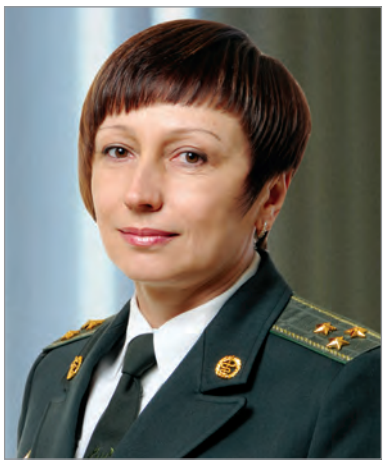
Г.В. Осьодло, д.м.н., професор, начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії Міністерства оборони України, м. Київ

Патогенетичні й фармакоекономічні аспекти гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на сучасному етапі



Г.В. Осьодло

У структурі кислотозалежних захворювань органів травлення в останні роки перше рангове місце посідає гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Вивчення патогенетичних механізмів виникнення і прогресування захворювання та оптимізація медикаментозної терапії вийшли за рамки гастроентерологічної проблеми. В умовах значного поширення захворювання, наявності численних стравохідних і позастравохідних проявів, що різко знижують якість життя (ЯЖ) хворих, особливої актуальності набуває проблема вибору оптимальної фармакоекономічно доцільної лікувальної стратегії.

Сьогодні активно вивчаються механізми виникнення і прогресування ГЕРХ, яку згідно із сучасними уявленнями розглядають як кислотозалежне захворювання з первинним порушенням моторики стравоходу і шлунка. Основне значення в розвитку захворювання має зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера та збільшення кількості епізодів його транзиторних розслаблень, підвищення кислотопродукції в шлунку, зниження стравохідного кліренсу й підвищення внутрішньошлункового тиску.

Додатковими факторами розвитку ГЕРХ є агресивні чинники шлункового і дуоденального вмісту (пепсин, жовчні кислоти, трипсин, фосфоліпаза А $_2$) на тлі зниження резистентності епітелію стравоходу. До факторів, що сприяють розвитку ГЕРХ, належать ослаблення моторики шлунка, зменшення та порушення секреції слини, автономна дисфункція стравоходу, ожиріння. Дисбаланс у системі перекисного окислення ліпідів/антиоксидантного захисту, лептину/адипонектину і метаболітів оксиду азоту (NO) зумовлює більш тяжкий перебіг ГЕРХ при супутньому ожирінні (Г.Д. Фадєєнко і співавт., 2014).

Дискутабельною є роль бактерій Helicobacter pylori, наявність яких у слизовій оболонці (СО) шлунка може негативно позначатися на перебігу рефлюксезофагіту (О.Б. Дронова, А.А. Третьяков, 2008). Проводяться дослідження щодо впливу мікробної контамінації СО стравоходу (грибами роду Candida, вірусами групи герпесу, грамнегативними анаеробами, мікроаерофілами) (О.І. Ігнащук, 2010; Н.Б. Думова і співавт., 2002; L. Yang et al., 2009).

Серед можливих причин розвитку дисфункції нижнього стравохідного сфінктера при ГЕРХ називають психічну дезадаптацію, розлади автономної нервової регуляції, порушення активності метаболітів оксиду азоту та кишкового мікробіоценозу (С.В. Заїка, 2011; K. Blondeau, 2011; F. Zvenigorodskaya, 2011). Нами показано часту асоціацію змін ентерального середовища у таких хворих у вигляді синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР). Встановлено, що розвиток СНБР є характерним для 38,5% хворих на неерозивну рефлюксну хворобу (НЕРХ), і у 34,6% спостерігається підвищення концентрації видихуваного водню з раннім тонкокишковим піком. При цьому СНБР позитивно корелює з підвищеною кількістю лужних рефлюксів (r_A=+0,44).

