

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАНЗОПТОЛА ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ЛИДЕР»

Лазебник Л. Б.¹, Бордин Д. С.¹, Машарова А. А.¹, Вьючнова Е. С.², Захарова Н. В.³,
Абдулхаков Р. А.⁴, Прохорова Л. В.⁵, Николаева Н. Н.⁶

¹ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

² Московская государственная медико-стоматологическая академия

³ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

⁴ Казанский государственный медицинский университет

⁵ Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

⁶ Городская клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона, Красноярск

Бордин Дмитрий Станиславович
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: 8 (495) 304 9551
E-mail: dbordin@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты многоцентрового исследования «Эффективность Лансоптола (лансопразол, KRKA) и его влияние на Динамику симптомов гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни» («ЛИДЕР»). 121 больной ГЭРБ, в том числе 30 с рефлюкс-эзофагитом, получали лечение лансоптолом в суточной дозе 30 мг продолжительностью 56 дней. При 48-часовом pH-мониторинге показан выраженный антисекреторный эффект первого приема лансоптола. В первый день лечения выраженность изжоги уменьшилась у 43,1% больных, регургитации — у 36,5%. Изжога была купирована у 25% больных к 3-му дню, у 50% больных — к 5-му и у 75% — к 8-му дню лечения. Регургитация у 25% больных была купирована ко 2-му дню, у 50% больных — к 6-му, у 75% — к 9-му дню. Эндоскопическая ремиссия ГЭРБ к 28-му дню лечения достигнута у 83,3% больных. Лечение обеспечило значимое улучшение качества жизни больных.

Ключевые слова: ГЭРБ; лансопразол; клинико-эндоскопическая эффективность; острая фармакологическая проба; качество жизни.

SUMMARY

Results of multicenter study «Efficacy of Lansoptol (lansoprazole, KRKA) and its Influence on the Dynamics of GERD symptoms» (LIEDER) are presented. The impact of 56-days treatment with lansoprazole 30 mg once daily on symptoms relief, a quality of life of 121 patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and healing of esophageal lesions of 30 patients with reflux esophagitis were investigated. Rapid acid inhibition effect of first dose of lansoptol was shown by 48-hr pH-monitoring. At the first day of the treatment 43.1% of patients reported decreasing of intensity of heartburn and 36.5% — of regurgitation. It were shown that the treatment with lansoptol provided symptoms relief in 25% patients at day 3, in 50% of patients at day 5 and in 75% at day 8 for heartburn, and at days 2, 6 and 9 — for regurgitation. It was conducted improvement of quality of life. Healing rate of esophagitis at 28 day was 83.3%.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; GERD; lansoprazole; clinical efficacy; healing rate quality of life.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к наиболее распространенным заболеваниям органов пищеварения. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 10–20% [1], в России (исследование МЭГРЕ) — 13,3%, в Москве — 23,6% [2].

Основными целями лечения ГЭРБ являются уменьшение выраженности, купирование и контроль симптомов заболевания, лечение и предотвращение осложнений, прежде всего рефлюкс-эзофагита, улучшение самочувствия и качества жизни больного. Для контроля симптомов и лечения осложнений наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (ИПП) [3]. Благодаря особенностям фармакокинетики как при однократном, так и при повторном приеме лансопразол подавляет кислотопродукцию быстрее, чем другие ИПП [4], что может обеспечить его клинические преимущества в начале терапии у больных с постоянной изжогой. Скорость уменьшения выраженности и купирования симптомов, а также кратность приема лекарства связаны с проблемой приверженности больного лечению (комплаентности), которая, в свою очередь, рассматривается как важнейший фактор эффективности терапии. В этой связи оптимален однократный прием ИПП. Однократный прием предпочтителен и с точки зрения безопасности, поскольку лечение ГЭРБ продолжается, как правило, не менее 2 месяцев.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности лансоптола (Лансопразол, KRKA) при ГЭРБ. Исследовалась гипотеза, что лечение лансоптолом в однократной суточной дозе 30 мг быстро уменьшает и купирует основные симптомы заболевания, способствует заживлению рефлюкс-эзофагита и улучшает качество жизни больного.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Многоцентровое открытое проспективное несравнительное неконтролируемое исследование «Эффективность Лансоптола и его влияние на Динамику симптомов гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни» («ЛИДЕР») проведено с декабря 2008 года по июнь 2009 года в 6 клинических центрах: ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва), Московская государственная медицинская академия (Москва), Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (Санкт-Петербург), Казанский государственный медицинский университет (Казань), Уральская государственная медицинская академия (Екатеринбург), городская клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона (Красноярск). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены взрослые (18 лет и старше) больные ГЭРБ, установленной

