

В.Г. Безшейко

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: модификация образа жизни и фармакотерапия с позиций доказательной медицины

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является хроническим рецидивирующим патологическим состоянием, распространенность которого среди мирового населения крайне высока. Так, в Северной Америке симптомы ГЭРБ отмечают у 19,8%, в Европе — 18%, в Азии — 3,1% населения (Locke G.R. 3rd et al., 1997; Pan G. et al., 2000; Mohammed I. et al., 2003). Общая инцидентность ГЭРБ, установленная по установленным диагнозам, занесенным в Британскую базу данных General Practice Research Database, составляет 4,5 случая на 1000 человеко-лет (Ruigómez A. et al., 2004).

У большинства пациентов симптомы ГЭРБ являются интермиттирующими и само заболевание протекает в сравнительно легкой форме, что, однако, не означает, что эти симптомы не требуют коррекции. При ведении пациентов с данным заболеванием следует помнить о том, что оно потенциально способно привести к серьезным осложнениям. Постоянно повторяющееся раздражение нижнего отдела пищевода может обусловить развитие стриктуры пищевода, эрозивного эзофагита, рака пищевода, синдрома Баррета. Последнее осложнение, по данным литературы, отмечается у <1% населения, однако в популяции пациентов с длительно протекающей ГЭРБ его распространенность составляет 5–15% (Winters C. Jr. et al., 1987; Cameron A.J. et al., 1990). Рак пищевода у пациентов с ГЭРБ отмечается в 5,5–8 раз чаще, чем в общей популяции, а при длительном (>20 лет) течении ГЭРБ относительный риск (ОР) его развития повышается до 43,5 (Lagergren J. et al., 1999; Farrow D.C. et al., 2000). Кроме того, существуют доказательства связи ГЭРБ с повышенным риском развития бронхиальной астмы, рекуррентной пневмонии, апноэ и некоторых других патологических состояний.

Модификация образа жизни

Приведенные данные свидетельствуют о важности своевременной диагностики и лечения пациентов с ГЭРБ. На сегодняшний день, помимо медикаментозной терапии, лицам с ГЭРБ рекомендуют перемену образа жизни. Установлено, что ОР разви-

тия ГЭРБ значимо повышен у лиц с избыточной массой тела и ожирением, курильщиков, а также употребляющих алкоголь (2,8; 2,6 и 1,9 соответственно) (Locke G.R. 3rd et al., 1999; Ruigómez A. et al., 2004).

Существуют доказательства связи ГЭРБ и с другими поведенческими факторами риска, однако эффективность их модификации у пациентов с диагностированной ГЭРБ является предметом многих научных дискуссий в связи с отсутствием мощной доказательной базы.

P.J. Kahrilas, R.R. Gupta (1989) в исследовании по типу случай — контроль сообщили о повышении выраженности рефлюкса у курильщиков с многолетним стажем. ОР его развития у курильщиков с 20-летним стажем, по сравнению с теми, кто курил не более 1 года, составил 1,7 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–2,0; $p < 0,001$). При этом курение способствовало увеличению клиренса кислоты и расслаблению нижнего сфинктера пищевода. С другой стороны, в двух работах, в которых изучали эффект прекращения курения на симптомы ГЭРБ, значимых улучшений у курильщиков с различным стажем не выявлено. В одной из этих работ оценивали частоту рефлюксных эпизодов и pH пищевода (Schindlbeck N.E. et al., 1987), в другой — частоту рефлюксных эпизодов и количество забрасываемой в пищевод кислоты (Waring J.P. et al., 1989). Лишь во второй работе отмечено значимое уменьшение частоты и выраженности эпизодов ГЭРБ при прекращении курения на 24 ч при отсутствии существенных изменений остальных показателей.

Как указано выше, ГЭРБ ассоциирована с избыточной массой тела и ожирением. Предположительно причиной этого являются такие факторы, как изменение градиента пищеводно-желудочного давления, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, повышение интраабдоминального давления и изменение выработки билиарных и панкреатических ферментов (Kaltenbach T. et al., 2006). Авторы двух независимых исследований заключили, что уменьшение массы тела оказывает положительное влияние на pH пищевода и частоту эпизодов ГЭРБ у лиц с ожирением (Mathus-Vliegen L.M., Tytgat G.N., 1996; Fraser-Moodie C.A. et al., 1999).

В исследовании M. Piesman и соавторов (2007) с участием 30 пациентов с ГЭРБ

показано, что время приема пищи может оказывать влияние на частоту ночных рефлюксных эпизодов. Участников распределили на две группы — с ранним и поздним вечерним приемом пищи. Согласно результатам, у пациентов, ужинавших ближе к отходу ко сну, отмечена более высокая частота рефлюксных эпизодов, чем при более раннем приеме пищи. Кроме того, эпизоды ГЭРБ чаще возникали у лиц с ожирением и эзофагитом.

