

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЗОМЕПРАЗОЛА И ОМЕПРАЗОЛА ДЛЯ ИНИЦИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГЭРБ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Онучина Е. В.¹, Брикова С. И.², Рожанский А. А.³, Казакова Р. В.³, Пошкайте И. А.³,
Пешков Д. М.⁴, Бушкова Е. В.⁴, Цуканов В. В.⁵

¹ ИГМУ, ² ГВВ

³ МУЗ КБ № 1

⁴ МСЧ ИАПО, Иркутск

⁵ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Россия

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее частых кислотозависимых заболеваний. Относительный риск ее возникновения увеличивается с возрастом OR 1,1 (95% CI: 1,0 – 1,1) [Kotzan J. et al., 2001]. Пожилой и старческий возраст является предиктором развития тяжелого рефлюкс-эзофагита и значительного уровня осложнений [Johnson D. A., 2004; Hungin A. P., 2004; Pilotto A. et al., 2006]. Основу лечения ГЭРБ составляет применение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Есть данные об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики ИПП у пожилых. Однако исследования по этой группе препаратов при ГЭРБ именно в старших возрастных группах единичны и фрагментарны. В недавнем открытом одноцентровом рандомизированном исследовании F. Pilotto и соавт. (2007) сравнивали эффективность четырех ИПП при кратковременном лечении эзофагита у пожилых, больных ГЭРБ. Однако эзомепразол в это исследование не вошел. В доступной литературе мы обнаружили только два исследования у лиц старше 60 лет, включивших эзомепразол. В одном — в подгруппе из 550 больных крупного многоцентрового исследовании ЕХРО сравнивали частоту излечения эзофагита на фоне приема эзомепразола и пантопразола к 8-й неделе исследования [Labenz J. et al., 2005]. Во втором открытом несравнительном исследовании применения эзомепразола в дозе 40 мг в сутки с участием 35 больных ГЭРБ со средним возрастом 71,5 года сообщалось о сроках эпителизации эрозий на 4-й неделе исследования [Машарова А. А., 2005]. Сравнительного исследования эзомепразола и омепразола для курсового восьминедельного лечения больных ГЭРБ в возрастном аспекте не проводилось.

Цель исследования: сравнить эффективность применения эзомепразола в дозе 40 мг в сутки и омепразола в дозе 40 мг в сутки для инициальной терапии больных ГЭРБ пожилого-старческого и молодого-зрелого возрастов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое рандомизированное исследование в параллельных группах. Перед его началом все пациенты подписали информированное согласие. В исследование вошли 240 больных ГЭРБ, поступивших на стационарное лечение в гастроэнтерологические отделения МУЗ КБ № 1, МСЧ ИАПО и ГВВ Иркутска. В течение первых 12 часов пребывания в стационаре больные случайным методом были разделены на четыре группы: первую (1) составили больные до 60 лет, получавшие эзомепразол в дозе 40 мг/сутки, вторую (2) — больные до 60 лет, получавшие омепразол в дозе 40 мг/сутки, третью (3) — больные после 60 лет, получавшие эзомепразол в дозе 40 мг/сутки, четвертую (4) — больные после 60 лет, получавшие омепразол в дозе 40 мг/сутки. При неэффективном купировании изжоги дополнительно назначали антацидные и альгинатные препараты. В случаях выявления инфекции *H. pylori* проводили эрадикационную терапию с использованием в течение 7 дней амоксицилина 2000 мг/сутки и кларитромицина 1000 мг/сутки. Критерии включения в исследование: наличие ГЭРБ, протекающей с типичным клиническим симптомокомплексом и эндоскопически подтвержденным рефлюкс-эзофагитом. Основные критерии исключения: оперативные вмешательства на органах ЖКТ (кроме холецистэктомии, эндоскопической полипэктомии, аппендэктомии), язвенная болезнь желудка и ДПК в фазе обострения, злокачественные новообразования, тяжелое поражение любой системы органов, прием H₂-гистаминоблокаторов, ИПП, антацидов, прокинетиков более недели в течение 4 недель до начала исследования, прием препаратов, перекрестных с ИПП метаболизмом (варфарина, диазепам,