на основании клинико-эндоскопических критериев заболевания. До включения в исследование больные в течение 14 дней не принимали ИПП или H_2 -блокаторы рецепторов гистамина и в течение 3 суток — антациды. Для женщин детородного возраста была обязательной адекватная контрацепция. Критериями исключения были: пищевод Барретта, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения либо ремиссия менее 6 месяцев, злокачественное новообразование пищевода или желудка, повышенная чувствительность к лансопразолу или неэффективность терапии лансопразолом в анамнезе, беременность и кормление грудью, почечная недостаточность, терминальная стадия любого заболевания.

Исследование продолжалось 8 недель (56 дней) и предусматривало 4 визита к врачу. На визите 1 проводилось первичное обследование, оценивались критерии включения-исключения, назначалась терапия лансоптолом в суточной дозе 30 мг за 30 минут до завтрака. Визит 2 проводился через 28 дней (4 недели) после начала лечения. При полном отсутствии положительной динамики течения заболевания был предусмотрен досрочный визит через 7 дней (1 неделю) после назначения лечения. Визит 3 проводился через 42 дня (6 недель), визит 4 — через 56 дней (8 недель) после начала лечения.

Больным не разрешалось применение других ИПП, H_2 -блокаторов рецепторов гистамина и антацидов. Они вели дневник, в котором каждое утро оценивали выраженность основных симптомов заболевания за минувшие сутки по 3-балльной шкале: 3 — очень выраженный симптом, оказывающий влияние на качество жизни; 2 — средней выраженности симптом; 1 — незначительно выраженный симптом; 0 — нет симптома.

На каждом визите оценивался показатель качества жизни по визуально-аналоговой шкале (в см). При этом оценка 10 обозначает максимально высокое качество жизни, то есть ГЭРБ не оказывает влияния на повседневную активность больного; оценка 0 означает выраженное влияние симптомов ГЭРБ на качество жизни, значительно снижающее ее.

Во время визита 1 всем больным проводилась эзофагогастродуоденоскопия, больным с рефлюкс-эзофагитом контрольные эндоскопические исследования проводилось на визите 2 для оценки эффективности эпителизации эрозий.

У 27 больных проведен 48-часовой рН-мониторинг (прибор «Гастроскан-24», ГНПП «Исток-Система», Фрязино) по традиционной методике. Проксимальный рН-электрод трехэлектродного транснозально введенного зонда располагали на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера, уровень которого предварительно идентифицировали

манометрически (прибор «Гастроскан-Д», ГНПП «Исток-Система», Фрязино). В первые сутки исследования проводилась оценка кислотопродукции желудка (процент времени с pH больше 4 в теле желудка) и кислого гастроэзофагеального рефлюкса до назначения ИПП. В качестве критериев рефлюкса использовали индекс DeMeester (в норме меньше 14,72) и процент времени с pH в пищеводе ниже 4 (в норме не превышает 4,2%). Через 24 часа, не извлекая pH-зонд из пищевода, данные с прибора переносили в компьютер, после чего его присоединяли к зонду и проводили исследование в течение вторых суток, когда больной принимал лансоптол в дозе 30 мг за 30 минут до завтрака (острая фармпроба). При этом помимо указанных выше показателей оценивали продолжительность латентного периода (время от приема препарата до начала его антисекреторного эффекта — начала подъема графика pH в теле желудка) и продолжительность действия препарата (время от начала подъема графика pH в теле желудка до его завершения).

Критерием безопасности лечения было отсутствие нежелательных явлений.

Протокол предусматривал выведение больных из исследования в случаях возникновения серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом лансоптола; острых заболеваний или состояний, которые, по мнению исследователя, требуют исключения больного из исследования либо назначения лекарственных средств, запрещенных к приему при проведении данного исследования; недостаточной приверженности к проводимому лечению (комплаентность менее 80%); невосприимчивости к терапии, которая оценивалась через 4 недели (в случае полного отсутствия эффекта — через 1 неделю) от начала лечения. Допускалась возможность исключения больного исследователем и решения пациента выбыть из исследования