Известно, что употребление алкоголя может способствовать возникновению ГЭРБ посредством стимуляции выработки гастрина и увеличения секреции желудочного сока, а также расслабления нижнего сфинктера пищевода. Прекращение употребления алкоголя лицами с симптомами зависимости и ГЭРБ, как показано в работе L. Grande и соавторов (1996), привело лишь к улучшению тонуса нижнего сфинктера пищевода и устранению патологической перистальтики, но не оказало значимого влияния на нормализацию pH пищевода и симптомы ГЭРБ.

Что касается других диетических и поведенческих факторов риска, как отмечено T. Kaltenbach и соавторами (2006) в обзоре по данной тематике, существует ограниченная доказательная база эффективности их модификации с целью улучшения состояния пациентов с ГЭРБ.

Согласно данным руководства Американского колледжа гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology — ACG) по диагностике и лечению ГЭРБ, модификация образа жизни (повышение уровня головы во время сна, уменьшение употребления продуктов с высоким содержанием жира, прекращение курения, избегание приема пищи незадолго до отхода ко сну) имеет наиболее низкий уровень доказательности (DeVault K.R. et al., 2005). Согласно данному руководству, определенные преимущества может иметь ограничение употребления шоколада, перченой мяты, алкоголя, лука и чеснока, однако доказательства эффективности этих мероприятий имеют ограниченный характер.

Фармакотерапия

Основным направлением лечения у пациентов с ГЭРБ является подавление выработки соляной кислоты (табл. 1). Поскольку купирование симптомов заболевания прямо коррелирует с продолжительностью

и скоростью блокирования желудочной секреции, эффективный контроль pH желудка является одним из главных элементов длительного устранения проявлений ГЭРБ, включая пищеводные и внепищеводные симптомы и повреждение тканей.

Фармакологические особенности ингибиторов протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — наиболее часто применяемый в терапии ГЭРБ и пептической язвы класс препаратов (Vanderhoff V.T., Tahboub R.M., 2002). Все они имеют схожую структуру и механизм действия, будучи производными бензимидазола, после активации ковалентно связываясь с H⁺-K⁺-АТФазой в париетальных клетках и ингибируя секрецию соляной кислоты. Все ИПП являются пролекарствами; для их протонирования и конвертации в активную форму необходимо наличие кислой среды (Welage L.S., 2003). Таким образом, подавляются только активные париетальные клетки, в то время как неактивные париетальные клетки ускользают от первичного ингибирования (Фельдшера И.А., 2001).

После преобразования в активный сульфенамид происходит связывание ИПП с цистеиновыми остатками H⁺-K⁺-АТФазы. Связывание с CYS813 приводит к ингибированию секреции кислоты, однако ИПП связываются и с другими цистеиновыми остатками. Помимо CYS813, пантопразол связывается с CYS822, расположенным глубже в мембранном домене H⁺-K⁺-АТФазы. Омепразол, лансопразол и рабепразол связываются с CYS892. Последние два препарата, кроме того, связываются с CYS321 (Welage L.S., 2003).

Различия в связывании с цистеиновыми остатками приводят к потенциальным различиям в длительности действия ИПП. В фармакокинетически-фармакодинамической модели, базирующейся на данных исследований, восстановление после ингибирования лансопразолом и омепразолом происходило быстрее, чем ожидалось. Длительность периода, в течение

которого сила антисекреторного эффекта снижалась вдвое, для этих препаратов составила 12,9 и <27,5 ч соответственно, а для пантопразола — <45,9 ч (Katashima M. et al., 1998).

Быстро активируясь, омепразол связывает CYS813, в то время как пантопразол при отсроченной активации связывает также CYS822 до образования сульфеновой кислоты. Однако такое отличие химических свойств пантопразола считать преимуществом не следует, поскольку оно не приводит к усилению интенсивности его основного фармакодинамического эффекта и повышению эффективности лечения с его применением (Сереброва С.Ю., 2013). Так, M. Kusano и соавторы (2011) на основании результатов 24-часового измерения pH желудка проанализировали сравнительную клиническую эффективность различных ИПП в отношении омепразола. Относительный потенциал антисекреторного эффекта пантопразола в сравнении с омепразолом составил всего 0,23, рабепразола — 1,82, лансопразола — 0,90.

Клиническая эффективность ИПП

В руководстве ACG указано, что снижения интенсивности/устранения симптомов ГЭРБ можно ожидать у 60 и 83% пациентов, принимающих антагонисты H₂-рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы (ИПП) соответственно. Эти данные получены в результате анализа 33 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) с участием >3 тыс. добровольцев. Эффективность плацебо при этом достигала лишь 27%. Что касается эзофагита, то эффективность плацебо, антагонистов H₂-рецепторов гистамина и ИПП составила 24; 50 и 78% соответственно (DeVault K.R. et al., 2005). Градация эффективности различных вариантов терапии ГЭРБ представлена в табл. 2.

