

# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и рабепразол

**«Актуальная болезнь современности», «болезнь XXI века», «неинфекционная эпидемия» – вот далеко не полный перечень синонимов, используемых в научной литературе для акцентирования значимости гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) для современной медицины.**

Залогом успешного лечения любой формы ГЭРБ, как эрозивной (ЭРБ), так и неэрозивной (НЭРБ), является проведение эффективной и рациональной терапии. Согласно действующим рекомендациям, назначение кислотосупрессивной терапии с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является золотым стандартом лечения ГЭРБ. Одним из представителей ИПП является рабепразол. Результаты последних исследований убедительно демонстрируют клинические и патогенетические преимущества применения рабепразола в лечении различных форм ГЭРБ. Ниже приведены выдержки из наиболее значимых исследований, опубликованных в 2011–2012 гг. и посвященных изучению эффективности рабепразола в лечении ГЭРБ.

## НЭРБ

Несмотря на отсутствие эрозивного повреждения слизистой оболочки пищевода при НЭРБ, эта форма ГЭРБ часто представляет потенциальные трудности для лечения. В последние годы было опубликовано несколько исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности рабепразола в терапии НЭРБ. Одной из таких работ является испытание, проведенное Y. Kinoshita и соавт. (2011). В этом исследовании приняли участие 288 больных НЭРБ, у которых прием антацидных препаратов был не эффективным. Пациентам рекомендовали принимать 5 мг/10 мг рабепразола в сутки или плацебо на протяжении 4 нед. Исследователи зафиксировали полное исчезновение изжоги у 21% участников из группы плацебо и у 34% больных, принимавших 5 мг рабепразола, а также у 44% пациентов, получавших 10 мг рабепразола (5 мг vs плацебо;  $p=0,074$ ; 10 мг vs плацебо;  $p=0,001$ ). Ученые отметили, что у больных пожилого возраста половинная доза рабепразола значительно превосходила способность плацебо купировать изжогу независимо от наличия/отсутствия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Эффективность стандартной дозы рабепразола не зависела от возраста пациента, индекса массы тела (ИМТ), инфицированности *Helicobacter pylori*, тяжести и частоты появления изжоги, генотипа CYP2C19, наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Y. Kinoshita и соавт. считают более

целесообразным использовать половинную дозу рабепразола (5 мг) для лечения НЭРБ.

В еще одном исследовании японских ученых анализировалась эффективность половинной (5 мг) и стандартной (10 мг) доз рабепразола в терапии НЭРБ. В отличие от предыдущего исследования K. Ashida и соавт. (2011) изучили результаты суточной рН-метрии у 22 больных НЭРБ, не ответивших на прием антацидных препаратов. Дизайн исследования предусматривал прием ИПП на протяжении 4 нед. Ученые зафиксировали положительную корреляционную связь между частотой развития изжоги и количеством эпизодов патологического рефлюкса ( $r=0,44$ ;  $p=0,042$ ). В когорте больных, принимавших 5 мг рабепразола, средний процент времени с  $pH < 4$  до назначения ИПП составил 4,3%, после завершения кислотосупрессивной терапии – 1,1%. В подгруппе пациентов, получавших 10 мг рабепразола, эти показатели были равны 7,4 и 0,5% соответственно. Получив указанные данные, ученые пришли к выводу, что прием как 5 мг, так и 10 мг рабепразола позволяет эффективно купировать развитие патологического рефлюкса и предотвратить появление изжоги у больных НЭРБ, ранее не ответивших на прием антацидных препаратов.

Существует мнение, что назначение ИПП для лечения НЭРБ может быть неэффективно. С целью установить факторы, которые могли бы прогнозировать эффективность применения ИПП у больных НЭРБ, группа японских ученых под руководством T. Shimatani (2011) провела наблюдательное исследование. В этом испытании приняли участие 27 больных НЭРБ, которые в течение последнего месяца испытывали  $>1$  эпизода изжоги в неделю. Пациентам рекомендовали принимать 10 мг рабепразола в сутки на протяжении 4 нед; в случае, если на фоне приема указанной дозы препарата изжога полностью не исчезала, больным советовали увеличить дозировку рабепразола до 10 мг 2 р/сут и продлить прием ИПП еще в течение 2 нед. Если и эта схема оказывалась малоэффективной, то дозу рабепразола повышали в 2 раза (20 мг 2 р/сут) и терапию продлевали еще на 2 нед. Post-hoc анализ показал, что пациенты, испытывавшие выраженную изжогу, лучше отвечали на прием ИПП, чем участники с редкой