дигоксина) или тех, чья биодоступность зависит от pH желудка (кетокконазола, солей железа), отказ от проведения ФЭГДС. В ходе исследования оценивали частоту и выраженность изжоги, отрыжки кислым, ретростеральной боли, одинофагии, дисфагии, боли в эпигастрии по 5-балльной шкале Likert: 0 — симптом отсутствует, 1 — незначительно выраженный, 2 — умеренно выраженный, 3 — резко выраженный, 4 — крайне беспокоит. Указанные проявления фиксировали исходно, на 3-й 7-й, 28-й день исследования. Тяжесть рефлюкс-эзофагита оценивали по Лос-Анджелесской классификации (1999). ФЭГДС проводили исходно, на 4-й и 8-й неделе исследования. Инфекцию *H. pylori* диагностировали гистологическим методом и быстрым уреазным тестом. Общая длительность исследования составила 8 недель. После выписки на амбулаторном этапе ведения контакт с больным осуществляли по телефону. Из 60 больных, исходно включенных в каждую группу, в группе 1 завершили исследование согласно протоколу 60 больных (100%), в группе 2 — 56 (93%), в группе 3 — 59 (98,3%), в группе 4 — 57 (95%). Результаты исследования представили в виде среднего $\pm$ квадратичного отклонения для непрерывных переменных, частот и процентных долей — для категориальных данных. Сравнение средних значений анализируемых показателей проводили при нормальном распределении с помощью *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна—Уитни, если распределение отличалось от нормального; категориальных показателей — хи-квадрат-теста. Для оценки эффективности вмешательств рассчитывали ЧИЛ (частоту исходов в группе опыта), ЧИК (частоту исходов в группе контроля), САР (снижение абсолютного риска) и ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного результата или предотвратить определенный неблагоприятный исход у одного больного). Статистическую обработку выполняли с применением прикладных программ *Microsoft Excel 2003* и *Statistica 6.0*. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Группа 1 состояла из 26 (43,3%) женщин и 34 (56,7%) мужчин, средний возраст $37,7 \pm 9,9$ года. Группа 2 включала в себя 24 (42,9%) женщин и 32 (57,1%) мужчин, средний возраст $37,9 \pm 11,2$ года. Группа 3 состояла из 39 (66,1%) женщин и 20 (33,9%) мужчин, средний возраст $68,8 \pm 5,5$ года. Группа 4 включала в себя 38 (66,7%) женщин и 19 (33,3%) мужчин, средний возраст $69,8 \pm 3,3$ года. Группы 1–2, 3–4 (одной возрастной категории) были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим данным, длительности ГЭРБ, наличию сочетанных заболеваний органов пищеварения и сопутствующих заболеваний других систем органов. Обращало на себя внимание преобладание в старших возрастных

группах женщин, лиц с большим индексом массы тела (ИМТ), реже курящих, чаще принимавших по поводу сопутствующих заболеваний пролонгированные бета-блокаторы, антагонисты кальция, нитраты, нестероидные противовоспалительные препараты. Только в этих группах были выявлены ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, в два раза чаще диагностированы заболевания панкреато-билиарной зоны и опорно-двигательного аппарата. В то же время по частоте язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) и хеликобактериоза обнаружена противоположная тенденция (табл. 1).

Исходная оценка встречаемости и выраженности симптомов ГЭРБ (табл. 2) не обнаружила статистически значимых различий внутри каждой возрастной группы (все $p > 0,05$). Однако между группами лиц до и старше 60 лет таковые были зарегистрированы. В группах 3 и 4 выявлена большая длительность и кратность изжоги, в том числе в ночное время. Больные ГЭРБ пожилого и старческого возраста чаще купировали изжогу содой или она проходила у них самостоятельно. В этих группах в два раза чаще встречались отрыжка кислым, ретростеральная боль и дисфагия. Тогда как частота и выраженность одинофагии значимо не отличались от таковых в 1-й и 2-й группах. В последних отмечена тенденция к большей частоте и выраженности боли в эпигастрии.

Исходные эндоскопические показатели представлены в таблице 2. В группах 3 и 4 доминировали тяжелые эзофагиты, тогда как у молодых все четыре степени были представлены более равномерно. В группах 1 и 2 число больных с НЭРБ было недостоверно выше. У каждого пятого пожилого, больного ГЭРБ, регистрировали вторичный короткий пищевод (КП). В этих группах более чем в три раза чаще диагностировали грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и недостаточность кардии (НК).

На фоне проводимого лечения во всех четырех группах отмечена положительная клиническая и эндоскопическая динамика. Различались сроки наступления эффекта. В группах больных, принимавших эзомепразол, отмечен более быстрый и более полный контроль симптомов.