Встановлено визначальну роль дисбалансу автономної нервової системи і підвищення вмісту оксиду азоту, формених елементів крові при кардіальних і бронхопульмональних проявах ГЕРХ. Доведено високий ступінь напруження регуляторних систем організму та симпатикотонічної дисфункції у хворих на НЕРХ із позастравохідними проявами. Показано наявність кореляційного зв'язку між підвищенням вмісту NO в нейтрофілах і ступенем пошкодження СО стравоходу з рівнем r_A=+0,62 при НЕРХ та з рівнем r_A=+0,67 при ерозивній формі захворювання (Г.В. Осьодло і співавт., 2013).

Проводяться дослідження впливу локального запалення та порушень цитокінового профілю на формування рефрактерних форм ГЕРХ, стравоходу Барретта і аденокарциноми стравоходу. У дослідженнях Ю.М. Степанова і співавт. (2010) встановлено морфологічні особливості рефрактерної ГЕРХ у вигляді гіперплазії базального шару, нейтрофільної інфільтрації та набряку епітелію СО, що є більш характерними для ерозивної форми ГЕРХ. S.C. Nwokediuko і співавт. (2011) відмітили високу частоту інтраепітеліальної нейтрофільної інфільтрації та розширення міжклітинних контактів СО стравоходу у хворих на НЕРХ і припускають наявність взаємозв'язку між вираженою нейтрофільною інфільтрацією та розвитком раку стравоходу.

Незважаючи на широкий спектр етіопатогенетичних ланок формування ГЕРХ, провідним напрямом у лікуванні типових і атипових форм захворювання та його ускладнень визнано кислотосупресивну терапію. Одними з найбільш ефективних антисекреторних препаратів для лікування хворих на ГЕРХ є інгібітори протонної помпи (ІПП).

Найбільшу швидкість настання антисекреторного ефекту у рабепразолу порівняно з іншими ІПП показано в багатьох клінічних дослідженнях, що демонструють найшвидший інгібувальний вплив рабепразолу на секрецію хлоридної кислоти, і в цьому відношенні препарат перевершує омепразол, лансопразол і пантопразол. Це зумовлено найшвидшим накопиченням рабепразолу в канальцях парієтальних клітин і його трансформацією з неактивної в активну сульфенамідну форму завдяки найвищій здатності до активації в широкому діапазоні pH (M. Robinson, 2001).

При лікуванні ГЕРХ важливою характеристикою рабепразолу є здатність пригнічувати кислотопродукцію в перший день застосування. Порівняння антисекреторного ефекту п'яти ІПП (рабепразолу, лансопразолу, пантопразолу, омепразолу і омепразолу МАПС) у перший день їх прийому в стандартній добовій дозі за допомогою езофаго-pH-моніторингу в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні показало переваги рабепразолу порівняно з іншими препаратами (D. Pantoflickova et al., 2003).

Під час вибору препарату важливо враховувати таку характеристику ІПП, як тривалість антисекреторного ефекту. У дослідженні P.Jr. Miner і співавт. (2003) продемонстровано переваги стандартної дози рабепразолу порівняно з омепразолом, лансопразолом та пантопразолом. Дослідження впливу на шлункову секрецію рабепразолу й езомепразолу в дозі 20 мг виявило вірогідно вищу ефективність рабепразолу як у перший (38,5 проти 19,4%), так і на п'ятий день застосування (52,8 проти 42,5%) (S.J. Warrington et al., 2001).

Призначаючи ІПП, необхідно враховувати метаболізм препаратів у організмі хворого. Наявність генетичного поліморфізму CYP 2C19 у популяції визначає існування «швидких», «проміжних» і «повільних» метаболізаторів, що передбачає можливість підсиленого метаболізму і швидкого кліренсу препаратів у «швидких» метаболізаторів. При цьому спостерігається недостатній ефект окремих ІПП та виникає потреба у підвищенні дози препарату (T. Ichizaki, Y. Horai, 1999). Залежність метаболізму ІПП від ферментних систем CYP 2C19 є такою: омепразол > пантопразол > лансопразол > рабепразол (M. Robinson, G. Horn, 2003). Завдяки меншій залежності рабепразолу від ізоферментів системи CYP 2C19 антисекреторний ефект препарату є більш передбачуваним, а застосування – безпечнішим.