На сегодняшний день существует возможность рассмотрения эффективности различных ИПП при ГЭРБ на основании результатов ряда научных работ с высоким уровнем доказательности —

систематических обзоров и метаанализов.

Так, в Кокрановском систематическом обзоре заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы оценено влияние кратковременного применения ИПП, антагонистов H₂-рецепторов гистамина и прокинетиков на симптомы ГЭРБ. Основными конечными точками были влияние препаратов на изжогу, все симптомы и качество жизни (van Pinxteren B. et al., 2010). Анализ плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал значимые преимущества ИПП в отношении устранения изжоги в сравнении с плацебо (ОР 0,37; 95% ДИ 0,32–0,44). ИПП были более эффективны, нежели антагонисты H₂-рецепторов гистамина (ОР 0,66; 95% ДИ 0,60–0,73) и прокинетика (ОР 0,53; 95% ДИ 0,32–0,87). Что касается общего улучшения, то эффективность ИПП в сравнении с плацебо оценить не удалось, однако эта группа препаратов была более эффективна, чем антагонисты H₂-рецепторов гистамина (ОР 0,29; 95% ДИ 0,17–0,51). У пациентов без эндоскопических признаков повреждения эпителия слизистой оболочки пищевода применение ИПП также способствовало устранению изжоги (ОР по сравнению с плацебо 0,73; 95% ДИ 0,67–0,78) и общему улучшению (ОР 0,61; 95% ДИ 0,54–0,69). Кроме того, применение ИПП было ассоциировано с улучшением качества жизни. Однако при сравнении применения омепразола в дозе 20 и 10 мг не выявлено значимых различий по этому показателю. В выводах авторы отмечают, что, если основываться на данных исследований с учетом отдельных симптомов, в терапии пациентов с ГЭРБ ИПП обладают более высокой эффективностью в сравнении с плацебо, антагонистами H₂-рецепторов гистамина и прокинетиками. Внутригрупповое сравнение эффективности различных представителей данного класса авторы не проводили, однако омепразол в различных дозах оказывал сопоставимое влияние на качество жизни пациентов (van Pinxteren B. et al., 2010).

В более раннем систематическом обзоре и метаанализе B. van Pinxteren (2003) при оценке эффективности терапии, направленной на подавление выработки соляной кислоты, получены схожие результаты. Как показали результаты 13 РКИ с участием около 5 тыс. пациентов с симптомами ГЭРБ, ОР развития изжоги при приеме ИПП, по сравнению с плацебо, составил 0,35 (95% ДИ 0,26–0,46), а по сравнению с антагонистами H₂-рецепторов гистамина — 0,55 (95% ДИ 0,44–0,68).

Таблица 1 Эффективность терапии ГЭРБ, направленной на подавление секреции соляной кислоты, согласно данным Американской гастроэнтерологической ассоциации (модифицировано по: Kahrlas P.J. et al., 2008)

Устранение эзофагита	ИПП эффективнее плацебо (83 и 18% на 8-й неделе соответственно) ИПП эффективнее антагонистов H ₂ -рецепторов гистамина (84 и 52% соответственно)
Устранение изжоги у пациентов с эзофагитом	ИПП эффективнее плацебо (56 и 8% на 4-й неделе соответственно) ИПП эффективнее антагонистов H ₂ -рецепторов гистамина (77 и 48% на 4–12-й неделе соответственно)
Устранение изжоги у пациентов без эндоскопических признаков эзофагита	ИПП эффективнее плацебо (36,7 и 9,5% соответственно) ИПП эффективнее антагонистов H ₂ -рецепторов гистамина (61 и 40% соответственно)
Профилактика эзофагита после излечения или контроль симптомов (6–12 мес)	ИПП эффективнее плацебо в поддержании ремиссии (93 и 29% соответственно) Применение ИПП в низких дозах является достаточным для поддержания эндоскопической ремиссии у 35–95% пациентов с эзофагитом Применение «по требованию» ИПП в низких дозах позволяет контролировать симптомы у 83–92% пациентов
Экстраэзофагеальные симптомы (при установленной взаимосвязи)	ИПП в высоких дозах не эффективнее плацебо при рефлюксном ларингите без изжоги Применение ИПП в высоких дозах имеет умеренные преимущества относительно повышения утренней пиковой скорости выдоха по сравнению с плацебо у пациентов с бронхиальной астмой Применение ИПП в стандартных или высоких дозах может способствовать улучшению при рефлюксном кашле у пациентов с ГЭРБ

Таблица 2 Градация эффективности различных вариантов терапии ГЭРБ* (модифицировано по: Dent J. et al., 2001)

ИПП в высоких дозах
ИПП в стандартных дозах
ИПП в половинных дозах
Антагонисты H ₂ -рецепторов гистамина в стандартных дозах
Антагонисты

*Наиболее эффективная терапия указана первой.

