Известно, что проблему ГЭРБ в последние годы характеризует переход от ограниченного представления о заболевании как о дистальном РЭ к восприятию как заболевания целостного организма. По современным представлениям ГЭРБ — заболевание с первичным нарушением моторики пищевода и желудка. Ведущее место в его патогенезе занимает нарушение функции антирефлюксного барьера, которое может возникать вследствие первичного снижения тонуса НПС, его структурных изменений, увеличения числа спонтанных расслаблений [2, 7, 9]. Важную роль в развитии заболевания играет снижение химического и объёмного эзофагеального клиренса. Другими патогенетическими факторами ГЭРБ являются повреждающие свойства рефлюксата, нарушение опорожнения желудка, повышение внутрибрюшного давления,

а также снижение резистентности СО пищевода, которая обусловлена предэпителиальными, эпителиальными и постэпителиальными уровнями [2, 5, 6, 9].

Несмотря на достигнутые успехи, до настоящего времени у 5–10% больных ГЭРБ терапия оказывается неэффективной: не купируются клинические проявления, не удаётся достичь эпителизации эрозий, отмечается рецидивирование симптоматики, развиваются осложнения. С учётом широкого распространения ГЭРБ в популяции это создаёт серьёзную проблему для здравоохранения. При этом тактические цели терапии больных ГЭРБ состоят в уменьшении выраженности клинических симптомов и улучшении качества жизни больных. К стратегическим целям долгосрочного лечения относят предупреждение эрозивного повреждения СО пищевода и его прогрессирования, развития осложнений [4, 3, 6, 7, 11]. Оптимальным объективным критерием результата терапии является отсутствие изжоги в течение недели [3, 8, 9, 10, 11]. Неудовлетворенность результатами лечения обусловило поиск новых подходов к терапии пациентов ГЭРБ.

* Контакты. E-mail: gastroklinika@mail.ru. Телефон: (863) 201-44-50

Цель исследования: изучение клинико-патогенетических особенностей разных форм ГЭРБ и оценка влияния протокола высокодозной терапии ИПП на течение заболевания после достижения клинической ремиссии с выбором оптимальной стратегии лечения заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое сравнительное исследование, в котором приняли участие 162 больных с ГЭРБ. На основании классификационных критериев ГЭРБ больные были разделены на четыре группы, сопоставимые по основным клинико-функциональным показателям. Группа контроля состояла из 16 добровольцев (6 женщин и 10 мужчин) в возрасте 18–40 лет (средний возраст $24,7 \pm 6,4$ года), при комплексном обследовании которых патологии внутренних органов не выявлено.

Все больные прошли всестороннее клиническое обследование. Видеоэндоскопическое исследование верхнего отдела пищеварительного тракта проводилось по общепринятой методике с использованием видеоэндоскопа GIF тип 180 EX-ERA II Olympus. В процессе выполнения исследования оценивалось функциональное состояние верхнего отдела ЖКТ и СО пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Для оценки степени выраженности структурных изменений СО пищевода использовалась общепринятая классификация ГЭРБ (Лос-Анджелес, 1994). Дополнительно к визуальной оценке СО дистального отдела пищевода проводилась видеоэзофагохромоскопия с использованием методики прицельного локального распыления на СО пищевода витальных красителей (2% водный раствор Люголя, 0,5% водный раствор метиленового синего) и осмотр в режиме NBI.

Для статистической обработки данных использовался пакет Access, Excel программы Microsoft Office XP. Данные, полученные с использованием встроенных математических модулей Access Microsoft Office 2007, были подвергнуты полному статистическому анализу с использованием программ Биостат 4.03 и Statistica release 6.0 for Windows (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных ГЭРБ преобладали мужчины 115 (71%), женщины соответственно — 47 (29%), в соотношении 2,4:1. Средний возраст больных в целом по группе $44,5 \pm 9,48$ года, 70,3% составили больные в возрасте до 40 лет. Преобладали больные с коротким анамнезом ГЭРБ: до года — 65 (40,1%), 1–5 лет — 37 (22,8%) случаев,

впервые обратились за медицинской помощью 29 (17,9%) пациентов. 126 (77,8%) больных имели отягощённый по заболеваниям ЖКТ наследственный характер, который чаще прослеживался у больных с РЭ градации В — 63 (87,8%) и С — 32 (82,1%). Анамнестически установлено, что предшествующее лечение (самостоятельно / по назначению терапевта) получала большая часть больных — 137 (84,6%), при этом препаратами первого ряда были представители ИПП.

