

Т. Цузуки, Х. Окада, Й. Кавахара, кафедра гастроентерологии и гепатологии, Окаямский медицинский университет последилового образования, Япония

Step-down терапия ГЭРБ омепразолом: многоцентровое исследование в Японии

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) определяется как рефлюкс желудочного содержимого в пищевод. Заболевание может приводить к эзофагиту, ухудшает качество жизни и ассоциируется с отдаленными осложнениями.

Если ранее ГЭРБ в Японии считалась редким заболеванием, то в настоящее время является одним из наиболее распространенных хронических расстройств. По данным систематического обзора Т. Kouzu (2007), жалобы на изжогу периодически предъявляли 42,2% пациентов, в том числе 15,4% больных — два и более раз в неделю; у 16,7% обследованных был выявлен рефлюкс-эзофагит. По мнению многих авторов, увеличение заболеваемости ГЭРБ в Японии является результатом повышения кислотопродукции у населения вследствие переориентации на западный образ жизни рациона питания и уменьшения распространенности инфекции *Helicobacter pylori*.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) обладают высокой эффективностью в облегчении симптомов, заживлении эзофагита и профилактике рецидивов и осложнений ГЭРБ. Эти препараты являются первой линией терапии у большинства пациентов с ГЭРБ независимо от наличия повреждения слизистой пищевода. Тем не менее затраты на лечение ИПП превышают таковые при использовании других кислотосупрессивных средств. Тактика изначального назначения высоких доз ИПП с последующим поэтапным их снижением (step-down терапия) является более эффективной и фармакоэкономически выгодной по сравнению с лечением H_2 -блокаторами и изначальным назначением низких доз ИПП с последующим их повышением (step-up терапия). Тем не менее у некоторых пациентов снижение дозы ИПП может приводить к развитию рецидива заболевания.

В последние годы значительное внимание уделяется оценке качества жизни больных ГЭРБ. На сегодня доказано, что пациенты с этим заболеванием имеют более низкое качество жизни по сравнению с общей популяцией, причем оно ухудшается примерно так же, как и в случае других хронических

заболеваний. Субъективная оценка симптомов и качества жизни является важным показателем эффективности проводимой терапии.

Цель настоящего исследования — определить предикторы успешной step-down терапии ИПП и ее влияние на качество жизни, связанное с симптомами ГЭРБ.

Материалы и методы

Данное многоцентровое исследование проводилось в Окаямской университетской клинике и 20 других клиниках Японии. Основными критериями включения были жалобы на появление изжоги не менее двух раз в неделю, возраст 20 лет и старше и наличие эрозивного эзофагита или неэрозивной рефлюксной болезни. Критериями исключения были прием ИПП за 1 мес до начала исследования, открытая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, злокачественное новообразование, тяжелое системное заболевание, беременность или лактация.

Пациенты, соответствующие вышеуказанным критериям, заполняли опросник GRSR, позволяющий оценить качество жизни, связанное с гастроинтестинальными симптомами (максимальная оценка — 7 баллов; оценка 1 балл означает отсутствие симптомов). Во время первого визита в клинику уточняли анамнез жизни и болезни, а также другую необходимую информацию. До начала лечения проводили эндоскопию с целью исключения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, выявления эзофагита и другой патологии верхних отделов гастроинтестинального тракта.

В качестве стартовой терапии участники получали омепразол в дозе 20 мг 1 р/сут. Пациентов, у которых после 8 нед такого лечения частота изжоги уменьшилась до ≤ 1 раза в неделю (т. е. достигших частичной или полной ремиссии), переводили на поддерживающую терапию омепразолом в дозе 10 мг 1 р/сут на протяжении 6 мес.

Качество жизни, связанное с симптомами ГЭРБ, оценивали через 1, 2, 3 и 6 мес после начала поддерживающей терапии. В случае рецидива симптомов (изжога ≥ 2 раз в неделю) лечение прекращали и оценивали качество жизни в этот момент.

Результаты и обсуждение

Стартовая терапия омепразолом в дозе 20 мг была успешной у 83 (95,4%) из 87 участников. У двух пациентов лечение было недостаточным для купирования симптомов,

еще у двух больных развились побочные эффекты (диарея и шум в ушах — по 1 случаю).

Через 4 нед терапии омепразолом в дозе 20 мг качество жизни пациентов по GRSR значительно улучшилось ($p < 0,0001$). После 6 нед лечения у 55 (66%) из 83 участников оценка по GRSR составляла 1 балл (рефлюкс полностью купирован), у 23 пациентов (28%) — 2 балла и у остальных — 3 балла. Таким образом, у 94% пациентов через 6 нед терапии омепразолом 20 мг симптомы ГЭРБ отсутствовали или были минимальными. Кроме того, отмечалось значительное уменьшение частоты абдоминальной боли, запора и нарушений пищеварения ($p < 0,0001$).