Согласно определению ГЭРБ, данному на Монреальской согласительной конференции, это состояние, которое развивается в результате обратного заброса содержимого желудка, вызывающего мучительные (неприятные, тягостные) симптомы и /или осложнения. Симптомы, которые не являются «мучительными», не должны быть диагностированы как ГЭРБ [Vakil N. et al., 2006]. Одним из таковых является изжога. Быстрое купирование изжоги возвращает больному «благополучие». В группах, принимавших эзомепразол,

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ (АБС.Ч/%)				
Показатели	ГЭРБ молодые Эзомепразол N=60	ГЭРБ молодые Омепразол N=56	ГЭРБ пожилые Эзомепразол N=59	ГЭРБ пожилые Омепразол N=57
Возраст (годы)	37,7±9,9	37,9±11,2	68,8±5,5**	69,8±3,9**
Мужчин	34/56,7	32/57,1	20/33,9**	19/33,3**
Женщин	26/43,3	24/42,9	39/66,1**	38/66,7**
Рост (см)	171,6±7,3	173,8±8,2	164,3±9,9	163,9±7,1
Вес (кг)	71,9±10,5	72,1±11,1	81,8±13,8	163,9±8,1
ИМТ (кг/м ²)	23,2±5,1	23,0±4,9	29,1±3,7**	27,6±3,6**
Курящие	32/53,3	30/53,6	7/11,9**	4/7,0**
Выпивающие	17/28,3	14/25,0	13/22,0	10/17,0
ЯБ ДПК	17/28,3	15/26,8	13/22,0	11/19,3
ЖКБ	6/10,0	5/8,9	14/23,7**	12/21,1**
Хр. холецистит	15/25,0	13/23,2	29/49,2**	30/52,6**
Хр. панкреатит	14/23,3	14/25,0	28/47,5**	29/50,9**
Инфекция <i>H. pylori</i>	38/63,3	39/69,6	21/35,6**	20/35,1**
ИБС	0	0	28/47,5**	26/45,6**
АГ	17/28,3	14/25,0	43/72,9**	44/77,2**
СД	0	0	6/10,2**	8/14,0**
ХОБЛ или БА	4/6,6	5/8,9	6/10,2	5/10,5
ОА и/или ОХ	16/26,7	15/26,8	28/47,5**	26/45,6**

* — $p < 0,05$ внутри одной возрастной группы;** — $p < 0,05$ между возрастными группами.

Таблица 2

ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГЭРБ (АБС. Ч/%)				
Показатели	ГЭРБ молодые Эзомепразол N=60	ГЭРБ молодые Омепразол N=56	ГЭРБ пожилые Эзомепразол N=59	ГЭРБ пожилые Омепразол N=57
Изжога	60/100	56/100	59/100	57/100
Длительность	4,0±2,3	4,2±2,1	8,7±6,9**	7,3±5,0**
Выраженность (баллы)	3,4±0,7	3,2±0,9	3,3±1,0	3,1±0,9
Ежедневная изжога	29/48,3	27/48,2	41/69,5**	38/66,7**
Ночная изжога	11/18,3	7/12,5	21/35,6**	18/31,6**
Отрыжка	18/30	19/33,9	41/99,5**	41/71,9**
Выраженность (баллы)	2,7±1,0	2,6±0,9	3,1±1,6**	3,2±1,6**
Ретростеральная боль	21/35,0	19/33,9	47/79,7**	42/73,7**
Выраженность (баллы)	1,7±1,1	1,7±1,2	2,8±1,5**	2,6±1,4**
Дисфагия	8/13,3	8/14,3	21/35,6**	20/35,1**

Продолжение таблицы 2

Показатели	ГЭРБ молодые Эзомепразол N=60	ГЭРБ молодые Омепразол N=56	ГЭРБ пожилые Эзомепразол N=59	ГЭРБ пожилые Омепразол N=57
Выраженность (баллы)	2,7±1,1	2,6±1,0	2,6±1,1	2,6±1,2
Одинофагия	31/51,7	31/55,4	29/49,2	32/56,1
Выраженность (баллы)	1,9±1,1	1,8±1,2	2,1±1,4	2,2±1,3
Боли в эпигастрии	46/76,7	44/78,6	42/71,2	40/70,2
Выраженность (баллы)	2,8±0,9	2,8±0,8	2,3±1,1**	2,1±0,9**
НЭРБ (катаральный рефлюкс-эзофагит)	11/18,3	9/16,1	7/11,9	7/12,3
ЭРБ	49/81,7	47/83,9	52/88,1	50/87,7
A B степень	27/55,1	26/55,3	16/30,8**	14/28,0**
C D степень	22/44,9	21/44,7	36/69,2**	36/72,0**
КП	0	0	12/23,5**	10/17,5**
ГПОД	10/16,7	13/23,2	43/72,9**	40/70,2**
НК	17/28,3	15/26,8	48/81,4**	40/70,2**