Доказательная база внутрigrупповых различий в эффективности ИПП при ГЭРБ более ограничена, нежели таковая этой группы препаратов в целом. Результаты РКИ демонстрируют схожую эффективность различных ИПП. Так, J.G. Hatlebakk и соавторы (1993) сравнивали эффективность лансопризола (30 мг) и омепразола (20 мг) при кратковременном применении у 229 пациентов с ГЭРБ. После 4-й и 8-й недели терапии существенных различий в симптомах заболевания, эндоскопических изменениях и побочных эффектах не отмечено. Межгрупповые различия выявлены лишь относительно изжоги в пользу лансопризола на 4-й, но не на 8-й неделе.

Схожие результаты получены C.J. Mulder и соавторами (1996) на выборке пациентов с рефлюкс-эзофагитом при сравнении этих же препаратов, но с более высокой дозой омепразола (40 мг). На 4-й неделе терапии признаки эзофагита по результатам эндоскопического исследования отсутствовали у 87,5% пациентов, принимавших лансопризол, и у 80,6% — омепразол, без значимых межгрупповых различий. Улучшение симптомов ГЭРБ на 4-й и 8-й неделе терапии в исследуемых группах также значимо не отличалось.

L. Carling и соавторы (1998) пришли к выводу, что лансопризол (30 мг) и омепразол (20 мг) обладают равной эффективностью в отношении поддержания ремиссии эзофагита у пациентов с ГЭРБ: в течение 48 нед зарегистрирован рецидив эзофагита у 9,5 и 9,0% пациентов соответственно без существенных межгрупповых различий.

В другом РКИ с участием 461 пациента с ГЭРБ и эндоскопически подтвержденным эзофагитом сравнивали эффективность пантопризола и лансопризола. Эндоскопический контроль проводили на 4-й и 8-й неделе терапии. Согласно полученным результатам, «эндоскопическое выздоровление» на 4-й неделе отмечено у 81 и 80%, на 8-й неделе — у 90 и 86% пациентов группы пантопризола и лансопризола соответственно (оба показателя без значимых межгрупповых различий). Устранение изжоги на 14-е сутки терапии достигнуто у 88 и 86% группы пантопризола и лансопризола соответственно, также без значимых межгрупповых различий (Dupas J.L. et al., 2001).

Сравнение рабепразола (20 мг) и эзомепразола (20 и 40 мг) в исследовании A. Eggleston и соавторов (2009) не показало значимых отличий в лечении пациентов с ГЭРБ. В данной работе выборка состояла из 1392 добровольцев, состояние здоровья которых оценивали при помощи шкалы оценки расстройств верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders Symptoms Severity Index) в начале исследования и после 7-й и 28-й недели терапии. Особое внимание обращали на такие симптомы, как изжога и дисфагия.

J. Mossner и соавторы (1995) сравнивали эффективность пантопризола (40 мг) и омепразола (20 мг) у 286 пациентов с рефлюкс-эзофагитом II или III степени.

Общая продолжительность лечения составила 8 нед. После 4 нед терапии полное заживление отмечено у 74% пациентов группы пантопризола и у 78% — омепразола. За этот же период улучшение в основных симптомах в указанных группах зарегистрировано у 83 и 86% испытуемых соответственно. После 8 нед терапии доля пациентов с полным заживлением эрозивно-язвенного эзофагита составила 90 и 94% соответственно.

В одном из метаанализов, посвященном этой теме, R.M. Klok и соавторы (2003) сравнили эффективность эзомепразола, омепразола, пантопризола, лансопризола и рабепразола при кратковременном применении у пациентов с ГЭРБ и язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. В отношении ГЭРБ отмечены существенные различия лишь по одному показателю при сравнении эзомепразола (49 мг) и омепразола (20 мг): у пациентов, принимавших первый из указанных препаратов, вероятность наступления «эндоскопического выздоровления» на 4-й неделе приема была достоверно выше на 18%, чем в группе омепразола. Во всех остальных сравнениях существенных различий не отмечено. Исследователи подчеркнули, что эзомепразол является энантиомером омепразола и при сравнении применения эзомепразола (40 мг) и омепразола (20 мг) можно получить схожие результаты, как при сравнении омепразола в различных дозах. Таким образом, можно говорить о равной эффективности различных ИПП.

В систематическом обзоре R.J. van der Pol и соавторов (2011) изучена эффективность ИПП (эзомепразол, лансопризол, омепразол и пантопризол) и другой терапии, направленной на подавление выработки соляной кислоты, в редукации симптомов ГЭРБ, нормализации pH желудка и гистологических изменений у детей и подростков. Авторы пришли к выводу о схожей эффективности различных ИПП. Кроме того, различные дозы препаратов в одинаковой мере влияли на изучаемые исходы.