У 2009 р. група німецьких дослідників здійснила метааналіз 57 наукових праць, у яких проводили добовий інтрагастральний pH-моніторинг у здорових добровольців або у хворих на ГЕРХ. Метою аналізу було з'ясування потенціалу наявних на фармацевтичному ринку ІПП. Фармакодинамічне моделювання NO NMEM виявило, що за відносною антисекреторною потужністю відомі ІПП можна розташувати таким чином: 0,23; 0,90; 1,00; 1,60 і 1,82 для пантопразолу, лансопразолу, омепразолу, езомепразолу і рабепразолу відповідно (J. Kirchheiner et al., 2009).

Останнім часом значний інтерес викликає вивчення плейотропних ефектів ІПП. У низці досліджень показано переваги рабепразолу порівняно з омепразолом щодо позитивного впливу на моторику верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (M. Sanaka et al., 2009), гармонізацію балансу факторів агресії та захисту СО езофагогастродуоденальної зони у вигляді не тільки більш потужної кислотоінгібіції, а й підвищення вмісту протекторних чинників – муцину й слизу (T. Jaworski et al., 2005; I. Sarosiek et al., 2009; І.М. Скрипник, Г.В. Осьодло, 2011-2013). Під час проведення антихелікобактерної терапії у хворих на ГЕРХ, які потребують тривалої кислотосупресії, слід враховувати потужнішу власну антихелікобактерну активність рабепразолу та його деривату (16 і 0,25 мг/мл відповідно) порівняно з омепразолом (>64 мг/мл) та здатність посилювати активність антибіотиків (N. Tsutsui et al., 2000).

Отже, з позицій доказової медицини рабепразол є одним з найбільш ефективних і безпечних препаратів для лікування ГЕРХ. Однак практика свідчить, що лікарі нерідко замінюють рабепразол на інші ІПП, зокрема на дешевший омепразол, для зменшення витрат на лікування.

Фармакоекономічний аналіз становить невід'ємну частину процесу курації пацієнта і покликаний забезпечити раціональне використання фінансових ресурсів для досягнення максимальної ефективності і безпечності терапії в поєднанні з якістю надання медичної допомоги (Л.В. Яковлєва, 2009). При проведенні фармакоекономічного аналізу враховують витрати, які пов'язані з лікуванням, а в поняття вартості включають 3 основні компоненти – пряму, побічну та нематеріальну вартість.

Мета дослідження

Оцінка терапевтичної і фармакоекономічної ефективності рабепразолу й омепразолу у хворих на ГЕРХ на підставі вивчення динаміки клінічної картини, ендоскопічного дослідження стравоходу, внутрішньостравохідного pH-моніторування та фармакоекономічного аналізу.

Матеріал і методи

Для проведення фармакоекономічного аналізу різних варіантів антисекреторної терапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби обстежено і проліковано 40 хворих на ГЕРХ ступеня А за Лос-Анджелеською класифікацією (1996 р.) віком від 18 до 45 років. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, співставних за статтю і віком. Діагноз ГЕРХ встановлювали на підставі клінічних проявів захворювання, результатів діагностичної ФЕГДС, внутрішньостравохідного pH-моніторування за методикою професора В.М. Чернобрового. Статистичному аналізу підлягали: загальна кількість кислотних гастроезофагеальних рефлюксів (ГЕР), кількість тривалих кислотних ГЕР (>5 хв), час із внутрішньостравохідним pH <4, рівень мінімального pH (min pH) та максимального pH (max pH), показники моди pH (Mo pH) і медіани pH (Me pH). У ході лікування 20 хворих групи I отримували рабепразол (**Барол**) 20 мг по 1 капсулі 2 рази на добу, а хворі групи II – омепразол 20 мг по 1 капсулі 2 рази на добу упродовж 4-8 тижнів, з переходом на однократний прийом препаратів протягом 4 тижнів після загоєння ерозій та на прийом у режимі «за вимогою».

Продовження на стор. 6.

Г.В. Осьодло, д.м.н., професор, начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії Міністерства оборони України, м. Київ

Патогенетичні й фармакоекономічні аспекти гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на сучасному етапі

Продовження. Початок на стор. 5.