к 3-му дню изжога полностью исчезла у 38 больных (63,3% и 64,4%, 1-я и 3-я группы соответственно). В группах, принимавших омепразол, этот показатель составил 22 и 21 больной (39,3%, $p = 0,016$ и 36,8%, $p = 0,0054$, 3-я и 4-я группы соответственно). Следует подчеркнуть, что выявленные на 3-й день весьма демонстративные статистически значимые различия между группами, принимавшими эзомепразол и омепразол, к 7-му дню уменьшились, а к 28-му — практически нивелировались. Причиной более редкого исчезновения изжоги в первые дни приема омепразола являются фармакокинетические особенности препарата. Однако при многократном регулярном приеме его эффективность начинает возрастать за счет улучшения всасывания вследствие меньшего разрушения желудочным соком, увеличения сывороточной концентрации и постепенного блокирования молекул H^+, K^+ -АТФазы [McQuaid K. R. et al., 2005]. Средние сроки купирования изжоги в нашем исследовании в группах эзомепразола составили: 5,6±2,5 дня (молодые больные ГЭРБ), 5,8±1,9 дня (пожилые больные ГЭРБ); омепразола: 9,7±4,5 дня, 9,2±4,9 дня (молодые, пожилые соответственно, $p_{1-3}, 2-4 = 0,0001$). По молодым больным ГЭРБ эти цифры были близки к данным [Richter J. E. et al., 2001] (средний возраст обследованных — 47 лет) и [Kahrilas P. J. et al., 2000] (средний возраст обследованных — 46 лет). Однако в нашем исследовании число больных с полным купированием изжоги при приеме эзомепразола через 4 недели лечения было больше.

Важным показателем, позволяющим оценить истинный клинический эффект лечебного вмешательства, является ЧБНЛ. Число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного результата или предотвратить определенный неблагоприятный исход у одного больного, описывает различие между группой лечения и контрольной группой в достижении определенного клинического исхода. Низкие значения ЧБНЛ при сравнении групп эзомепразола и омепразола на 3-й день 4,2 (95% ДИ: 3,1 – 5,4 молодые), 3,6 (95% ДИ: 2,4 – 4,3 пожилые) и их рост к 7-му (10,2 (95% ДИ: 7,8 – 14,0) — 6,9 (95% ДИ: 4,5 – 8,3)) и 28-му дням исследования (24,7 (95% ДИ: 23,3 – 32,1) — 18,4 (95% ДИ: 16,0 – 21,2)), молодые, пожилые больные ГЭРБ соответственно демонстрируют явные преимущества эзомепразола именно в начале курсового лечения.

При анализе доли больных с купированным симптомом на 3-й, 7-й, 28-й день исследования по возрастам оказалось, что показатели ЧИЛ и САР у пожилых больных были выше, а ЧИК и ЧБНЛ — ниже, что свидетельствует о тенденции к особенно большей эффективности эзомепразола у лиц старше 60 лет. К тому же молодые больные ГЭРБ из групп 1 и 2 чаще нуждались в дополнительном назначении антацидных и альгинатных препаратов, что является косвенным признаком, указывающим на неполное исчезновение изжоги.

Следует подчеркнуть, что на 28-й день лечения во всех наблюдаемых группах остались больные