и неинтенсивной изжогой. Максимальная эффективность ИПП была зафиксирована у пациентов, у которых при проведении суточной рН-метрии отмечено наибольшее количество кислых рефлюксов ( $p=0,037$ ). Проанализировав эти сведения, ученые пришли к выводу, что оценка результатов суточной рН-метрии до назначения кислотосупрессивной терапии позволит прогнозировать эффективность назначения ИПП и выбрать адекватную схему лечения НЭРБ.

## ЭРБ

Подбор оптимальной схемы терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода является предметом исследований различных ученых из многих стран мира. Как правило, анализ эффективности фармакотерапии проводят в зависимости от степени тяжести рефлюкс-эзофагита (РЭ), необходимости проведения поддерживающей терапии или купирования клинических проявлений РЭ, рефрактерного к назначению ИПП.

Эффективность рабепразола в лечении РЭ низких градаций была показана в исследовании индийских ученых. R. Maiti и соавт. (2011) обследовали 60 больных ГЭРБ с РЭ степени А–В, которых впоследствии рандомизировали для приема 40 мг рабепразола ( $n=30$ ) или 40 мг эзомепразола ( $n=30$ ) на протяжении 4 нед. Эффективность терапии оценивали по изменению интенсивности изжоги, данным эндоскопического исследования, уровню качества жизни. Оказалось, что выраженность изжоги, кислотной регургитации значительно снижалась на фоне приема рабепразола ( $p=0,01$ ); кроме того, терапия этим ИПП сопровождалась достоверным улучшением качества жизни пациентов. Оба препарата хорошо переносятся, распространенность серьезных побочных эффектов при приеме обоих ИПП была минимальной. Полученные данные позволили индийским ученым утверждать, что рабепразол является препаратом выбора для лечения РЭ низких градаций.

Анализ эффективности длительной поддерживающей терапии рабепразолом больных ЭРБ был проведен группой японских ученых (K. Fujimoto et al., 2011). В этом исследовании приняли участие больные ЭРБ, которые ранее принимали ИПП и нуждались в проведении длительной поддерживающей терапии. Таким пациентам рекомендовали на протяжении 2 лет принимать 10 мг рабепразола в сутки. Проанализировав результаты 2-летнего наблюдения за больными, ученые установили, что длительная терапия рабепразолом позволила избежать эндоскопического рецидива заболевания в 87,3% случаев. Симптомы ГЭРБ достоверно уменьшались на фоне применения ИПП; при этом прием рабепразола был безопасным и не сопровождался развитием атрофии слизистой оболочки желудка.

Ученые подчеркнули интересный факт: при проведении контрольного эндоскопического исследования через 104 нед были выявлены несколько фундальных/гиперпластических полипов желудка, но при этом кислотосупрессивная терапия рабепразолом не привела к формированию карцинома энтерохромаффинных клеток желудка. Изучив динамику изменения сывороточной концентрации гастринна на фоне терапии рабепразолом, ученые также получили любопытные данные. Оказывается, уровень гастринна в сыворотке крови через 24 нед приема ИПП значительно возрос по сравнению с исходным, однако по завершении 104-й недели лечения содержание гастринна достоверно не отличалось от такового до начала кислотосупрессивной терапии. Высокая эффективность и отличный профиль безопасности использованного ИПП позволили авторам исследования рекомендовать рабепразол (10 мг/сут) для проведения длительной поддерживающей терапии ЭРБ.