Основной клинический признак заболевания — изжога — зарегистрирован у 113 (69,7%) пациентов. Максимально выраженным симптом был при градации РЭ С — 9 (23,1%) и D — 3 (23%) пациента соответственно. При этом ежедневно изжогу отмечали 111 (68,5%) больных. Из типичных симптомов ГЭРБ у пациентов наиболее часто отмечались: отрыжка и регургитация — 72 (44,4%), неприятный постоянный вкус во рту — 62 (38,2%), рвота — 26 (16%), икота и дисфагия — 16 (9,8%), одиофагия — 14 (8,6%) больных соответственно.

Не менее значимым, чем частота выявления симптомов, является их выраженность (полуколичественная характеристика). Так, естественно, наиболее выраженным явился основной симптом заболевания — изжога, составив по группе от $2,1 \pm 0,07$ балла при РЭ А до $2,8 \pm 0,08$ балла при РЭ D. Степень выраженности регургитации преобладала у пациентов с РЭ В $2,1 \pm 0,06$ и РЭ D $2,7 \pm 0,06$ балла соответственно. Дисфагия была выше у больных с РЭ D, достигнув $2,6 \pm 0,02$ балла, а боль за грудиной максимальна в группах РЭ В и РЭ D — $2,0 \pm 0,3$ и $2,1 \pm 0,12$ балла соответственно. При анализе степени тяжести основных симптомов у больных ГЭРБ установлено, что при РЭ А, РЭ В и РЭ D преобладают изжога и регургитация, РЭ С — изжога и боль за грудиной.

24-часовое интрапищеводное pH мониторинг позволило дать характеристику ГЭР по показателям ИТР и индекса De Meester (табл. 1). Так, ИТР преобладал в группе больных с РЭ С и D и суммарно составил $3,4 \pm 0,1$ и $3,1 \pm 0,3$ соответственно с максимальными изменениями в горизонтальном положении: $2,5 \pm 0,06$ и $2,6 \pm 0,03$ ($p < 0,05$).

В группе больных с РЭ В ИТР в горизонтальном и вертикальном положениях составил $3,2 \pm 0,5$ и $3,95 \pm 0,8$ соответственно, что превышало допустимые значения на 18 и 12%, однако изменения его были статистически не достоверны.

У больных с высокими градациями ГЭРБ зарегистрировано статистически значимое увеличение суммарного индекса De Meester, составившее для РЭ В, С и D $25,3 \pm 1,4$, $29,7 \pm 1,1$ и $26,53 \pm 1,2$ соответственно (табл. 2). Для пациентов с РЭ А увели-

Таблица 1. Индекс тяжести рефлюкса у больных с ГЭРБ ($M \pm SD$)

Индекс тяжести рефлюкса	Среднее значение у больных в группах			
	РЭ А n = 19	РЭ В n = 29	РЭ С n = 23	РЭ D n = 5
Суммарный за сутки	4,45 ± 0,5	4,7 ± 1,1	3,4 ± 0,1*	3,1 ± 0,3*
В горизонтальном положении	4,8 ± 0,4	3,2 ± 0,5	2,5 ± 0,06*	2,6 ± 0,03*
В вертикальном положении	4,1 ± 0,45	3,95 ± 0,8	2,9 ± 0,08*	2,85 ± 0,16*

Примечание: * — значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении с показателями в группе контроля.