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИЗЖОГИ НА 3-й, 7-й, 28-й ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ (АБС. Ч/%, БАЛЛЫ)					
Показатели	ГЭРБ молодые Эзомепразол N=60 (1)	ГЭРБ молодые Омепразол N=56 (2)	ГЭРБ пожилые Эзомепразол N=59 (3)	ГЭРБ пожилые Омепразол N=57 (4)	P
Устранение изжоги на 3-й день	38/63,3	22/39,3	38/64,4	21/36,8	$p_{1-2}=0,0162$ $p_{3-4}=0,0054$
— на 7-й день	53/88,3	44/78,6	53/89,8	43/75,4	$p_{1-2}=0,2426$ $p_{3-4}=0,0710$
— на 28-й день	56/93,3	50/89,3	56/94,9	51/89,5	$p_{1-2}=0,6562$ $p_{3-4}=0,2734$
Выраженность изжоги на 3-й день*	1,5±0,4	2,2±1,2	1,5±0,6	2,4±1,2	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{3-4}=0,0001$
— на 7-й день*	1,0±0,2	1,2±0,5	1,0±0,2	1,3±0,7	$p_{1-2}=0,005$ $p_{3-4}=0,002$
— на 28-й день*	0,7±0,2	0,9±0,5	0,7±0,3	0,9±0,6	$p_{1-2}=0,005$ $p_{3-4}=0,024$
P	$p_{0-3}=0,00001$ $p_{3-7}=0,0014$ $p_{7-28}=0,3426$ $p_{0-3-7-28}^*=0,0001$	$p_{0-3}=0,00001$ $p_{3-7}=0,0001$ $p_{7-28}=0,1227$ $p_{0-3-7-28}^*=0,0001$	$p_{0-3}=0,00001$ $p_{3-7}=0,0010$ $p_{7-28}=0,2981$ $p_{0-3-7-28}^*=0,0001$	$p_{0-3}=0,00001$ $p_{3-7}=0,0001$ $p_{7-28}=0,0488$ $p_{0-3-7-28}^*=0,0001$	

Таблица 4

СРЕДНИЕ СРОКИ КУПИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ					
Показатели	ГЭРБ молодые Эзомепразол N=60 (1)	ГЭРБ молодые Омепразол N=56 (1)	ГЭРБ пожилые Эзомепразол N=59 (3)	ГЭРБ пожилые Омепразол N=57 (4)	P
Изжога	5,6±2,5	9,7±4,5	5,8±1,9	9,2±4,9	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{3-4}=0,0001$
Отрыжка	6,0±3,2	9,8±4,0	5,8±2,0	9,8±4,9	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{3-4}=0,0001$
Ретростер- нальная боль	6,8±1,6	8,9±1,7	6,1±0,9	8,6±1,8	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{3-4}=0,0001$
Дисфагия	5,9±2,8	7,5±4,0	5,3±3,0	7,4±3,6	$p_{1-2}=0,014$ $p_{3-4}=0,0001$
Одинофагия	4,5±2,0	7,4±3,7	4,6±2,1	7,2±3,7	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{3-4}=0,0001$
Боли в эпига- стрии	8,8±3,0	10,2±4,3	8,0±3,5	10,1±4,0	$p_{1-2}=0,043$ $p_{3-4}=0,003$

с сохраненной изжогой (их число было в полтора раза больше на фоне приема омепразола). Все указанные больные при первичной ФЭГДС не имели эрозивных изменений в слизистой оболочке дистального отдела пищевода. В систематическом обзоре В.В. Dean и соавт. (2004) также обращено внимание на меньшую частоту полного купирования изжоги у больных НЭРБ по сравнению с ЭРБ.

Как видно из *табл. 3*, эзомепразол был более результативен в снижении выраженности изжоги. «Балльность» изжоги в группах эзомепразола существенно снизилась уже к 3-му дню исследования, тогда как в группах омепразола — только к 7-му дню.

Применение эзомепразола позволило эффективнее купировать и другие симптомы заболевания. Средние сроки полного их устранения представлены в *табл. 4*. Степень облегчения кислой отрыжки, ретростеральной боли и дисфагии при повторных обследованиях были выше у пожилых больных, принимавших эзомепразол. Указанные показатели на 3-й день в этой группе уменьшились по отношению к исходным значениям на 1,5–2 балла и составили: $3,1 \pm 1,6$ и $1,4 \pm 0,9$, $p = 0,0001$ (отрыжка), $2,6 \pm 1,1$ и $0,8 \pm 0,1$, $p = 0,0001$ (дисфагия), $2,8 \pm 1,5$ и $0,7 \pm 0,2$, $p = 0,0001$ (ретростеральная боль). Уровень снижения аналогичных показателей в группе омепразола не превышал 1–1,3 балла. Учитывая, что эти симптомы не менее тягостны и существенно снижают качество жизни, а у пожилых встречаются чаще, чем у молодых больных ГЭРБ, применение эзомепразола в этой возрастной группе дает дополнительные преимущества перед омепразолом. Кроме того, сложный вопрос дифференциальной диагностики происхождения боли за грудиной (ИБС или ГЭРБ?) при использовании эзомепразола в ходе инициальной терапии, в том числе и для теста с ИПП, может быть решен в более ранние сроки. Длительный «ответ» эпигастральной боли на антисекреторную терапию независимо от вида ИПП, вероятно, указывает на присутствие иных, помимо воздействия соляной кислоты, механизмов ее возникновения у больных ГЭРБ обеих возрастных групп.