Для оцінки клінічної та фармакоекономічної ефективності схем терапії проводилося вивчення показників ЯЖ згідно зі шкалою MOS SF-36 і розрахунок фармакоекономічних параметрів. Під час аналізу вартісної ефективності (cost-effectiveness analysis) порівнювали витрати, необхідні для досягнення клінічного ефекту, з урахуванням витрат лікувальних систем (ЛС) з рабепразолом та омепразолом. Аналіз корисності витрат (cost-utility analysis) включав порівняння співвідношення вартості витрат з покращенням стану здоров'я хворого для різних варіантів терапії. Інтегральний показник ефективності лікування, що комплексно враховує динаміку клінічних проявів і ЯЖ, обчислювали за формулою А.П. Градова, В.Б. Гриневича, 2000:

$$E=\sum_{i=1}^{2} K_i \times Xe_i$$

де e_i; i=2 – показник ефективності з балом від 1 до 7;

K_i; i=2 – коефіцієнт значущості ($K_1+K_2=1$).

Розрахунок здійснювали за робочою формулою: E = клінічна ефективність (бали)×0,7+ΔЯЖ×0,3, де ΔЯЖ – приріст якості життя обстежених у балах. Клінічну ефективність обчислювали за формулою: $K_1 \cdot Xe_1 + K_2 \cdot Xe_2$, де Xe_1 – показник ефективності (від 1 до 7 балів), обернений до терміну регресії печії; Xe_2 – показник ефективності (від 1 до 7 балів), прямопропорційний до частоти епітелізації ерозій; K_1 та K_2 – відповідні коефіцієнти значущості (K_1=0,4, K_2=0,6). Основним критерієм ефективності терапії слугувала епітелізація ерозій у дистальному відділі стравоходу. Вартість препаратів у аптечній мережі на момент проведення дослідження становила для рабепразолу (Баролу) (20 мг № 30) 127 грн, омепразолу (20 мг № 30) – 54 грн.

Результати та обговорення

Під впливом рабепразолу (Баролу) у 12 (60%) хворих групи I клінічні прояви захворювання – печія і ретростернальний біль – зникали чи зменшувалися через добу від початку призначення препарату; у решти (40%) пацієнтів – до 3,1±0,4 дня, порівняно з групою II – до 5,7±1,2 дня лікування омепразолом.

Під впливом рабепразолу (Баролу) швидше зменшувалися відрижка кислим, дисфагія, одинофагія, а також позастравохідні прояви у вигляді сухого кашлю та болю в прекардіальній ділянці, що спостерігалися в окремих хворих (рис. 1). На 3-тю добу лікування у групах порівняння достовірно відрізнялися показники внутрішньостравохідного pH, які характеризують кислотну компоненту. Так, у пацієнтів групи I, які отримували рабепразол (Барол), рівень мінімального pH (min pH) на 3-тю добу сягнув 3,62±0,12 порівняно з вихідними даними (1,98±0,13, p<0,01) та даними контрольної групи (2,63±0,12, p<0,05). У пацієнтів групи II, які приймали омепразол, min pH на 3-тю добу становив 2,75±0,4 (p>0,05) порівняно з вихідними даними (2,11±0,22).