Известно, что в ряде случаев назначения стандартной дозы ИПП может быть недостаточно для восстановления слизистой оболочки желудка у больных РЭ. Такие РЭ условно

называют рефрактерными к ИПП. Высказываются мнение, что в этих случаях для достижения клинического эффекта целесообразно изменить схему назначения ИПП. Y. Kinoshita и соавт. (2011) считают рациональным назначать стандартную дозу ИПП 2 р/сут. Для подтверждения высказанной гипотезы ученые провели исследование, в ходе которого 337 больным с эндоскопически подтвержденным рефрактерным РЭ рекомендовали принимать 10 или 20 мг рабепразола 2 р/сут на протяжении 8 нед; пациентам контрольной группы назначали 20 мг рабепразола 1 р/сут в течение этого же периода времени. Как показали результаты исследования, частота восстановления слизистой оболочки пищевода была значительно выше у больных, принимавших рабепразол 20 мг 2 р/сут (77,0%;  $p=0,003$ ) или 10 мг 2 р/сут (78,4%;  $p=0,001$ ) по сравнению с участниками, получившими 20 мг рабепразола 1 р/сут (58,8%). Пациенты, придерживавшиеся двукратной схемы приема ИПП, чаще отмечали полное исчезновение изжоги (80,0 и 74,0% соответственно), чем больные, следовавшие стандартной схеме (56,4%). Таким образом, для лечения рефрактерного РЭ японские ученые рекомендуют отдавать предпочтение двукратному режиму приема рабепразола (20 или 10 мг) на протяжении 8 нед.

## Кислотосупрессивная терапия и масса тела пациента

В настоящее время одной из самых дискуссионных проблем в лечении ГЭРБ является необходимость коррекции дозы ИПП в зависимости от ИМТ пациента. Некоторые исследователи предполагают, что при наличии избыточной массы тела/ожирения необходимо увеличить дозу ИПП. Итальянские ученые попытались ответить на этот вопрос, сравнив эффективность стандартных доз рабепразола и омепразола в лечении РЭ у больных с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (F. Pace et al., 2011). Пациентов ( $n=542$ ), принявших участие в исследовании, распределили по группам в зависимости от ИМТ ( $<25$  или  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), после чего им рекомендовали на протяжении 4–8 нед принимать 20 мг рабепразола или 20 мг омепразола в сутки. Оказалось, что эффективность рабепразола и омепразола в восстановлении слизистой оболочки пищевода не зависела от наличия избыточной массы тела или ожирения ( $p>0,05$ ). Однако в течение 1-й недели терапии прием рабепразола позволял быстрее купировать проявления изжоги, чем назначение омепразола ( $p<0,0001$ ). На основании полученных данных итальянские ученые рекомендуют использовать рабепразол для проведения поддерживающей терапии у больных РЭ, имеющих избыточную массу тела/ожирение.

## Качество жизни при ГЭРБ

Изучение изменения качества жизни у больных ГЭРБ остается одной из актуальных проблем современной медицины. Крупное многоцентровое проспективное исследование, посвященное определению качества жизни у больных ГЭРБ, было проведено японскими учеными под руководством M. Hongo (2011). В испытании приняли участие 9029 больных РЭ. Всем этим пациентам рекомендовали принимать стандартную дозу рабепразола 1 р/сут на протяжении 8 нед. Дизайн исследования предполагал двукратное проведение эндоскопического исследования: при включении в испытание и после его завершения. Качество жизни оценивали при помощи опросника HRQOL и краткой версии опросника SF-8. Окончательному анализу были подвергнуты результаты наблюдения за 6839 пациентами. Средние значения физического компонента качества жизни по шкале HRQOL на момент включения в исследование, а также через 4 и 8 нед терапии составили  $45,005 \pm 7,534$ ;  $48,517 \pm 6,336$  и  $49,328 \pm 6,207$  балла соответственно; показатели психического благополучия в указанные моменты времени были равны  $46,465 \pm 7,743$ ;  $49,460 \pm 6,470$  и  $50,388 \pm 6,049$  балла соответственно.

## Акция от Барол!

Дайте правильные ответы на вопросы и получите приз!  
 Ответы принимаются до 15.06.2012 г. Первые 50 человек, приславшие правильные ответы, получат флеш-накопитель USB на 4 Гб.  
 Все приславшие правильный ответ будут участвовать в розыгрыше 3 телевизоров, который состоится в июне 2012 г.  
 Отправьте SMS на номер +380 50 413-52-70 с ответами на 3 предложенных вопроса (текст должен быть представлен в формате: Барол XXX, где X – номер варианта ответа).