Поддерживающую терапию согласно протоколу завершили 70 из 83 участников. Причинами досрочного выхода из исследования были обострение симптомов ГЭРБ ($n=1$), полное исчезновение симптомов рефлюкса ($n=9$); еще 3 больных после начала поддерживающей терапии больше не посещали клинику.

Step-down терапия омепразолом оказалась успешной у 56 (80%) из 70 пациентов. Из 14 рецидивов 10 произошли в первые 3 мес поддерживающего лечения. Среднее время до рецидива составило 56 дней (от 16 до 180 дней).

В многомерном анализе значимыми предикторами успешной титрации дозы омепразола были отсутствие лечения ГЭРБ в прошлом ($p=0,047$) и лучшая оценка по шкале GRSR перед снижением дозы ($p=0,014$).

Улучшение качества жизни, достигнутое по окончании первой фазы исследования (6 нед терапии омепразолом в дозе 20 мг), сохранялось в течение всего периода поддерживающего лечения.

В предыдущих исследованиях с участием пациентов с типичными симптомами ГЭРБ частота ответа на терапию ИПП составляла 64–88%. В настоящем испытании этот показатель был выше (95,4%), что, по-видимому, связано с использованием менее жесткой конечной точки (изжога ≤ 1 раза в неделю).

Оценка качества жизни, связанного с симптомами, показала, что терапия омепразолом уменьшала не только рефлюкс, но и другие проявления заболевания, в частности боль в животе и симптомы нарушения пищеварения. Это еще раз подтверждает тот факт, что у большинства пациентов с ГЭРБ имеются другие гастроинтестинальные симптомы (диспепсия, абдоминальная боль), которые, будучи связанными с рефлюксом,

улучшаются на фоне кислотосупрессивной терапии.

Результаты исследования показали, что 80% пациентов, у которых полнотерапия ИПП позволяла контролировать симптомы заболевания, можно успешно переводить на половинную дозу ИПП, назначаемую на 6 мес. На более высокую вероятность эффективности поддерживающей терапии указывали отсутствие в анамнезе лечения по поводу ГЭРБ и лучшая оценка по шкале GRSR в начале снижения дозы ИПП. Другие характеристики пациентов, в частности индекс массы тела, инфицированность *H. pylori*, наличие эрозивного эзофагита (по данным эндоскопии) или грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, на эффективность поддерживающей терапии не влияли.

Интересным результатом стало обнаружение связи между оценкой нарушения пищеварения после первичного лечения и эффективностью step-down терапии. Это означает, что больные, достигшие ремиссии ГЭРБ, но имеющие диспепсические симптомы, нуждаются в большей кислотосупрессии, чем пациенты, у которых полнотерапия ИПП позволила устранить все симптомы. У больных с диспепсией, не купируемой с помощью ИПП, может иметь место замедленное опорожнение желудка, что повышает частоту транзитного расслабления пищеводного сфинктера и стимулирует секрецию кислоты.

Выводы

Настоящее исследование показало, что большинство пациентов, у которых удалось достичь ремиссии ГЭРБ (уменьшения частоты изжоги до ≤ 1 в неделю) на полнотерапии (20 мг) омепразолом, можно успешно переводить на поддерживающее лечение половинной дозой (10 мг) препарата. Предикторами сохранения ремиссии после снижения дозы являются отсутствие ГЭРБ в прошлом и лучшая оценка нарушения пищеварения по GRSR в начале титрации. Улучшение качества жизни сохранялось на протяжении всего периода поддерживающей терапии.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

World Journal of Gastroenterology 2011 March 21; 17 (11): 1480-1487

Перевел с англ. Алексей Терещенко





ОМЕП

КИСЛОТНІСТЬ ПІД КОНТРОЛЕМ



- ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ ОРИГІНАЛЬНОМУ ОМЕПРАЗОЛУ¹
- ОМЕПРАЗОЛ КОМПАНІЇ САНДОЗ ЗАРЕЄСТРОВАНІЙ У 56 КРАЇНАХ СВІТУ²

Р.П. № UA/4818/01/01-03 від 08.10.2007. 1. Comparative, randomized, single-dose, 3-way crossover bioavailability study of Lak and AstraZeneca Omeprazole delayed-release capsules (report № AA02146). Montreal, Canada, 2003.
 2. Data on file «Sandoz d.d.» - інформація для спеціалістів. Відпускається за рецептом. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. 1-5-OME-PEL-0611.



Представництво в Україні:
 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12.
 Тел. : (044) 495 28 66, тел./факс: (044) 495 29 43