Таблица 2. Суммарный индекс De Meester у больных ГЭРБ ($M \pm SD$)

Показатель	Средние значения у больных в группах				
	Группа контроля	РЭ А n = 19	РЭ В n = 29	РЭ С n = 23	РЭ D n = 5
Индекс De Meester	17,96 ± 0,2	23,1 ± 1,3	25,3 ± 1,4**	29,7 ± 1,1**,*	26,53 ± 1,2*

Примечание: * — значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении с показателями в группе РЭ А, ** — в группе контроля

чение индекса De Meester было умеренным — 23,1 ± 1,3, что 1,3 раза превышало значение контрольной группы ($p > 0,05$). При анализе степени сопряженности показателей рН и клинических проявлений заболевания установлена высокая прямая корреляция между интенсивностью изжоги и ИТР (0,8723, $p = 0,023$), а также индексом De Meester (0,8512, $p = 0,032$).

В соответствие с протоколом исследования больные ГЭРБ получали два варианта лечения. 135 пациентов (38 больных — РЭ А1, 72 — В1, 19 — С1, 6 — D1) омепразол 20 мг 2 раза в сутки в течение 12 недель; 27 пациентов с ГЭРБ (С2, D2) высокодозную терапию пантопразолом (Контролок, «Такеда», Япония) (ВДТП): 40 мг 2 раза в сутки в течение 12 недель [6, 8]. Эффективность терапии определялась по регрессу клинической симптоматики и эндоскопических проявлений эрозивного поражения пищевода [4, 6, 8]. Анализ результатов использования вышеуказанных схем обнаружил различия в эффективности проводимой терапии в зависимости от варианта лечения. Так, ведущий симптом, изжога, в группе РЭ С2 и D2 была купирована раньше, чем в группах больных, получавших стандартные дозы омепразола (РЭ С1 и D1), в среднем на 5,4 и 6,2 дня соответственно ($p < 0,05$). Следует отметить, что к 15 дню наблюдения изжога у пациентов первой группы была купирована в 16 (80%) случаях, в то время как у больных, получавших ВДТП, зарегистрирован аналогичный эффект лишь в 11 (57,9%) случаях. Общее количество пациентов, окончивших первичный 12-недельный курс лечения с улучшением, т.е. с клинической ремиссией заболевания, составило 142 (87,6%). Максимальный эффект от проводимой

терапии, превышающий 85% барьер, был зарегистрирован в четырех группах больных с ГЭРБ: РЭ А1, В1, С2, D2 и составил 35 (92%), 64 (88,9%), 18 (90%) и 6 (85,7%) больных соответственно. В целом проводимое лечение характеризовалось наибольшей эффективностью у больных с ГЭРБ, получавших ВДТП.

На следующем этапе исследования оценивали частоту рецидива РЭ в проспективном 76-недельном наблюдении. В группе больных с РЭ А рецидив заболевания к 12 месяцу наблюдения зарегистрирован у 21 (55,3%), РЭ В — 44 (61,1%) больных. При варианте терапии РЭ С1 общее количество больных с рецидивом ГЭРБ составило 14 (73,7%), при РЭ С2 — 8 (40%) (χ^2 , $p = 0,018$). В группе РЭ D количество рецидивов за весь период наблюдения составило D1 — 5 (83,3%), D2 — 3 (42,8%) случая (χ^2 , $p = 0,014$).

Для оценки эффективности различных схем терапии ГЭРБ был также использован анализ времени наступления рецидива: метод построения кривых Каплана–Мейера и сравнения показателей с использованием логрангового критерия (рис. 1, 2).

При сравнении схем лечения РЭ С установлено статистически достоверное снижение частоты рецидивов в группе, получавшей ВДТП (С2) ($z = -1,741$, $p = 0,03$) (рис. 1). Также высокодостоверное подтверждение снижения рецидивирования было получено в группе больных РЭ D, получавших аналогичную терапию (D2) в сравнении с использованием стандартных доз омепразола (D1) ($z = -1,42$, $p = 0,04$) (рис. 2).