I. Известно, что рабепразол – самый быстродействующий ингибитор протонной помпы. Укажите время активации рабепразола в кислой среде.

1. 2-3 мин
2. 5-8 мин
3. 12-17 мин
4. 30-45 мин
5. 4 ч

II. Укажите дополнительные эффекты рабепразола (некислотингибирующий), присущие только этому ингибитору протонной помпы.

1. Цитостатический, иммуномодулирующий.
2. Гипогликемический, гиперхолестеринемический.

3. Регенераторный, антибактериальный.

4. Тормозит образование эластазы, усиливает выработку простагландина Е6.

5. Антиоксидантный, антиагрегантный.

III. Барол – единственный рабепразол, представленный в кишечнорастворимых капсулах с пеллетами (остальные препараты рабепразола представлены в форме таблеток). Какие преимущества обеспечивает данная форма?

1. Снижение стоимости производства.
2. Замедление скорости всасывания.
3. Увеличение биодоступности.
4. Увеличение скорости всасывания.
5. Ускорение проникновения в парietальные клетки из желудка.

Все указанные параметры достоверно изменились в динамике лечения ( $p < 0,001$ ). Тяжесть выраженности симптомов ГЭРБ по шкале FSSG на 0, 4-й и 8-й неделе терапии составила  $16,4 \pm 9,8$ ;  $7,8 \pm 7,4$  и  $6,0 \pm 6,8$  балла соответственно. В заключение M. Hongo и коллеги отметили, что качество жизни больных РЭ до приема рабепразола было на 50 баллов меньше, чем средние значения качества жизни в японской популяции. В то же время кислотосупрессивная терапия с использованием рабепразола способствовала достоверному улучшению значений шкалы HRQOL уже к 4-й неделе терапии и полному восстановлению их к 8-й неделе лечения.

Необходимо отметить результаты еще одного интересного исследования. В литературе имеется целый ряд публикаций, в которых показано снижение качества жизни у больных ГЭРБ, страдающих избыточной массой тела/ожирением. В отличие от предыдущих исследований работа, выполненная M. Hongo и соавт. (2011), была направлена на изучение качества жизни больных ГЭРБ с дефицитом массы тела. Качество жизни в этом испытании оценивали при помощи шкал F-Scale и SF-8. Проведя верхнюю эндоскопию ( $n=2646$ ) и проанализировав ИМТ, ученые диагностировали НЭРБ у 29,2% обследованных, а дефицит массы тела – у 5,8% пациентов. При этом качество жизни больных с дефицитом массы тела было ниже (F-Scale: 18,6 балла; SF-8: 42,4 балла), чем у лиц с нормальным ИМТ (F-Scale: 15,4 балла; SF-8: 45,6 балла). Прием рабепразола на протяжении 8 нед улучшал качество жизни пациентов с ИМТ  $< 18,5 \text{ кг/м}^2$  как при наличии РЭ (с 18,6 до 6,7 балла), так и при НЭРБ (с 15,0 до 6,3 балла); подобная положительная динамика имела место у больных с нормальной и избыточной массой тела. Проанализировав полученные данные, исследователи подчеркнули, что течение ГЭРБ у лиц с ИМТ ниже нормы может быть тяжелее, чем у пациентов с нормальной массой тела.

#### Внепищеводные проявления ГЭРБ

Известно, что ГЭРБ в ряде случаев может манифестировать различными внепищеводными (нетипичными) жалобами, в том числе поражением ЛОР-органов. Бытует мнение, что назначение ИПП может быть эффективно для лечения ларингофарингеального рефлюкса. Корейские ученые попытались подтвердить это предположение, проведя полное лабораторно-инструментальное обследование 1142 больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ (Y.S. Lee et al., 2011). Пациентам, у которых был диагностирован ларингофарингеальный рефлюкс ( $n=455$ ), рекомендовали принимать рабепразол на протяжении 12 нед. Состояние больных оценивали на 4, 8-й и 12-й неделе лечения при помощи двух специфических шкал: Reflux symptom index (RSI) и Reflux finding score (RFS). Проанализировав особенности клинических проявлений заболевания, ученые установили, что самой распространенной жалобой было чувство «кома» в горле, при объективном осмотре наиболее часто диагностировали гипертрофию задней связки. Y.S. Lee и коллеги зафиксировали наличие гендерных особенностей в доминирующей симптоматике заболевания. С одной стороны, женщины чаще жаловались на изжогу и ретростеральную боль, чем пациенты мужского пола ( $p < 0,001$ ); с другой – у мужчин чаще выявляли эритематозные изменения слизистой оболочки глотки ( $p < 0,001$ ). Терапия рабепразолом позволяла уменьшить выраженность клинических симптомов ларингофарингеального рефлюкса, что сопровождалось значимым улучшением показателей шкал RSI и RFS.