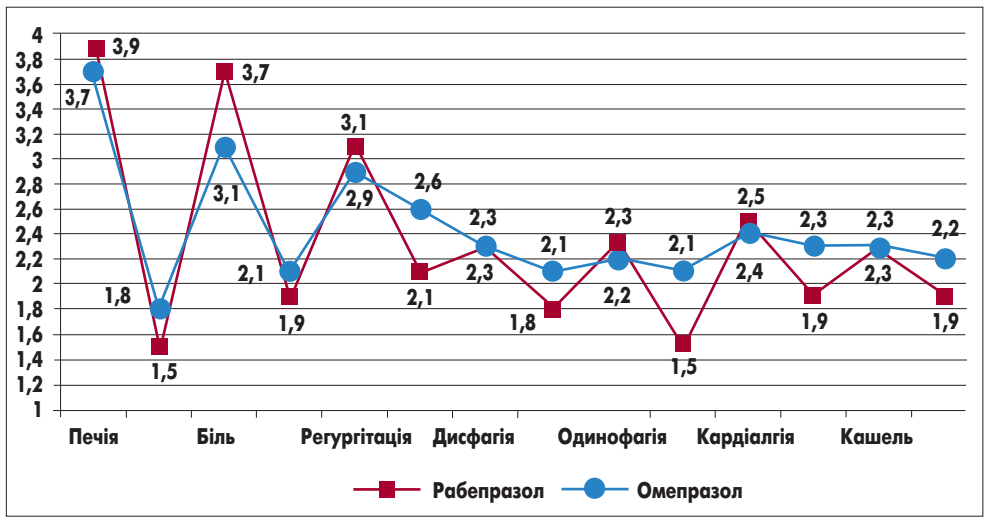


Рис. 1. Динаміка ступеня вираження клінічних симптомів у хворих на ГЕРХ на 3-й день лікування рабепразолом і омепразолом (у балах)

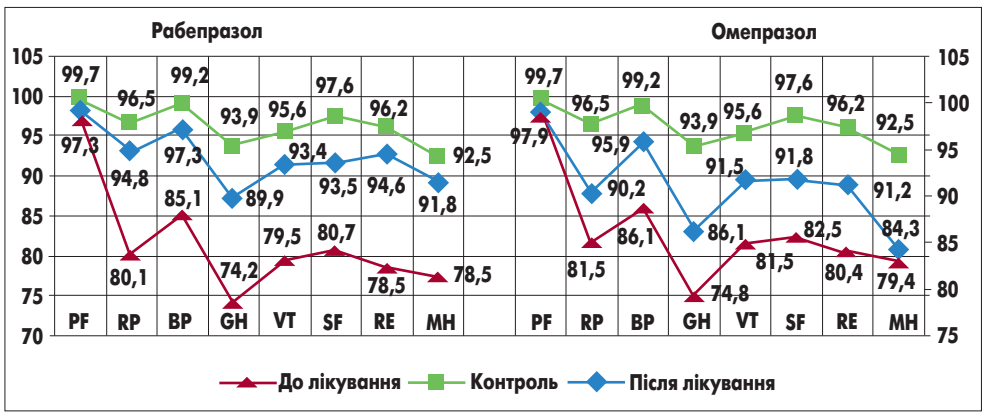


Рис. 2. Динаміка показників ЯЖ у хворих на ГЕРХ при лікуванні рабепразолом і омепразолом (у балах)

Краща динаміка під впливом рабепразолу (Баролу) спостерігалася і щодо інших показників езофаго-pH-моніторингу – загальна кількість кислотних рефлюксів зменшилася з 66,5 ±7,1 до 4,19±0,49 (p<0,001) порівняно з контрольною групою (18,21 ±3,9, p<0,05); при застосуванні омепразолу – з 65,7±6,8 до 27,15±3,11 (p<0,01). Кількість тривалих кислотних ГЕР (>5 хв) зменшилася з 3,9±1,3 до 0,97 ±0,1 (p<0,01) у групі рабепразолу (Баролу) та з 3,7 ±1,4 до (1,32±0,44; p>0,05) – у групі омепразолу порівняно з контрольною групою 0,33±0,17 (p<0,05). Це підтверджує зменшення часу закислення дистальних відділів стравоходу на 3-й день прийому рабепразолу (Баролу) майже до норми та нижчу ефективність омепразолу.

Завдяки швидшій і потужнішій кислотосупресії та, можливо, посиленню факторів захисту СО стравоходу на тлі застосування рабепразолу (Баролу) епітелізація ерозивних дефектів відбувалася до 18,2±6,2 дня лікування рабепразолом (Баролом) і до 27,2 ±8,6 дня лікування омепразолом.

Порівняння впливу різних варіантів фармакотерапії на ЯЖ показало, що сумарний показник якості життя пацієнтів у групі рабепразолу (Баролу) зріс на 12,7 бала, а в групі омепразолу – на 8,2 бала (рис. 2).