J.J. Sato и соавторы (2001) в систематическом обзоре сравнивали эффективность омепразола (20 мг/сут), лансопризола (30 мг/сут), рабепразола (20 мг/сут) и пантопризола (40 мг/сут) в заживлении эрозий пищевода при ГЭРБ, разрешении симптомов и предотвращении рецидива. Соотношение частоты заживлений эрозий в сравнении с омепразолом, представленной в виде ОР, для лансопризола составило 1,02 (95% ДИ 0,98–1,06), для рабепразола — 0,93 (95% ДИ 0,87–1,00) и для пантопризола — 0,98 (95% ДИ 0,90–1,07). В выводах авторы подчеркнули, что более современные ИПП имеют схожую эффективность в сравнении с омепразолом в отношении заживления эрозий ($p < 0,001$), разрешения симптомов ГЭРБ ($p < 0,01$) и возникновения рецидива ($p < 0,006$), при этом все ИПП превосходили по эффективности ранитидин и плацебо.

Лекарственные взаимодействия и нежелательные явления

Поскольку ИПП повышают pH желудка, они могут изменять абсорбцию препара-

тов, являющихся слабыми кислотами или основаниями, а также лекарственных средств в формах со специальным pH-зависимым контролируемым высвобождением. Так, высокий pH желудка увеличивает абсорбцию дигоксина, нифедипина, ацетилсалициловой кислоты, мидазолама, диданозина и метадона, однако клиническая значимость данного эффекта до конца не выяснена (Landes B.D. et al., 1995; Welage L.S., 2003). В то же время абсорбция слабых оснований (кетоназол, цефподоксим, итраконазол, эноксацин) значительно снижается при повышении pH, что может снизить клиническую эффективность. Такие лекарственные взаимодействия не поддаются минимизации в связи с тем, что отображают фармакологический эффект ИПП (Welage L.S., 2003).

По данным Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA), ИПП повышают международный нормализационный индекс (МНИ) при их применении с варфарином, метаболизируемым изоэнзимом CYP 2C19 цитохрома P450. В исследовании M. Hata и соавторов (2008) показано повышение МНИ и числа случаев тампонады сердца и гемоторакса у пациентов, принимающих варфарин и лансопризол в послеоперационный период после открытой операции на сердце.

Также широко обсуждается взаимодействие ИПП с клопидогрелем, который также метаболизируется в активную форму при помощи изоэнзимов цитохрома P450, в процессе чего важную роль играет CYP 2C19. Однако одно из исследований, посвященное этой теме, не показало статистически значимых различий в агрегации тромбоцитов, как и в количестве кардиоваскулярных событий при сочетании применения ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля и рабепразола в сравнении с пациентами, не принимавшими этот ИПП (Hokimoto S. et al., 2009). Отметим, что *in vitro* лансопризол и омепразол являются наиболее, а пантопризол и рабепразол — наименее потенциальными ингибиторами CYP 2C19 (Li X.Q. et al., 2004). В то же время в одном из недавно опубликованных исследований на выборке из 24 471 пациента риск инфаркта миокарда и смерти от всех причин при сочетании ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля с ИПП был на 37% выше, чем при приеме лишь ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля. Однако после смены дизайна исследования для нивелирования влияния индивидуальных особенностей пациентов на результаты ассоциации между приемом ИПП и инфарктом миокарда не наблюдалось (ОР 0,75; 95% ДИ 0,55–1,01). Причем сравнительная оценка влияния CYP 2C19-ингибиторов и препаратов, в меньшей степени влияющих на этот фермент, на риск инфаркта миокарда, смерти от всех причин, а также смерти от васкулярных и невааскулярных причин не показала существенных различий (Douglas J.J. et al., 2012).

Таблиця 3

Преимущества и недостатки step down- и step up-терапии (модифицировано по: Dent J. et al., 2001)

Стратегия	Преимущества	Недостатки
Step down-терапия	Быстрое устранение симптомов Помогает избежать большого количества визитов и ассоциированных с ними расходов Позволяет врачам более продуктивно работать (меньшее количество визитов пациента – возможность принять большее количество пациентов)	Часто применение большего количества препаратов, чем это необходимо для устранения симптомов (англ. overtreatment) Большие затраты на препараты на начальном этапе терапии
Step up-терапия	Помогает избежать применения чрезмерного количества препаратов Более низкие затраты на лечение на начальном этапе терапии	Медленное, часто – лишь частичное устранение симптомов Повышение длительности терапии Связана с большим количеством визитов Связана с меньшей продуктивностью работы врачей

В целом ИПП хорошо переносятся. Тип и частота возникновения побочных эффектов схожи с таковыми антагонистов H_2 -рецепторов гистамина. Наиболее часто возникает головная боль, диарея и тошнота. Согласно данным J.P. Reilly (1999), частота их возникновения при приеме омепразола и лансопризола составляет <5%. Также к частым побочным эффектам относятся абдоминальную боль и запор. Существуют данные о снижении уровня витамина B_{12} и кальция и повышении риска некоторых инфекционных заболеваний при длительном приеме ИПП, однако доказательная база по этим данным ограничена (Ali T. et al., 2009).