Влияние ИПП на эндоскопические показатели наиболее значимо различалось к 4-й неделе исследования (*табл. 5*). Макроскопическое заживление эрозий к этому сроку зарегистрировали у 92,3% пожилых и у 89,7% молодых больных, получавших эзомепразол. В группах омепразола указанные показатели составили: 76,6% ($p = 0,0464$) и 74,5% ($p = 0,0893$), пожилые, молодые больные соответственно. Особенно высокую частоту устранения изменений в пищеводе к этому сроку наблюдали в группах эзомепразола при тяжелых эзофагитах (*табл. 6*). На 8-й неделе лечения разница в показателях в группах исследуемых ИПП уменьшилась. В упомянутых выше исследованиях [Kahrilas P. J. et al., 2000] (средний возраст 46 лет) и [Richter J. E. et al., 2001] (средний возраст 47 лет) исчезновение эрозий к 4-й и 8-й неделям в группах эзомепразола регистрировали реже. В метаанализе I. M. Gralnek и соавт. (2006) (средний возраст от 46 до 54) показано, что превосходство эффективности эзомепразола в отношении заживления эрозий и язв обратно пропорционально исходной тяжести эрозивного эзофагита. Более низкая частота С и D степеней эзофагита у [Kahrilas P. J. et al., 2000] — 27% и [Richter J. E. et al., 2001] — 26%, возможно, явилась причиной различия показателей. По всей видимости, несколько большая результативность излечения эрозивного эзофагита в нашем исследовании по сравнению с предшествующими опытами применения эзомепразола у пожилых [Labenz J. et al., 2005; Машарова А. А., 2005] обусловлена теми же причинами. Тогда как по омепразолу к 8-й неделе исследования наши данные совпали в группе пожилых больных с показателями F. Pilotto et al. (2007) (несмотря на меньшую частоту тяжелых эзофагитов в этом исследовании (23,8%)), а в группе молодых — с результатами О. Ю. Бондаренко и соавт. (2005), изучавшими влияние терапии омепразолом у больных преимущественно с I–II степенями рефлюкс-эзофагита по классификации Савари — Миллера и средним возрастом 46,9 года.

При подсчете ЧБНЛ мы вновь обратили внимание на более низкие его значения у пожилых

Таблица 5

ЗАЖИВЛЕНИЕ ЭРОЗИЙ НА 4-й И 8-й НЕДЕЛЯХ ИССЛЕДОВАНИЯ (АБС. Ч/%)					
Показатели	ГЭРБ молодые Эзомепразол N=49 (1)	ГЭРБ молодые Омепразол N=47 (2)	ГЭРБ пожилые Эзомепразол N=52 (3)	ГЭРБ пожилые Омепразол N=50 (4)	p
4-я неделя	44/89,7	35/74,5	48/92,3	38/76,0	$p_{1-2}=0,0893$ $p_{3-4}=0,0464$
8-я неделя	46/93,9	39/82,9	50/96,2	41/82,0	$p_{1-2}=0,0818$ $p_{3-4}=0,0212$
p	$p_{0-4}=0,00001$ $p_{4-8}=0,4606$	$p_{0-4}=0,00001$ $p_{4-8}=0,3134$	$p_{0-4}=0,00001$ $p_{4-8}=0,4003$	$p_{0-4}=0,00001$ $p_{4-8}=0,4614$	