КОНТРОЛОК —

КОГДА КОНТРОЛЬ

ЖИЗНЕННО

НЕОБХОДИМ

- Надежный и предсказуемый результат¹
- Линейная фармакокинетика, не требующая коррекции дозы^{2,3}
- Уменьшение количества рецидивов после проведенного лечения⁴
- Отсутствие лекарственного взаимодействия⁵
- Необратимое связывание с протонной помпой^{2,5}

Активное вещество — пантопразол

Сокращенная информация по назначению: язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит (в т.ч. связанный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ (т.е. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь); синдром Золлингера-Эллисона; эрадикации *Helicobacter Pylori* в комбинации с антибактериальными средствами; лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация). **Противопоказания:** гиперчувствительность, диспепсия невротического генеза, злокачественные заболевания ЖКТ. Препарат нельзя назначать детям, т.к. данных о его клиническом применении в педиатрической практике нет. **С осторожностью:** беременность, период лактации, печеночная недостаточность. **Способ применения и дозы:** язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, эрозивный гастрит — по 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 2-4 недели при язвенной болезни ДПК и 4-8 недель — при язвенной болезни желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori* — по 40 мг 2 раза в сутки. Эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, связанные с приемом НПВП, — по 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Профилактика на фоне длительного применения НПВП — по 20 мг в сутки. Рефлюкс-эзофагит — по 20-40 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Противорецидивное лечение — по 20 мг в сутки. Внутривенное применение препарата Контролок рекомендовано в случаях, когда невозможен пероральный прием препарата. Рекомендованной дозой является 40-80 мг в сутки. В случае применения препарата в суточной дозе свыше 80 мг, доза может быть разделена и вводиться дважды в день. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг пантопразола. **Побочное действие:** аллергические реакции (кожная сыпь, зуд и гиперемия кожи, анафилактические реакции, включая анафилактический шок), головная боль, диарея, тошнота, боли в верхней части живота, запор, метеоризм, болезненное напряжение молочных желез, гипертермия; очень редко — депрессия, слабость, головокружение, нарушение зрения. Во время применения пантопразола у одного пациента из миллиона может появиться тяжелое гепатоцеллюлярное повреждение с желтухой или нарушение функции печени. Полная информация содержится в инструкции по применению.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Полная информация в инструкции по применению.

000 «Тakeda Фармасьютикалс». 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,

тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2013

Регистрационное удостоверение

Флаконы: ЛРС-004368/08-070608

Таблетки: П №011341/01-280408

1. Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as Esomeprazole 40 mg to Relieve Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease after 4 Weeks of Treatment and Superior regarding the Prevention of Symptomatic Relapse Digestion. 2007;75 Suppl 1:69-78. 2. Sachs G et al. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. Drugs Today (Barc). 2003 Mar;39 Suppl A:11-4. 3. Scholten T et al. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Sep 15;18(6):587-94. 4. Night-time gastroesophageal reflux disease: prevalence, hazards, and management. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jan;17(1):113-20. 5. Shin JM, Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. Gastroenterology. 2002 Nov;123(5):1588-97.

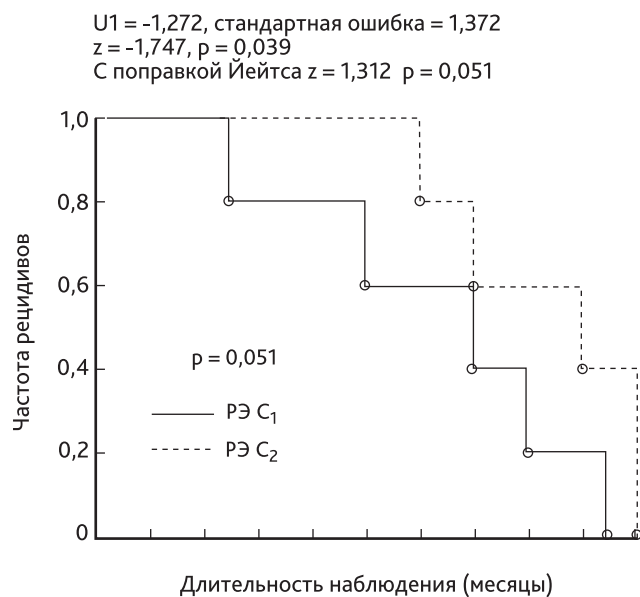


Рисунок 1. Клиническая эффективность проводимой терапии у больных с РЭ С (сравнение кривых Каплана-Мейера свободы от рецидива – лонгранговый критерий)

