

УДК: 616.33-008.17-031:616-08:615

Эффективность лансопрола в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

И.Л. Кляритская, А.П. Балабанцева

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), признанная отдельной нозологической единицей еще в середине 1930-х годов, в настоящее время является наиболее распространенным заболеванием ЖКТ, которое возникает вследствие нарушения функции нижнего пищеводного сфинктера и в 25-50% случаев требует применения кислотоснижающих препаратов в течение всей жизни. [1,3,4,9]. За последние 30 лет распространенность ГЭРБ в развитых странах мира возросла в 3-4 раза и в настоящее время может достигать 40% всей взрослой популяции [1,4].

Согласно существующим взглядам на спектр ГЭРБ, выделяется 3 ее клинических варианта: неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), эрозивная ГЭРБ (рефлюкс-эзофагиты) и пищевод Барретта (ПБ) [7]. Для классификации эрозивной ГЭРБ в настоящее время применяется Лос-Анджелесская классификация рефлюкс-эзофагитов, согласно которой выделяют 4 степени их тяжести – А, В, С и D. Градация рефлюкс-эзофагитов по степеням тяжести имеет большое значение в определении тактики и сроков их лечения. Рефлюкс-эзофагиты могут осложняться возникновением пептических язв пищевода, стриктур или кровотечений. Диагностика ПБ в настоящее время основывается на критериях Пражской классификации 2004 г.

До настоящего времени “золотого стандарта” диагностики ГЭРБ при отсутствии эзофагита не существует [7]. К сожалению, наряду с инвазивностью и определенными неудобствами для больного, чувствительность суточного внутрипищеводного pH-мониторинга при НЭРБ оставляет желать лучшего. В среднем он бывает положительным только у 45-

60% больных с НЭРБ, по сравнению с 75% больных с эрозивной ГЭРБ и 95% больных с пищеводом Барретта [5,7]. При этом только 30-35% пациентов демонстрируют четкую связь между эпизодами рефлюкса (фиксируемыми при pH-метрии) и появлением изжоги, позволяющими заподозрить гиперчувствительность пищевода даже к физиологическому воздействию кислоты. Более точные и обнадеживающие данные получаются при радиотелеметрическом pH-тесте с помощью капсулы Браво, которая позволяет удлинить срок мониторинга до 48 часов и более комфортна для больного [11]. Однако накопленных на сегодняшний день данных об информативности этого метода при НЭРБ пока недостаточно, а широкое внедрение данного метода сдерживает высокая стоимость исследования. Одним из новых методов, который в настоящее время при НЭРБ признан наиболее эффективным, является внутрипищеводная импеданс-pH-метрия, позволяющая разграничивать кислотные и не кислотные рефлюксы [5].

Принципы медикаментозного лечения ГЭРБ в последние годы несколько изменились. Поскольку уже в начале 90-х годов XX столетия стало ясно, что для эффективного лечения рефлюкс-эзофагитов необходимо, чтобы внутрижелудочный pH оставался выше 4 не менее 18 часов в сутки, ранее широко применявшиеся антациды и H₂-гистаминоблокаторы стали применяться значительно реже. Их применение ограничивается, в основном, легкими случаями ГЭРБ, когда симптомы появляются нечасто. В таких случаях, как правило, эти препараты используются «по требованию» [10]. На второй план также отошли и прокинетики, хотя они по-прежнему широко

используются в лечении легких форм ГЭРБ как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения, особенно при наличии дисмоторных нарушений и сопутствующего дуодено-гастрального рефлюкса [2,7].