Таблица 6

ЗАЖИВЛЕНИЕ ЭРОЗИЙ НА 4-й И 8-й НЕДЕЛЯХ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЭРОЗИВНОГО ЭЗОФАГИТА (АБС. Ч/%)					
Показатели	ГЭРБ молодые Эзомепразол $N_{A-B}=27$ $N_{C-D}=22$ (1)	ГЭРБ молодые Омепразол $N_{A-B}=26$ $N_{C-D}=21$ (2)	ГЭРБ пожилые Эзомепразол $N_{A-B}=16$ $N_{C-D}=36$ (3)	ГЭРБ пожилые Омепразол $N_{A-B}=14$ $N_{C-D}=36$ (4)	p
4-я нед. А В ст.	23/85,2	19/73,1	14/87,5	11/78,6	$p_{1-2}=0,2772$ ЧБНЛ=8,3 $p_{3-4}=0,0584$ ЧБНЛ=11,2
4-я нед. С D ст.	21/95,5	16/76,2	34/94,4	27/75,0	$p_{1-2}=0,5127$ ЧБНЛ=5,4 $p_{3-4}=0,0219$ ЧБНЛ=5,1
8-я нед. А В ст.	25/92,6	22/84,6	15/93,8	13/92,8	$p_{1-2}=0,6460$ ЧБНЛ=12,5 $p_{3-4}=0,9221$ ЧБНЛ=82,0
8-я нед. С D ст.	21/95,5	17/80,9	35/97,2	28/77,7	$p_{1-2}=0,1381$ ЧБНЛ=6,9 $p_{3-4}=0,0126$ ЧБНЛ=5,1
P	$P_{AB\ 0-4}=0,00001$ $P_{AB\ 4-8}=0,3865$ $P_{CD\ 0-4}=0,00001$ $P_{CD\ 4-8}=1,0000$	$P_{AB\ 0-4}=0,00001$ $P_{AB\ 4-8}=0,3084$ $P_{CD\ 0-4}=0,00001$ $P_{CD\ 4-8}=0,7069$	$P_{AB\ 0-4}=0,00001$ $P_{AB\ 4-8}=0,5442$ $P_{CD\ 0-4}=0,00001$ $P_{CD\ 4-8}=0,5554$	$P_{AB\ 0-4}=0,00001$ $P_{AB\ 4-8}=0,2801$ $P_{CD\ 0-4}=0,00001$ $P_{CD\ 4-8}=0,7814$	

как на 4-й неделе (6,1 (95% ДИ: 5,0–7,2) против 6,5 (95% ДИ: 4,7–9,0), пожилые, молодые соответственно), так и на 8-й неделе исследования (8,2 (95% ДИ: 7,1–9,3) против 9,17 (95% ДИ: 7,7–11,2), пожилые, молодые соответственно). Наиболее эффективным было лечение эзомепразолом пожилых больных при С и D степенях рефлюкс-эзофагита (табл. 6).

При анализе причин выбывания из исследования мы не установили их связи с возрастным фактором. У двух больных из групп 2 и 4, принимавших омепразол, причиной досрочного завершения исследования послужило развитие аллергической реакции в виде крапивницы. Другие побочные явления (головная боль, головокружение, тошнота, диарея) регистрировали в единичных случаях и одинаково часто во всех четырех группах. В связи с их наличием курс лечения досрочно завершили по одному больному из групп 2, 3, 4. Трое больных из групп 2 и 4 были исключены из исследования из-за плохого соблюдения назначений. При обработке результатов данные выбывших из исследования не учитывались.

Таким образом, клинические симптомы (прежде всего изжога) на 3-й день лечения исчезли в группе пожилых, больных ГЭРБ, у 64,4% принимавших

эзомепразол и 36,8% принимавших омепразол, $p = 0,0054$. В группе молодых, больных ГЭРБ: 63,3 и 39,3%, эзомепразол и омепразол соответственно, $p = 0,0162$. К 4-й неделе лечения полный контроль симптомов был достигнут в группе пожилых, больных ГЭРБ, у 94,9% принимавших эзомепразол, и у 89,5% принимавших омепразол ($p = 0,2734$). В группе молодых, больных ГЭРБ: 93,3 и 89,3%, эзомепразол, омепразол соответственно ($p = 0,6562$). Эпителизация эрозий наступила на 4-й неделе исследования на фоне приема эзомепразола в группе пожилых, больных ГЭРБ, в 92,3% случаев, в группе молодых, больных ГЭРБ, — в 89,7%. В группах омепразола: пожилые — 76,0% ($p = 0,0464$), молодые — 74,5% ($p = 0,0893$). Курсовое 8-недельное лечение эзомепразолом привело к заживлению эрозивного эзофагита у 96,2% больных пожилого возраста и у 93,9% пациентов молодого возраста. Тогда как при приеме омепразола указанные показатели составили 82,0% ($p = 0,0212$) и 82,9% ($p = 0,0818$). То есть в группах больных, принимавших эзомепразол, регрессия типичных клинических симптомов ГЭРБ и эпителизации эрозий наблюдались в более короткие сроки, а их частота была выше. Наиболее заметные клинические преимущества эзомепразола

установлены у лиц с более тяжелыми проявлениями заболевания. Их преобладание в структуре эрозивного эзофагита у пожилых, больных ГЭРБ, возможно, послужило причиной большей эффективности эзомепразола в отличие от омепразола в старших возрастных группах.