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Обработка данных и анализ полученных результатов проведены для популяции всех включенных пациентов (Intention-to-treat). Для описания данных использованы следующие статистические показатели: количество больных (n); доля (в процентах от общего количества); среднее значение показателя в исследуемой группе; стандартное отклонение; медиана; межквартильный размах (МКР). Предположение о нормальности распределения признака проверялось при помощи критерия Шапиро — Уилка, гипотеза о нормальности распределения отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Для проверки статистических гипотез использовались критерии Манна — Уитни, парный критерий Вилкоксона, точный критерий Фишера и критерий Мак-Неймара. Выдвинутая нулевая гипотеза отвергалась при полученном уровне значимости p , не превышавшем 0,05. При необходимости множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В исследование был включен 121 больной — 51 мужчина и 70 женщин, медиана возраста 43,0 года (МКР 29,0 – 54,0). Медиана давности симптомов ГЭРБ 37,0 мес (МКР 12,0 – 96,0). При ЭГДС на визите 1 у 30 (24,8%) больных выявлен рефлюкс-эзофагит.

Данные о клинических проявлениях заболевания до лечения представлены на рис. 1. Изжога беспокоила 119 (98,3%) больных, причем 86 (71,1%) оценило ее как выраженную. Регургитация наблюдалась у 52 (43%) больных, отрыжка — у 104 (86%), дисфагия — у 36 (29,8%), одинофагия — у 49 (40,5%).

Частота выявления и выраженность изжоги, регургитации, а также дисфагии до лечения были одинаковы у больных с эндоскопически негативной

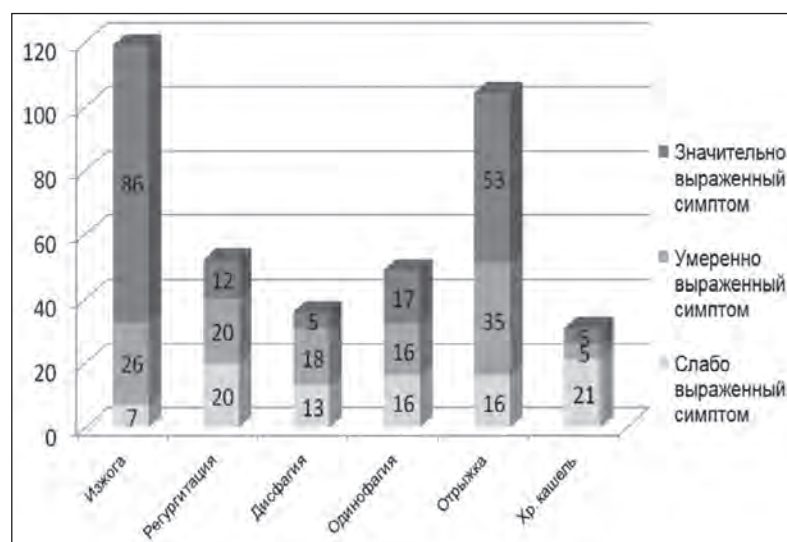


Рис. 1. Клинические проявления до лечения ($n = 121$)

Таблица 1

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ С РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТОМ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИ НЕГАТИВНОЙ ГЭРБ НА ВИЗИТЕ 1					
Симптом	Наличие/отсутствие симптомов				p*
	рефлюкс-эзофагит		эндоскопически негативная ГЭРБ		
	да	нет	да	нет	
Изжога	29	1	87	1	0,445
Регургитация	14	16	38	50	0,832
Дисфагия	6	24	30	58	0,174
Одинофагия	17	13	30	58	0,033
Боль в эпигастрии	20	10	64	24	0,641
Отрыжка	26	4	75	12	1,000
Тошнота	12	18	43	44	0,403
Кашель	4	26	27	60	0,091

Примечания: да = симптом в данной группе есть, нет = симптом в данной группе отсутствует; приведено количество больных; * — точный критерий Фишера.

Таблица 2

ВЫРАЖЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТОМ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИ НЕГАТИВНОЙ ГЭРБ НА ВИЗИТЕ 1			
Симптом	Выраженность симптомов (Ме; МКР)		Уровень значимости различий, p*
	рефлюкс-эзофагит	эндоскопически негативная ГЭРБ	
Изжога	3,0; 3,0 – 3,0	3,0; 2,0 – 3,0	0,206
Регургитация	0,0; 0,0 – 2,0	0,0; 0,0 – 1,0	0,468
Дисфагия	0,0; 0,0 – 0,0	0,0; 0,0 – 1,0	0,134
Одинофагия	1,0; 0,0 – 3,0	0,0; 0,0 – 1,0	0,008
Боль в эпигастрии	1,0; 0,0 – 2,0	1,0; 0,0 – 2,0	1,000
Отрыжка	3,0; 2,0 – 3,0	2,0; 1,0 – 3,0	0,065
Тошнота	0,0; 0,0 – 2,0	0,0; 0,0 – 1,0	0,659
Кашель	0,0; 0,0 – 0,0	0,0; 0,0 – 1,0	0,060

Примечание: * Критерий Манна — Уитни.