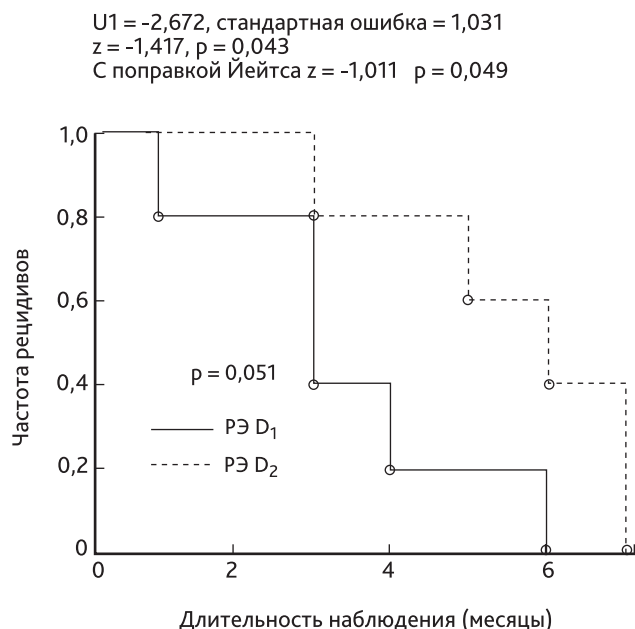


Рисунок 2. Клиническая эффективность проводимой терапии у больных с РЭ D (сравнение кривых Каплана-Мейера свободы от рецидива – лонгранговый критерий)

Выводы

1. При высоких градациях РЭ использование протокола высокодозной 12-недельной терапии пантопразолом (Контролок, «Такеда», Япония) сопровождается высокой клинической эффективностью и достоверным снижением частоты рецидивов ГЭРБ в проспективном 76-недельном наблюдении.

2. При низких градациях эрозивного эзофагита эффективно использование стандартного протокола 12-недельной терапии ИПП (омепразол) и может быть рекомендован аналогичный по продолжительности протокол высокодозной терапии пантопразолом (Контролок) 80 мг в сутки.

®

Список литературы

1. Иваников О.И., Исаков В.А., Маев И.В. Рациональная диагностика и терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Тер. Архив. 2004. № 2. С. 71–75.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. М., 2000. 180 с.
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной болезни в повседневной практике врача // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 2003. № 6. С. 18–26.
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 6. С. 4–12.
5. Мохаммед А.О., Аванян Н.Л., Яковлев А.А. Перспективы диагностики и лечения осложненных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2006. Спецвыпуск. Актуальные проблемы гастроэнтерологии. С. 49–50.
6. Blume H. et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Safety. 2006. Vol. 29, № 9. P. 15–20.
7. Donnellan C., Sharma N., Preston C., Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. CD003245
8. Huber R., Hartmann M., Bliesath H. et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1996. Vol. 34 (suppl 1). P. 7–16.
9. Moayyedi P., Talley N.J. Gastro-oesophageal reflux disease // Lancet. 2006. Jun 24. 367 (9528). P. 2086–2100.
10. Nealis T.B., Howden C.W. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? // Am. J. Ther. 2008. Vol. 15, № 6. P. 536–542.
11. Thomson A.B. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole // Curr. Gastroenterol. Rep. 2000. Vol. 2, № 6. P. 482–493.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Авторы и редакция выражают благодарность компании «Такеда».