Более выраженная кислотная супрессия и независимость от индивидуума метаболизма лежат в основе преимуществ эзомепразола в отношении клинического улучшения и заживления эрозий, особенно к 4-й неделе. Быстрое и эффективное начало действия, хорошая переносимость препарата, в т. ч. у лиц пожилого и старческого возраста, на фоне терапии сопутствующих заболеваний других систем органов имеют решающее значение для его применения в инициальной терапии ГЭРБ исследованных возрастных групп.

ВЫВОДЫ

1. В группах больных, принимавших эзомепразол, отмечен более быстрый и более полный контроль симптомов ГЭРБ и эпителизации эрозий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко О.Ю., Захарова Н.В., Ивашкин В.Т. с соавт. Динамика симптомов и эндоскопической картины при стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2005. — № 1. — С. 40–45.
2. Машарова А.А. Повышение эффективности и безопасности фармакотерапии ГЭРБ у пожилых // Клиническая геронтология. — 2005. — № 9. — С. 31–32.
3. Dean B.B., Gano A., Knight K. et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol, 2004. — V. 2. — P. 654–655.
4. Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B., Spiegel B.M.R. Esomepazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trial // Clin. Gastroenterol. Hepatol, 2006. — V. 4. — P. 1452–1458.
5. Hungin A.P., Raghunath A. Managing gastroesophageal reflux disease in the older patient // Digestion, 2004. — V. 4. — P. 16–24.
6. Johnson D.A., Fennerty M.B. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology, 2004. — V. 126. — P. 660–664.
7. Kahrilas P.J., Falk G.W., Johnson D.A. et al. Esomepazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomized controlled trial—the Esomepazole Study Investigators // Aliment. Pharmacol. Ther, 2000. — V. 12. — P. 1249–1258.

2. К 3-му дню лечения купирование изжоги достигнуто в группах, принимавших эзомепразол, у 63,9% (95% ДИ: 59,3–68,5), в группах омепразола в два раза реже — 38,0% (95% ДИ: 28,4–43,5), $p = 0,0001$.

3. Курсовое 8-недельное лечение эзомепразолом независимо от возраста привело к заживлению эрозивного эзофагита *per protocol* — у 95,0% (95% ДИ: 88,1–98,4). Тогда как при приеме омепразола — у 82,5% (95% ДИ: 72,5–90,4), $p = 0,0049$.

4. Наиболее заметные клинические преимущества эзомепразола выявлены у больных с тяжелыми эзофагитами. Эпителизация эрозий, рассчитанная по протоколу у больных с C-D степенями ЭРБ в группах эзомепразола, на 8-й неделе исследования составила 96,6% (95% ДИ: 89,0–99,5). Тогда как при приеме омепразола — у 78,9% (95% ДИ: 74,5–90,1), $p = 0,0039$.

5. Установлена высокая эффективность и безопасность применения эзомепразола у лиц пожилого и старческого возраста на фоне продолжающейся терапии сопутствующих заболеваний других систем органов.

8. Kotzan J., Wade W., Yu H.H. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population // Pharm. Res, 2001. — V. 18. — P. 1367–1372.
9. Labenz J., Armstrong D., Lauritsen K. et al. A randomized comparative study of esomepazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive esophagitis: the EXPO study // Aliment. Pharmacol. Ther, 2005. — V. 21. — P. 739–746.
10. McQuaid K.R., Laine L. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание, 2008. — № 3. — С. 184–192.
11. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. et al. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients // J. Am. Geriatr. Soc, 2006. — V. 54. — P. 1537–1542.
12. Pilotto F., Franceschi M., Leandro G. et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients // World J. Gastroenterol., 2007. — V. 13. — P. 4467–4467.
13. Richter J.E., Kahrilas P.J., Johanson J. et al. Efficacy and safety of esomepazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial // Am. J. Gastroenterology, 2001. — V. 96. — P. 656–665.
14. Vakil N., S. van Zanten, P. Kahrilas et al. The Montreal Definition and Classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterology, 2006. — V. 101. — P. 1900–1920.