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ pH-МОНИТОРИНГА (ОСТРАЯ ФАРМПРОБА С ЛАНЗОПТОЛОМ)			
Показатели (n = 27)	До лечения, Ме; МКР	Первый прием 30 мг лансоптола, Ме; МКР	p
Индекс DeMeester	28,3; 17,4 – 44,7	4,3; 2,4 – 10,5	< 0,001
Время с pH < 4 в пищеводе, %	10,0; 3,0 – 20,0	1,0; 0,0 – 4,0	< 0,001
Время с pH > 4 в желудке, %	12,0; 9,0 – 27,0	71,0; 43,0 – 83,0	< 0,001
Продолжительность латентного периода, мин		138,2; 70,8 – 192,6	
Продолжительность действия препарата, мин		815,0; 762,0 – 906,7	

Таблица 4

СРОКИ И ДИНАМИКА УМЕНЬШЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ ГЭРБ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛАНЗОПТОЛОМ									
Симптом	Исходно, n	День уменьшения выраженности симптома, Ме; МКР	Доля больных, у которых отмечено уменьшение симптома (накопленный %, в скобках указано количество больных)						
			1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день
Изжога	116	2; 1 – 3	43,1 (50)	72,4 (84)	84,5 (98)	95,7 (111)	98,3 (114)	99,1 (115)	99,1 (115)
Регургитация	52	2; 1 – 3,5	36,5 (19)	57,7 (30)	75,0 (39)	90,4 (47)	98,1 (51)	98,1 (51)	98,1 (51)
Дисфагия	35	2; 1 – 4	48,6 (17)	62,9 (22)	65,7 (23)	77,1 (27)	91,4 (32)	97,1 (34)	97,1 (34)
Одинофагия	47	1; 1 – 3	53,2 (25)	68,1 (32)	80,9 (38)	85,1 (40)	95,7 (45)	100 (47)	100 (47)
Боль в эпигастрии	83	1; 1 – 3	60,2 (50)	74,7 (62)	86,7 (72)	90,4 (75)	91,6 (76)	96,4 (80)	97,6 (81)
Тошнота	53	2; 1 – 3	47,2 (25)	67,9 (36)	77,4 (41)	86,8 (46)	94,3 (50)	94,3 (50)	94,3 (50)

формой ГЭРБ и с рефлюкс-эзофагитом (табл. 1 и 2). Однако одинофагия значимо чаще наблюдалась и была более выраженной у больных с рефлюкс-эзофагитом.

ОСТРАЯ ФАРМПРОБА С ЛАНЗОПТОЛОМ

У 27 больных был проведен суточный рН-мониторинг до назначения лечения и в первые сутки лечения (острая фармпроба). Индекс DeMeester, характеризующий кислотный рефлюкс в пищевод, при исходном исследовании был патологическим ($> 14,72$) у 22 (81,5%) больных. Первый прием ланзоптола (табл. 3) оказал выраженный антисекреторный эффект, медиана времени с рН в желудке

> 4 составила 71% против 12% исходно ($p < 0,001$). Медиана длительности латентного периода была 138 мин (2 ч 18 мин). Медиана продолжительности антисекреторного эффекта составила 815 мин (13 ч 35 мин). Его следствием было прекращение заброса кислоты в пищевод — нормализация индекса DeMeester (снижение с 28,3 до 4,3, $p < 0,001$). У 21 из 22 больных с исходно патологическим индексом DeMeester он нормализовался при первом приеме ланзоптола, при этом и у единственного больного с патологическим индексом DeMeester при острой фармпробе он снизился с 99,70 до 14,90 и лишь незначительно превышал норму (14,72). Таким образом, следует констатировать быстрый антисекреторный