Для проведення фармакоекономічного аналізу ефективності монотерапії рабепразолом (Баролом) й омепразолом у хворих на ГЕРХ ступеня А додатково порівнювали показники витратної вартості, вартісної ефективності та корисності витрат. Під час аналізу витрат на різні варіанти антисекреторної терапії констатовано перевищення вартості лікування у групі I порівняно з групою II на 48,5% за рахунок вищої вартості рабепразолу (Баролу) порівняно з омепразолом (табл. 1). Однак у ході аналізу вартісної ефективності та корисності витрат ЛС з рабепразолом (Баролом) та омепразолом встановлено вищий в 1,3 раза показник витратної ефективності у групі хворих, які отримували омепразол (табл. 2). Водночас продемонстровано, що корисність витрат на курсове лікування рабепразолом (Баролом) у 1,4 раза перевищує таку на тлі лікування омепразолом (табл. 3).

Висновки

Провідним напрямом у лікуванні типових і атипових форм ГЕРХ та її ускладнень залишається кислотосупресивна терапія, а рабепразол (Барол) є одним з найбільш ефективних і безпечних препаратів для курації пацієнтів. Проведення фармакоекономічних досліджень і застосування препаратів, оптимальних з точки зору клініко-економічного аналізу, не тільки сприятиме підвищенню ефективності та якості лікування, а й дозволить уникнути невиправданих бюджетних витрат.

Порівняльні дослідження ефективності рабепразолу (Баролу) та омепразолу у хворих на ГЕРХ ступеня А свідчать про вищу терапевтичну ефективність рабепразолу (Баролу) порівняно з омепразолом як за повнотою і швидкістю купірування клінічної симптоматики (до 3,1±0,4 дня лікування рабепразолом (Баролом) та до 5,7±1,2 дня лікування омепразолом), так і за швидкістю епітелізації дефектів СО стравоходу (до 18,2±6,2 дня лікування рабепразолом (Баролом) та до 27,2±8,6 дня лікування омепразолом).

При застосуванні рабепразолу (Баролу) спостерігається більш суттєве підвищення мінімального pH у стравоході на 3-тю добу лікування – з 1,98 ±0,13 до 3,62±0,12 (p<0,01) – порівняно з омепразолом (з 2,11±0,22 до 2,75 ±0,4, p>0,05) і зниження кількості кислих ГЕР з 66,5±7,1 до 4,19±0,49 (p<0,001) порівняно з 65,7±6,8 до 27,5±3,11 (p<0,01).

Таблиця 1. Витратна вартість на різні варіанти антисекреторної терапії ГЕРХ

Показник	Рабепразол (Барол), 40 мг/добу	Омепразол 40 мг/добу
4 тижні (на 1 пацієнта), грн	254	108
Кількість пацієнтів	20	20
Всього, грн	5080	2160
Додатково (4 тижні)		
Кількість пацієнтів	3	8
Всього, грн	762	864
ФЕГДС, грн	720	1920
Додаткова консультація гастроентеролога	660	1760
Разом, грн	7222	6704

Таблиця 2. Вартісна ефективність лікувальних систем з рабепразолом і омепразолом

Показник	Рабепразол (Барол), 40 мг/добу	Омепразол 40 мг/добу
Загальні витрати, грн	7222	6704
Індекс клінічної ефективності, бали	6,0	4,2
Витратна ефективність, грн/бал	1204	1596
Відношення витратної ефективності, омепразол/рабепразол		1,3

Таблиця 3. Корисність витрат лікувальних систем з рабепразолом і омепразолом

Показник	Рабепразол (Барол), 40 мг/добу	Омепразол 40 мг/добу
Загальні витрати, грн	7222	6704
Індекс клінічної ефективності, бали	6,0	4,2
Приріст якості життя, бали	12,7	8,2
Інтегральний показник ефективності лікування	8,0	5,4
Корисність витрат	903	1241
Відношення корисності витрат, омепразол/рабепразол		1,4

На тлі використання рабепразолу (Баролу) поряд зі швидшим зменшенням клінічних проявів ГЕРХ та епітелізацією ерозій більш суттєво підвищується ЯЖ пацієнтів упродовж 1 міс і досягається нижча витратна ефективність (в 1,3 раза) та вищий рівень корисності витрат (в 1,4 раза) порівняно із застосуванням омепразолу.

Список літератури знаходиться в редакції.