Несмотря на то, что кислотоснижающая терапия не является этиотропной и не воздействует на первопричину ГЭРБ, ее современное лечение все же основывается на принципе подавления кислоты: «чем сильнее, тем лучше». Поэтому во всех случаях ГЭРБ препаратами выбора являются современные ИПП, способные стойко удерживать внутрижелудочный pH выше 4 в течение необходимого времени (не менее 16-18 часов в сутки) [6]. В настоящее время наиболее часто применяется стратегия лечения «Step-down», при которой в качестве инициального лечения назначаются одинарная или двойная стандартная доза ИПП в зависимости от клинического варианта и степени тяжести ГЭРБ (сроком на 2-4 недели в зависимости от выраженности эзофагита), после чего переходят на обычные или половинные дозы (сроком на 2-8 недель в зависимости от тяжести эзофагита и эффективности предшествующего лечения) и поддерживающее противорецидивное лечение. Как правило, при НЭРБ и рефлюкс-эзофагитах степени А и В лечение начинается с одной стандартной дозы ИПП в день в течение 1 месяца. При рефлюкс-эзофагитах степени С и D, а также при пищеводе Барретта обычно назначается двойная стандартная доза ИПП в течение 1-3-х месяцев, после чего рекомендуется один из видов поддерживающего лечения. Среди схем последнего наиболее популярными среди практических врачей являются терапия «по требованию», а также длительный прием обычной дозы ИПП 1 раз в 3 дня или длительный ежедневный прием ИПП в половинной дозе [2,6,8,10]. Если больному не назначено поддерживающее лечение, то вероятность рецидива эрозивного эзофагита в течение года составляет 80-90% [1,2].

В настоящее время, наряду с омепразолом, который по-прежнему рассматривается как «золотой стандарт» кислотоснижающей терапии, широко применяются лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол, представляющий собой первый оптический левовращающий изомер омепразола. Все ИПП - это производные бензимидазола, имею-

щие в своей основе единое молекулярное ядро, а химические радикалы, так называемая «надстройка ядра», индивидуализируют их свойства: различные места связывания с молекулой H⁺/K⁺-АТФазы, особенности трансформации молекулы в активную форму и различную стабильность в кислой среде, особенности взаимодействия с системой цитохрома P450.

Лансопразол был синтезирован специалистами японской фирмой Такеда, и по химическому строению очень близок к омепразолу, отличаясь от него дополнительной трифлюороэтоксильной группой. У здоровых добровольцев пероральный прием лансопразола в дозах от 15 до 60 мг приводит к дозозависимой ингибиции желудочной секреции. Однократный прием дневной дозы в 30 мг приводит к ингибиции секреции на 80%, а после 7-дневного приема препарата - на 90%. Лансопразол ингибирует и дневную, и ночную секрецию независимо от того, в какое время суток он применяется - утром или вечером. Лансопразол также снижает объем желудочного содержимого, тормозит секрецию и активность пепсина. По своим фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам лансопразол сходен с омепразолом, однако его клиническая эффективность в лечении кислотозависимых заболеваний несколько выше. Как и омепразол, лансопразол при коротком клиническом применении (до 8 недель) хорошо переносится. Такие побочные эффекты, как диарея, головная боль, тошнота, кожная сыпь возникают менее чем у 2%, обычно не выражены и преходящи. В одном контролируемом исследовании при лечении 2100 больных прием лансопразола из-за побочных эффектов пришлось прекратить всего у 9 больных.

Оригинальный лансопразол (фирма Такеда, Япония) в Украине никогда официально не регистрировался и не применялся. В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины имеется генерический лансопразол с подтвержденной биоэквивалентностью, то есть соответствием оригинальному брендовому препарату - Лансопрол (Nobel pharma, Турция).

Нами проведено сравнительное клиническое наблюдение эффективности стандартных доз омепразола и препарата Лансопрол в инициальном

Табл. 1

Клиническая эффективность ИПП при ГЭРБ

	Лансопрол 30 мг, n=20	Омепразол 20 мг, n=17
Больные с клиническим улучшением через: 3 дня лечения 7 дней лечения	11 (55%) 14 (70%)	9 (52,9%) 11 (64,7%)
Количество дней до стойкого исчезновения изжоги	7,1±1,0*	8,5±1,1
Средняя доля дней без изжоги	74,9%*	65,1%
Средняя доля ночей без изжоги	90,8%*	80,1%
Полное исчезновение изжоги через 4 недели (клиническая ремиссия)	16 (80%)*	12 (70,6%)

Примечание: * p < 0,05 по сравнению с омепразолом

Динамика показателей суточного интрагастрального рН-мониторинга на фоне приема ИПП

Группа больных	Среднее значение интрагастрального рН		% больных с рН > 4,0 в течение 18 часов	
	До лечения	Через 1 неделю приема ИПП	До лечения	Через 1 неделю приема ИПП
Лансопрол, n=20	1,4±0,1	4,0±0,3	0	11 (55%)
Омепразол, n=17	1,3±0,1	3,5±0,3	0	8 (47,1%)

лечении НЭРБ, диагноз которой основывался на клинических проявлениях (ежедневные изжоги) и подтверждался при внутрипищеводном рН-мониторинге.