Таблица 5

СРОКИ И ДИНАМИКА КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ ГЭРБ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛАНЗОПТОЛОМ											
Симптом	Исходно n	Доля больных, у которых отмечено купирование симптома (накопленный %, в скобках указано количество больных)							День купирования, Ме; МКР	% больных, у которых симптом не купирован	% больных, у которых симптом купирован нестойко
		1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день			
Изжога	116	19,8 (23)	24,1 (28)	33,6 (39)	46,6 (54)	57,8 (67)	63,8 (74)	72,4 (84)	5; 3 – 8	0	52,6
Регургитация	52	19,2 (10)	28,8 (15)	34,6 (18)	42,3 (22)	48,1 (25)	53,8 (28)	61,5 (32)	6; 2 – 9	0	44,2
Дисфагия	35	31,4 (11)	34,3 (12)	40,0 (14)	51,4 (18)	68,6 (24)	71,4 (25)	74,3 (26)	4; 1 – 11	0	22,9
Одинофагия	47	40,4 (19)	42,6 (20)	46,8 (22)	57,4 (27)	76,6 (36)	83,0 (39)	85,1 (40)	4; 1 – 5	2,1	23,4
Боль в эпигастрии	83	49,4 (41)	53,0 (44)	65,1 (54)	66,3 (55)	74,7 (62)	80,7 (67)	80,7 (67)	2; 1 – 6	1,2	49,4
Тошнота	53	35,8 (19)	41,5 (22)	52,8 (28)	67,9 (36)	83,0 (44)	84,9 (45)	84,9 (45)	3; 1 – 5	0	37,7

и противорефлюксный эффект уже первого приема лансоптола.

СРОКИ И ДИНАМИКА УМЕНЬШЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ И КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ

Уже первый прием лансоптола обеспечил уменьшение выраженности изжоги у 43,1% больных и регургитации — у 36,5% (табл. 4). Ко 2-му дню лечения лансоптолом изжога и регургитация уменьшилась у 72,4 и 57,7% больных соответственно. Более 90% больных испытали облегчение этих симптомов к 4-му дню, и более 98% — к 6-му дню лечения.

У 25% больных изжога была купирована к 3-му дню лечения лансоптолом, у 50% больных — к 5-му и у 75% — к 8-му дню (табл. 5). Регургитация у 25% больных была купирована ко 2-му дню, у половины больных — к 6-му, у 75% — к 9-му дню лечения. При дальнейшем лечении изжога, регургитация, а также дисфагия и тошнота были купированы у всех больных. Одинофагия не была купирована у 2,1%, боль в эпигастрии — у 1,2% больных. Вместе с тем полный контроль (стойкое купирование) изжоги отметили 52,6% больных, регургитации — 44,2%, у остальных эти симптомы были купированы нестойко и эпизодически возникали. Сроки уменьшения выраженности и купирования симптомов при лечении лансоптолом не отличались у больных с эндоскопически негативной ГЭРБ и рефлюкс-эзофагитом (табл. 6).

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА

При ЭГДС на 28-й день лечения эндоскопическая ремиссия отмечена у 25 из 30 больных (83,3%).

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

На фоне лечения наблюдался достоверный прирост показателя качества жизни от визита к визиту (табл. 7, рис. 2). Наибольшее его увеличение отмечалось к визиту 2, однако к визитам 3 и 4 также происходил значимый прирост качества жизни,

что отражает целесообразность и эффективность продолжительного лечения. Выше отмечено, что хотя изжога и регургитация были купированы у всех больных, завершивших полный курс лечения, их полный контроль наблюдался соответственно у 52,6 и 44,2%. При сопоставлении показателей качества жизни по визитам у больных со стойко и нестойко купированной изжогой отличий отмечено не было (рис. 3). Эпизодическая регургитация оказывала более значимое влияние на качество жизни больных (рис. 4). Хотя на фоне лечения у них отмечалось достоверное увеличение этого показателя, он отставал на визитах 2 и 3 от такового у больных, полностью избавленных от регургитации. Тем не менее к визиту 4 показатели качества жизни больных со стойко и нестойко купированной регургитацией выравнивались. Показатели качества жизни у больных с эндоскопически негативной ГЭРБ и с рефлюкс-эзофагитом на всех визитах не отличалась (рис. 5).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Нежелательные явления выявлены у 7 (5,8%) больных, у 6 на визите 2, у 1 — на визите 3. Наиболее часто беспокоила сухость во рту (3 (2,5%) больных), в 1 (0,8%) случае она явилась причиной отказа от лечения. По 1 (0,8%) больному отметили метеоризм, диспепсию и диарею, симптомы были слабо выражены и не потребовали отмены лечения. У 1 (0,8%) больного отмечена кожная сыпь, возможно, связанная с приемом препарата, и он был отменен.

ВЫВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

Завершили исследование по протоколу 114 больных. Семеро больных были исключены из исследования

Таблица 6

СРОКИ УМЕНЬШЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ И КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ ГЭРБ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОСКОПИЧЕСКИ НЕГАТИВНОЙ ГЭРБ И РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТОМ						
Симптом	День уменьшения выраженности симптома, Ме; МКР		P	День купирования симптома, Ме; МКР		P
	изменения слизистой пищевода нет	рефлюкс-эзофагит		изменения слизистой пищевода нет	рефлюкс-эзофагит	
Изжога	2; 1–3	2; 1–2,5	0,997	5; 2–8	5,5; 3,5–7	0,463
Регургитация	2; 1–4	2; 1–3	0,262	6; 2–9	5; 2–8	0,430
Дисфагия	2; 1–4	1; 1–2	0,356	5; 1–11	2; 1–5	0,146
Одинофагия	1; 1–3	1,5; 1–2,5	1,0	4; 1–5	3,5; 1–6	0,926
Боль в эпигастрии	1; 1–3	1; 1–2	0,140	3; 1–6	1; 1–3	0,178
Тошнота	1,5; 1–3	2; 1–3	0,807	3; 1–5	4; 1–5	0,693

согласно протоколу. Один больной был выведен исследователем в связи с полной неэффективностью лечения к 7-му дню приема препарата, 2 больных — в связи с нежелательными явлениями, у 1 больного была выявлена патология, потребовавшая специальной терапии, 3 больных на разных этапах самостоятельно отказались от дальнейшего лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поскольку при ГЭРБ, независимо от формы заболевания, проводится длительное лечение ИПП, как правило, продолжительностью не менее 2 месяцев, желательно, чтобы лекарство назначалось однократно в сутки: с одной стороны, это повышает

приверженность лечению, с другой — использование минимально эффективной дозы препарата повышает безопасность лечения.

По данным острой фармпробы было показано, что первый прием ланзоптола в дозе 30 мг оказывает выраженный антисекреторный эффект (медиана времени с рН в желудке > 4 увеличилась с 12 до 71%, $p < 0,001$), следствием чего является прекращение заброса кислоты в пищевод (медиана Индекса DeMeester снизилась с 28,3 до 4,3, $p < 0,001$). Клинически это проявляется быстрым уменьшением и купированием симптомов. Уже первый прием ланзоптола уменьшил выраженность изжоги у 43,1% и регургитации — у 36,5% больных. У четверти больных изжога была купирована к 3-му дню, у половины — к 5-му и у 75% — к 8-му дню лечения

Таблица 7

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВОЙ ШКАЛ (МЕДИАНА И МЕЖКВАРТИЛЬНЫЙ РАЗМАХ)										
		Визит 1	Визит 2	p_{1-2}	Визит 3	p_{1-3}	p_{2-3}	Визит 4	p_{1-4}	p_{3-4}
1	Качество жизни в целом, см	4,3; 3,5–5,0	7,8; 5,8–8,8	$< 0,0001$	8,5; 7,3–9,5	$< 0,0001$	$< 0,0001$	8,8; 7,8–9,8	$< 0,0001$	$< 0,0001$
2	Качество жизни у больных с полным купированием изжоги	4,0; 3,5–5,0	7,8; 6,8–8,8	$< 0,0001$	8,5; 7,8–9,3	$< 0,0001$	$< 0,0001$	8,8; 8,5–9,8	$< 0,0001$	$< 0,0001$
3	Качество жизни у больных с не полным купированием изжоги	4,8; 3,3–5,8	7,8; 5,5–8,8	$< 0,0001$	7,9; 6,8–9,5	$< 0,0001$	$< 0,0001$	8,6; 7,3–9,8	$< 0,0001$	$< 0,0001$
	p_{2-3}	0,151	0,307		0,105			0,181		
4	Качество жизни у больных с полным купированием регургитации	4,0; 3,5–5,0	8,0; 6,8–8,8	$< 0,0001$	8,5; 7,8–9,5	$< 0,0001$	$< 0,0001$	8,8; 8,5–9,9	$< 0,0001$	$< 0,0001$
5	Качество жизни у больных с не полным купированием регургитации	4,3; 3,3–5,5	6,9; 5,5–8,8	$< 0,0001$	7,8; 6,8–9,3	$< 0,0001$	$< 0,0001$	8,8; 7,3–9,8	$< 0,0001$	$< 0,0001$
	p_{4-5}	0,721	0,045		0,017			0,126		
6	Качество жизни у больных с эндоскопически негативной ГЭРБ	4,5; 3,3–5,3	7,8; 5,8–8,8	$< 0,001$	8,5; 7,5–9,3	$< 0,001$	$< 0,001$	8,8; 8,0–9,8	$< 0,001$	$< 0,001$
7	Качество жизни у больных с рефлюкс-эзофагитом на визите 1	4,0; 3,5–4,8	7,8; 6,8–9,3	$< 0,001$	8,5; 7,3–9,5	$< 0,001$	$< 0,001$	8,8; 7,3–9,8	$< 0,001$	0,004
	p_{6-7}	0,317	0,309		0,487			0,909		

Примечание: для сравнения использован парный критерий Вилкоксона; проведена корректировка уровня значимости для множественных сравнений по Бонферрони.