Факторы, влияющие на эффективность фармакотерапии

На сегодняшний день существуют два основных подхода к фармакотерапии ГЭРБ — step up и step down (табл. 3). В первом варианте пациенту вначале назначают терапию с наименьшей эффективностью (например антагонисты H_2 -рецепторов гистамина), а при необходимости — более высокие дозы или более эффективные препараты (Heidelbaugh J.J. et al., 2012). Также часто лечение начинают с рекомендаций по модификации образа жизни и применения антацидов «по требованию» (Tutuian R., Castell D.O., 2003).

В варианте step down терапию сразу начинают с применения ИПП (Heidelbaugh J.J. et al., 2012), часто в двойных дозах или в комбинации с антагонистами H_2 -рецепторов гистамина (Katsanos K.H. et al., 2003). В дальнейшем переходят к минимально необходимым для поддержания достаточной супрессии выработки соляной кислоты дозам.

Превосходство какой-либо из указанных стратегий является предметом научных дискуссий, однако большей доказательной базой обладает step down-терапия. Так, в исследовании K.H. Katsanos и соавторов (2003) 37 пациентам назначили step down-терапию, начиная с омепразола в дозе 20 мг/сут, и 43 — step up-терапию с первичным применением ранитидина в дозе 150 мг 2 раза в сутки. После 4 нед терапии в группе step down отмечено улучшение симптомов у 71% пациентов, в то время как в группе step up — лишь

у 47% с достоверным межгрупповым различием. Среднее количество дней, на протяжении которых возникала боль в эпигастриальной области, заброс желудочного/дуоденального содержимого в пищевод и тошнота, в группе step down составило 0,88 (стандартное отклонение (CO) 1,5), 1,47 (CO 1,9) и 0,65 (CO 1,4) соответственно, в группе step up — 1,68 (CO 1,7), 1,62 (1,6) и 0,5 (CO 1,3) соответственно.

J. Dent и соавторами (2001) отмечено, что начало лечения с применением наиболее эффективной терапии характеризуется более быстрым достижением контроля симптомов ГЭРБ, что снижает необходимость в проведении большого количества повторных консультаций.

Еще одним важным фактором, влияющим на эффективность терапии, является форма лекарственного средства. Определенные преимущества может иметь применение таблетированных форм ИПП при наличии выраженной дисфагии. Последняя, отмечаемая у 20–25% пациентов с ГЭРБ, часто ассоциирована с пептической стриктурой пищевода (Линевский Ю.В. и соавт., 2008). Данные о высокой распространенности дисфагии при ГЭРБ подтверждаются и в других работах. Так, по данным G.R. 3rd Locke и соавторов (1997) дисфагия у пациентов с ГЭРБ отмечается почти в 5 раз чаще, чем в общей популяции (ОР 4,7; 95% ДИ 2,9–7,4).

Нередки случаи, когда больные, особенно пожилого возраста, испытывают затруднения при глотании лекарственных средств в форме капсул (Бордин Д.С., 2010). При этом в большинстве случаев капсулы ИПП вскрывать не рекомендовано во избежание контактирования действующего вещества с кислой средой желудка. Таким пациентам целесообразно принимать ИПП в форме таблеток, например препарат Опралол® («Nikma Pharmaceuticals», Иордания) — единственный доступный омепразол в этой лекарственной форме на территории Украины.

Список использованной литературы

Бордин Д.С. (2010) Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ. Мед. альманах, 1(10): 127–130.
Линевский Ю.В., Линевская К.Ю., Воронин К.А. (2008) Синдром дисфагии: диагностика

и лечение. Нов. мед. фармац., 251 (<http://www.mif-ua.com/archive/article/5812>).

Сереброва С.Ю. (2013) Омепразол или пантопризол: острые моменты дискуссии. Леч. врач, 2(13): 104–108.

Фельдшерова И.А. (2001) Сравнение фармакокинетических свойств и эффективности действия ингибиторов протонной помпы. Кач. клин. практ., 1: 31–42.

Ali T., Roberts D.N., Tiemeijer W.M. (2009) Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am. J. Med., 122(10): 896–903.

Cameron A.J., Zinsmeister A.R., Ballard D.J., Carney J.A. (1990) Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. Gastroenterology, 99(4): 918–922.

Carling L., Axelsson C.K., Forsell H. et al. (1998) Lansoprazole and omeprazole in the prevention of relapse of reflux oesophagitis: a long-term comparative study. Aliment. Pharmacol. Ther., 12(10): 985–990.

Carro J.J., Salas M., Ward A. (2001) Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. Clin. Ther., 23(7): 998–1017.

Dent J., Jones R., Kahrlas P., Talley N.J. (2001) Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. BMJ, 322(7282): 344–347.

DeVault K.R., Castell D.O.; American College of Gastroenterology (2005) Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am. J. Gastroenterol., 100(1): 190–200.