В еще одном испытании (T. Chiba et al., 2011) изучалось влияние ИПП на качество жизни больных с ларингофарингеальным рефлюксом ( $n=27$ ). В соответствии с дизайном исследования пациентам рекомендовали принимать 30 мг лансопризола или 10 мг рабепразола в сутки на протяжении 8 нед. Проанализировав качество жизни при помощи трех различных шкал (шкалы оценки частоты появления симптомов ГЭРБ (Frequency Scale for the Symptoms of GERD), SF-36, шкалы оценки выраженности

симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта – Gastrointestinal Symptom Rating Scale) в динамике лечения, ученые зафиксировали улучшение всех исследуемых показателей как при приеме лансопризола, так и при применении рабепразола ( $p < 0,05$ ). Исходя из результатов исследований японских ученых можно предположить, что кислотосупрессивная терапия с использованием ИПП позволяет улучшить качество жизни больных с ларингофарингеальным рефлюксом.

#### Вспомогательная терапия

В ряде исследований показано, что прием ИПП не позволяет достичь заживления эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки пищевода, поэтому некоторые авторы рекомендуют при проведении кислотосупрессивной терапии дополнительно использовать вспомогательные препараты. Целесообразность выполнения этой рекомендации была проанализирована японскими учеными, которые выполнили post-hoc анализ результатов

многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, в котором приняли участие 454 больных РЭ (H. Miwa et al., 2011). Участников рандомизировали для приема 10 или 20 мг рабепразола на протяжении 8 нед. Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ проводили до включения в исследование, а также по его завершении. После 8 нед лечения эндоскопические признаки улучшения состояния слизистой оболочки желудка зафиксировали у 94,1% (427/454) пациентов, полное восстановление целостности слизистой имело место в 76,7% (348/454) случаев. Результаты множественного регрессионного анализа показали, что комбинация ИПП с блокаторами рецепторов ангиотензина II положительно влияет на репарацию слизистой оболочки пищевода (отношение шансов – ОШ – 3,9; 95% ДИ 1,41-10,90); подобной достоверной корреляционной связи между улучшением состояния слизистой пищевода и совместным применением ИПП с блокаторами кальциевых

каналов не зафиксировано. По мнению японских ученых, наличие исходно тяжелого РЭ (ОШ 0,365; 95% ДИ 0,281-0,475) и предшествующего приема ИПП (ОШ 0,154; 95% ДИ 0,052-0,453) до включения в исследование негативно влияет на восстановление слизистой пищевода по данным верхней эндоскопии.

**Рабепразол – высокоэффективный и безопасный ИПП – доступен отечественному потребителю. В настоящее время кислотосупрессивная терапия у больных ГЭРБ может проводиться с учетом фармакоэкономических преимуществ лечения. Назначение генерического препарата рабепразола (Барол) позволит не только купировать пищеводные и внепищеводные проявления ГЭРБ, улучшить качество жизни больных, но и сократить финансовые расходы пациентов.**

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Лада Матвеева**



# БАРОЛ

Рабепразол капсулы 10 мг та 20 мг

**Усуває симптоми в першу годину після прийому**

**24 години стабільної кислотосупресії та відсутність взаємодії з іншими препаратами**

**7 успішних клінічних апробацій в Україні**

## Швидкий ефект доступний всім

**Найбільш приваблива ціна для пацієнтів**

Представництво МЕГА ЛАЙФСАЙЕНСІЗ ПТІ ЛТД:  
03035, Київ, Солом'янська пл., 2, офіс 706  
Тел.: (044) 248-80-16, тел./факс: (044) 537-01-60  
www.megawecare.com

P/c № UA/4467/01/02 від 24.04.2006р.