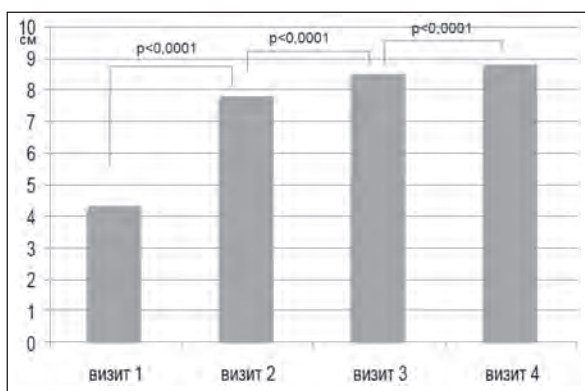


Рис. 2. Динамика показателя качества жизни по визуально-аналоговой шкале на фоне лечения лансоптолом

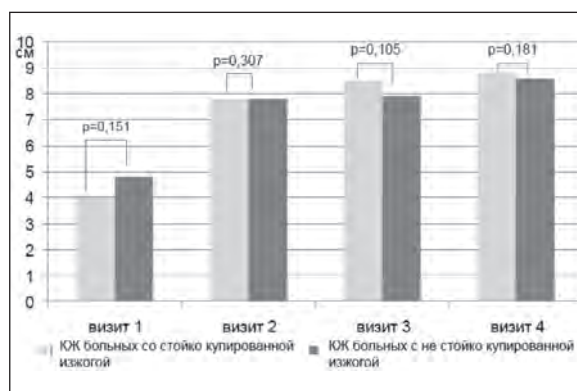


Рис. 3. Динамика показателя качества жизни по визуально-аналоговой шкале на фоне лечения лансоптолом у больных со стойко и нестойко купированной изжогой

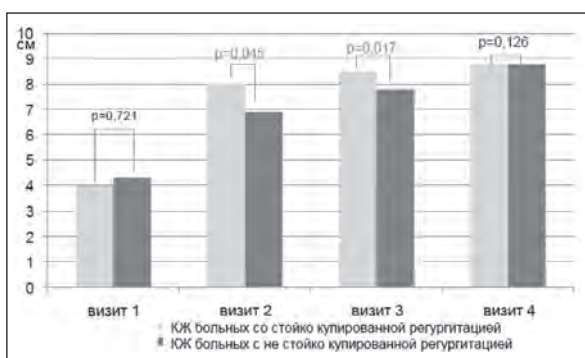


Рис. 4. Динамика показателя качества жизни по визуально-аналоговой шкале на фоне лечения лансоптолом у больных со стойко и нестойко купированной регургитацией

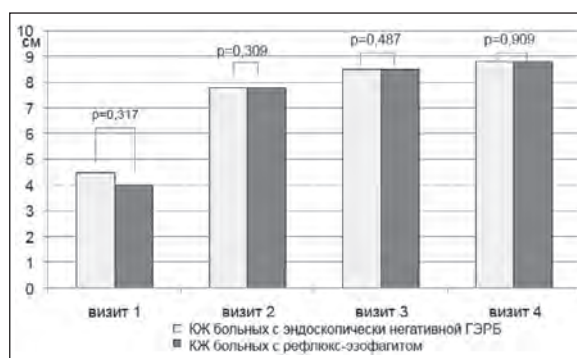


Рис. 5. Динамика показателя качества жизни по визуально-аналоговой шкале на фоне лечения лансоптолом у больных с эндоскопически негативной формой ГЭРБ и рефлюкс-эзофагитом

лансоптолом. Примерно в эти же сроки больных перестала беспокоить регургитация. К 28-му дню лечения эндоскопическая ремиссия была достигнута у 83,3% больных. Препарат оказался неэффективным к 7-му дню лишь у 1 больного.