Douglas I.J., Evans S.J.W., Hingorani A.D. et al. (2012) Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. BMJ, 345: e4388.

Dupas J.L., Houcke P., Samoyeau R.; French Collaborative Pantoprazole Study Group (2001) Pantoprazole versus lansoprazole in French patients with reflux esophagitis. Gastroenterol. Clin. Biol., 25(3): 245–250.

Eggleston A., Katelaris P.H., Nandurkar S. et al.; Treat Study Group (2009) Clinical trial: the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary care — prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg. Aliment. Pharmacol. Ther., 29(9): 967–978.

Farrow D.C., Vaughan T.L., Sweeney C. et al. (2000) Gastroesophageal reflux disease, use of H_2 -receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. Cancer Causes Control., 11(3): 231–238.

Fraser-Moodie C.A., Norton B., Gornall C. et al. (1999) Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. Scand. J. Gastroenterol., 34(4): 337–340.

Grande L., Monforte R., Ros E. et al. (1996) High amplitude contractions in the middle third of the oesophagus: a manometric marker of chronic alcoholism? Gut, 38(5): 655–662.

Hata M., Hayasaka M., Sezai A. et al. (2008) Proton pump inhibitors may increase the risk of delayed bleeding complications after open heart surgery if used concomitantly with warfarin. Thorac. Cardiovasc. Surg., 56(5): 274–277.

Hatlebakk J.G., Berstad A., Carling L. et al. (1993) Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux oesophagitis. Results of a Scandinavian multicentre trial. Scand. J. Gastroenterol., 28(3): 224–228.

Heidelbaugh J.J., van Harrison R., McQuilian M.A., Nostrant T.T. (2012) Gastroesophageal Reflux Disease Guideline. University of Michigan Health System (<http://www.med.umich.edu/1info/fhp/practiceguides/gerd/gerd.12.pdf>).

Hokimoto S., Ogawa H., Yamamoto K. et al. (2009) Is impact of proton pump inhibitor on platelet

reactivity to clopidogrel a class effect? *Circulation*, 120: 51033. Kahrilas P.J., Gupta R.R. (1989) The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J. Lab. Clin. Med.*, 114(4): 431–438.

Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F.; American Gastroenterological Association Institute; Clinical Practice and Quality Management Committee (2008) American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 135(4): 1392–1413.

Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B. (2006) Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch. Intern. Med.*, 166(9): 965–971.

Katsushima M., Yamamoto K., Tokuma Y. et al. (1998) Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacol.*, 23(1): 19–26.

Katsanos K.H., Tassolambrou Ch., Christodoulou A. et al. (2003) Comparison of the «step down» and the «step up» approach in the treatment of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD): Results of a randomized open-label pilot study with omeprazole in Northwest Greece. *Annals of Gastroenterology*, 16(2): 138–150.

Klok R.M., Postma M.J., van Hout B.A., Brouwers J.R. (2003) Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 17(10): 1237–1245.

Kusano M., Kuribayashi S., Kawamura O. et al. (2011) A review of the management of gastric acid-related diseases: focus on rebuprazole. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*, 4: 31–43.

Lagergren J., Bergström R., Lindgren A., Nyström O. (1999) Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 340(11): 825–831.

Landes B.D., Petite J.P., Flouret B. (1995) Clinical pharmacokinetics of lansoprazole. *Clin. Pharmacokinet.*, 28: 458–470.

Li X.Q., Anderson T.B., Ahlstrom M., Woldoff L. (2004) Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rebuprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Dispos.*, 32(8): 821–827.

Looke G.R. 3rd, Talley N.J., Fett S.L. et al. (1997) Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 112(5): 1448–1456.

Locke G.R. 3rd, Talley N.J., Fett S.L. et al. (1999) Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am. J. Med.*, 106(6): 642–649.

Mathus-Vliegen L.M., Tytgat G.N. (1998) Twenty-four-hour pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 8(7): 635–640.

Mohammed I., Cherkas L.F., Riley S.A. et al. (2003) Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut*, 52(8): 1085–1089.

Mossner J., Holcher A.H., Herz R., Schneider A. (1995) A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 9(3): 321–326.

Mulder C.J., Dekker W., Gerritsen M. (1996) Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicentre trial). Dutch Study Group. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 8(11): 1101–1106.

Pan G., Xu G., Ke M. et al. (2000) Epidemiological study of symptomatic gastroesophageal reflux disease in China: Beijing and Shanghai. *Chin. J. Dig. Dis.*, 1: 2–8. Piesman M., Hwang I., Maydonovich C., Wong R.K. (2007) Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am. J. Gastroenterol.*, 102(10): 2128–2134.

Rally J.P. (1999) Safety profile of the proton-pump inhibitors. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 56(23): 11–17.

Ruigómez A., García Rodríguez L.A., Wallander M.A. et al. (2004) Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 20(7): 751–760.