Материал и методы исследования

Было обследовано 37 пациентов (18 женщин, 19 мужчин в возрасте от 22 до 54 лет) с НЭРБ. В первой группе (17 пациентов) назначался омепразол по 20 мг 1 раз в день, во второй (20 пациентов) – Лансопрол в дозе 30 мг 1 раз в день в течение 1 месяца. Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических проявлений (исчезновение изжоги через 3 и 7 дней, количество дней до стойкого исчезновения изжоги, средняя доля дней и ночей без изжоги, полное отсутствие изжоги через 4 недели по записям в дневнике больных), данных интрагастральной рН-метрии (через 1 неделю лечения). Безопасность и переносимость лечения оценивалась на основе изучения частоты возникновения побочных эффектов и изменения лабораторных показателей. Полученные результаты представлены в Табл. 1 и 2.

Результаты и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что применение препарата Лансопрол 1 раз в сутки в течение 1 месяца у больных с НЭРБ оказалось достоверно более эффективным и безопасным, чем лечение омепразолом в стандартной дозе. Через 1 месяц клиническая ремиссия была отмечена у 12 больных (70,6%) первой группы и 16 (80%) больных второй группы ($p < 0,05$). Скорость наступления клинического эффекта также оказалась выше у больных, которым проводилось лечение препаратом Лансопрол. Так, через 3 и 7 дней в группах больных, лечившихся Лансопролом, клиническое улучшение отмечалось у 11 (55%) и 14 (70%) больных по сравнению с 9 (52,9%) и 11 (64,7%) больных, лечившихся омепразолом. Эти данные подтверждаются и результатами повторной (через 7 дней приема ИПП) интрагастральной рН-метрии, показавшей у больных, получавших лансопрозол, более высокие показатели среднего внутрижелудочного рН ($4,0 \pm 0,3$) и более высокое число больных с рН > 4,0 в течение 18 часов. Побочные эффекты в виде головной боли и кратковременной диареи отмечены у 3 больных (17,6%) первой группы и у 2 больных (10%) больных второй группы.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение препарата Лансопрол является эффективным и безопасным методом первой линии инициального лечения пациентов с НЭРБ, позволяющим добиваться клинической ремиссии в течение месяца у подавляющего большинства больных.

Литература

1. Bonatti H, Achem SR, Hinder RA. Impact of changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease on its diagnosis and treatment. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:373-381.
2. Donnellan C, Sharma N, Preston C, et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD003245.
3. El-Serag H. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:17-26.
4. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005;143:199-211.
5. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2446-2453.
6. Inadomi JM, Fendrick AM. PPI use in the OTC era: who to treat, with what, and for how long? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:208-215.
7. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1383-1391.
8. Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD003244.
9. Lee J, Anggiansah A, Anggiansah R, et al. Effects of age on the gastro-oesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1392-1398.
10. Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:195-204.
11. Prakash C, Clouse RE. Wireless pH monitoring in patients with non-cardiac chest pain. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:446-452.

Ефективність лансопризолу в лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

І.Л.Клярітская, А.П. Балабанцева

У статті запропоновано результати дослідження препарату «Лансопризол» під контролем інтрагастрального рН-моніторингу. Проведене дослідження показало, що застосування препарату Лансопризол 1 раз на добу протягом 1 місяця у хворих з НЕРБ виявилось достовірно більш ефективним і безпечним, ніж лікування омепразолом у стандартній дозі.

Efficiency in the treatment of lansoprola gastroesophageal reflux disease

I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva

This article contains the results of the study drug "Lansoprol" under control intragastral pH monitoring. The study showed that use of the drug Lansoprol 1 time per day for 1 month in patients with NERD was significantly more effective and safer than treatment with omeprazole in the standard dose.