У всех больных, завершивших полный курс терапии, изжога и регургитация были купированы. Вместе с тем полный контроль (стойкое купирование) изжоги отметили 52,6% больных, регургитации — 44,2%, у остальных эти симптомы эпизодически возникали. Однако качество жизни больных с нестойко купированной изжогой на всех визитах не отличалось от такового у больных, полностью избавленных от изжоги. Эпизодическая регургитация оказывает несколько более выраженное влияние на качество жизни больных, прирост которого у них наблюдался, но был медленнее, чем у больных со стойко купированным симптомом. Тем не менее к 8-й неделе лечения отличие нивелировалось. На этом основании можно заключить, что эпизодические изжога и регургитация на фоне длительного лечения не оказывают существенного влияния на качество жизни и их неполный контроль является вполне приемлемым показателем успешного лечения лансоптолом. Такая же точка зрения высказана в систематическом обзоре Dean и соавт., которые

показали, что у больных эндоскопически негативной ГЭРБ частичное купирование изжоги достигается достоверно чаще, чем ее полное устранение. При этом частичное купирование изжоги может оказаться вполне приемлемым показателем успешности терапии [5].

В нашем исследовании было показано, что частота выявления и выраженность основных симптомов заболевания, а также динамика их уменьшения и купирования у больных с эндоскопически негативной ГЭРБ и рефлюкс-эзофагитом были одинаковы. Это нашло отражение в отсутствии у них отличий показателя качества жизни на визитах и динамики его прироста. Таким образом, сам по себе факт выявления при ЭГДС рефлюкс-эзофагита не оказывает влияния на качество жизни больного.

Нежелательные явления при лечении лансоптолом наблюдались у 7 (5,8%) больных, в том числе сухость во рту (2,5%), метеоризм (0,8%), диспепсия (0,8%), диарея (0,8%), кожная сыпь (0,8%). Их частота была не выше, чем в приводится в литературе. Так, при проспективном исследовании 5669 больных, получавших лансопризол, в качестве наиболее частых побочных эффектов сообщалось о диарее (4,1%), головной боли (2,9%) и тошноте (2,6%) [6]. В другом исследовании, включавшем 10008 больных,

нежелательными явлениями, связанными с приемом лансопразола, были диарея (3,7%), головная боль (2,5%), тошнота (2,2%), кожные реакции (2,0%) и головокружение (1,8%) [7].

Таким образом, открытое проспективное не-сравнительное неконтролируемое многоцентровое исследование «ЛИДЕР» показало высокую эффективность и безопасность лансоптола (лансопразол, КРКА) в лечении ГЭРБ.

ВЫВОДЫ

1. Острая фармакологическая проба продемонстрировала быстрый антисекреторный и противорефлюксный эффект первого приема лансоптола.

2. Лансоптол в суточной дозе 30 мг быстро облегчает и устраняет основные симптомы ГЭРБ.

3. К 28-му дню лечения лансоптол обеспечивает достижение эндоскопической ремиссии ГЭРБ у 83,3% больных.

4. Лечение лансоптолом значительно улучшает качество жизни больных.

5. За весь период лечения (56 дней) прием лансоптола в суточной дозе 30 мг обеспечивает полный контроль симптомов у 47,4% больных с изжогой и 55,8% — с регургитацией. Эпизодические изжога и регургитация на фоне лечения не оказывают существенного влияния на качество жизни и являются приемлемым показателем успешного лечения.

6. Нежелательные явления, связанные с приемом лансоптола, наблюдались у 5,8% больных, что потребовало досрочного завершения исследования у 2,5%.

Работа проведена при финансовой поддержке компании КРКА (Словения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A. *et al.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.
2. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2009. — Т. 6. — P. 4–12.
3. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Гевала к Монреалю // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2007. — Т. 5. — С. 4–10.
4. Tolman K. G., Taubel J., Warrington S. *et al.* Comparison of the effects of single and repeated oral doses of lansoprazole and rabeprazole

- on ambulatory 24-hour intragastric pH in healthy volunteers // *Clin. Drug. Invest.* — 2006. — Vol. 26, № 1. — P. 21–28.
5. Dean B. B., Gano A., Jr., Knight K. *et al.* Эффективность ингибиторов протонной помпы при неэрозивной рефлюксной болезни // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание.* — 2008. — Т. 3. — С. 176–183.
6. Leufkens H., Claessens A., Heerdink E. *et al.* A prospective follow-up study of 5669 users of lansoprazole in daily practice // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11, № 5. — P. 887–897.
7. Claessens A. A., Heerdink E. R., Van Eijk J. T. *et al.* Safety review in 10008 users of lansoprazole in daily practice // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* — 2000. — Vol. 9, № 5. — P. 383–391.