Schindlbeck N.E., Heinrich C., Dendorfer A. et al. (1987) Influence of smoking and esophageal intubation on esophageal pH-metry. *Gastroenterology*, 92(6): 1994–1997.

Tuttilen R., Castell D.O. (2003) Management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Med. Sci.*, 326(5): 309–318. van der Pol R.J., Smits M.J., van Wijk M.P. et al. (2011) Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics*, 127(5): 925–935.

van Pinxteren B., Numans M.E., Lau J. et al. (2003) Short-term treatment of gastroesophageal reflux disease. *J. Gen. Intern. Med.*, 18(9): 755–763.

van Pinxteren B., Stigterman K.E., Bonis P. et al. (2010) Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy-negative reflux disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11: CD002095.

Vanderhoff T., Tahboub R.M. (2002) Proton pump inhibitors: an update. *Am. Fam. Physician.*, 66(2): 273–280.

Waring J.P., Eastwood T.F., Austin J.M., Benowitz N.A. (1988) The immediate effects of cessation of cigarette smoking on gastroesophageal reflux. *Am. J. Gastroenterol.*, 84(9): 1076–1078.

Wetzel L.S. (2003) Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy*, 23(10): 74–80.

Winters C. Jr., Spurling T.J., Chobenian S.J. et al. (1987) Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 92(1): 118–124.

Реферативна Інформація

Італійські учені визначили оптимальний метод контролю глікемії



Учені з Університету Барі (University of Bari), Італія, під керівництвом доктора Франческо Джорджіно (Francesco Giorgino) доказали, що виконання умовий усиленної структурированої системи самоконтролю над рівнем глюкози в крові (СКГК) покращує стан глікемічного контролю у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. В ході проспективного рандомізованого дослідження учені звернули увагу на те, що у пацієнтів, дотримуючись принципів структуризованого самоконтролю, через 1 рік після початку спостереження значення гемоглобіна (HbA1c) були нижчими, ніж у учасників, які обмежувалися лише регулярною перевіркою рівня глюкози в крові (-0,45% проти -0,24%; p=0,0007). Результати дослідження опубліковані онлайн в журналі «Diabetes Care».

Автори дослідження відзначають, що значення СКГК для досягнення ремісії захворювання залишаються спірними, оскільки в ході деяких робіт доведено, що як лікарі, так і пацієнти практично не використовують дані, отримані в ході моніторингу для покращення свого стану. Однак в ряду недавніх досліджень учені прийшли до висновку, що добре структуризований контроль глікемії може покращити стан пацієнтів.

Учасниками даного дослідження стали 1024 пацієнти з 39 діабетических клінік Італії (середній рівень HbA1c — 7,3%). Вони були розподілені на дві групи. Учасники 1-ї групи (n=501) дотримувалися схеми усиленого СКГК з 4-кратним щоденним визначенням рівня глюкози в крові (натощак, препрадіально, опостпрадіально і в постабсорбтив-

ний період) 3 дні в тиждень. Пацієнти 2-ї групи (n=523) приєдналися до активному моніторингу стану глікемії в початку, через 6 і через 12 міс дослідження. Через 12 міс після початку дослідження учені оцінили показателі учасників і звернули увагу на те, що у тих із них, які дотримувалися схеми структуризованого СКГК, суттєво знизився рівень HbA1c порівняно з групою контролю (-0,39% проти -0,27%; p=0,013). Різниця між показателями в групах становила -0,12% (95% довірительний інтервал (ДИ) -0,210... -0,024; p=0,013). При проведенні аналізу в відповідності з протоколом різниці між групами були ще значущіше (-0,45% проти -0,24%; p=0,0007). Доля пацієнтів, досягнувши покращення стану і зберегли його в течение 1 года, була практично однаковою в обох групах (1-я група — 74,6%, 2-я група — 70,1%), але при проведенні аналізу в відповідності з протоколом частота таких пацієнтів серед учасників 1-ї групи була значущо вище (90% проти 82,5%; p=0,038). Зниження рівня HbA1c у пацієнтів 1-ї групи в течение всего дослідження було більш значущим (>0,3; >0,4% і >0,5%; p<0,025). Крім того, учені відзначили, що цим пацієнтам частіше призначали нові препарати для контролю глікемії (p<0,001).

Автори дослідження передбачають, що дані, отримані з допомогою структурированої схеми СКГК, в більшій ступені можуть допомогти спеціалістам в виборі оптимальних препаратів для лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Boni E., Scavini M., Coriello A. et al. (2013) Intensive Structured Self-Monitoring of Blood Glucose and Glycemic Control in Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes. The PRISMA Randomized Trial. *Diabetes Care*, June 04 [Epub ahead of print].

Flore K. (2013) Close eye on blood sugar aids glycemic control. *Medpagetoday*, June 06 (www.medpagetoday.com/Endocrinology/Diabetes/39670).

Юлія Ковалова