

# Оценка влияния продолжительности курсовой терапии омепразолом на эффективность поддерживающего лечения больных ГЭРБ 0–1 степени

О.Н. МИНУШКИН,  
Л.В. МАСЛОВСКИЙ,  
Н.Ю. АНИКИНА,  
А.М. САФРОНОВ,  
А.Г. ШУЛЕШОВА  
ФГУ «Учебно-научный  
медицинский центр»  
УД Президента РФ

*Продолжительность начальной или курсовой терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, согласно современным рекомендациям, составляет 4–8 недель.*

*При полном исчезновении симптомов рекомендуется одномоментное или постепенное прекращение лечения при неэрозивной форме и продолжение терапии ИПП в минимально эффективной дозе при эрозивном эзофагите (1–3). Полная регрессия ультраструктурных изменений слизистой пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) наступает лишь через 3–6 месяцев лечения омепразолом в дозе 40 мг в сутки независимо от формы (эрозивная или неэрозивная) заболевания (4). Что дает на практике увеличение продолжительности курсовой терапии больных различными формами ГЭРБ, остается невыясненным.*

Целесообразность проведения поддерживающей терапии ГЭРБ определяется необходимостью сохранения клинико-эндоскопической ремиссии и профилактики осложнений заболевания. Существующие на сегодняшний день рекомендации по проведению поддерживающей терапии больных ГЭРБ (в том

числе и эндоскопически негативной ее формой) отдают предпочтение ингибиторам протонной помпы (1–3,5). Предлагаются различные схемы проведения поддерживающей терапии:

- постоянный прием препарата в двойной, полной или половинной дозе ежедневно;
- прием препарата через день;
- прием в режиме «по требованию»;
- интермиттирующая терапия (проведение полных курсов при рецидиве симптомов);
- «терапия выходного дня»;
- поэтапно снижающаяся терапия (переход от ИПП к регулярному приему блокаторов гистаминовых рецепторов или прокинетиков с антацидами).

Рекомендации по выбору той или иной схемы носят достаточно общий характер, что делает необходимым проведение клинических испытаний с изучением эффективности различных схем поддерживающей терапии у больных ГЭРБ, уточнением факторов, способствующих возникновению рецидива.

Результаты собственных исследований эффективности различных режимов поддерживающей терапии омепразолом (Омез, фирма Dr. Reddy's) больных с 0–1 степенью ГЭРБ показали, что использование Омеза в дозе 20 мг ежедневно позволяет сохранить полную (клинико-эндоскопическую) ремиссию в 80%, а при приеме через день – в 70% случаев. Режим приема Омеза «по требованию» может быть использован у пациентов

с неэрозивной рефлюксной болезнью (ГЭРБ 0 степени) до появления изжоги с частотой более 2 раз в неделю, после чего лечение должно быть пересмотрено в сторону усиления. Применение Омеза в режиме «выходного дня» у больных ГЭРБ 0 и 1 степени было малоэффективным. Таким образом, наиболее эффективными вариантами поддерживающей терапии были ежедневный прием препарата или прием через день в дозе 20 мг (6).

Целью исследования явилась оценка влияния продолжительности курсовой терапии на эффективность поддерживающего лечения Омезом. Было набрано 2 группы больных. В 1-й группе из 20 больных курсовое лечение Омезом в дозе 20 мг 2 раза в сутки проводилось в течение 1 месяца – этот срок был достаточным для достижения клинико-эндоскопической ремиссии у всех больных. Вторая группа (32 больных) аналогичное лечение получала в течение 3 месяцев. Впоследствии пациентам проводилась поддерживающая терапия Омезом в дозе 20 мг через день в течение 9 месяцев. Определяли и сравнивали количество больных с рецидивом заболевания в каждой из групп. Контрольные эндоскопические исследования проводили каждые 3 месяца. Оценка степени ГЭРБ при ЭГДС проводилась по классификации Савари–Миллер в модификации Кариссон и соавторов. (таблица 1).

**Таблица № 1. Классификация рефлюкс-эзофагита Савари–Миллер в модификации Кариссон и соавторов**

Степень тяжести	Характеристика изменений
0 степень	Признаки рефлюкс-эзофагита отсутствуют
I степень	На фоне гиперемии слизистой нессливающиеся эрозии, занимающие менее 10% окружности дистального отдела пищевода
II степень	Сливающиеся эрозивные повреждения, занимающие 10–50% окружности дистального отдела пищевода
III степень	Множественные, циркулярные эрозивно-язвенные поражения пищевода, занимающие всю окружность дистального отдела пищевода
IV степень	Осложнения: глубокие язвы, стриктуры, пищевод Барретта

**КРИТЕРИЯ ВКЛЮЧЕНИЯ:**

1. Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет.
2. Пациенты, которые испытывали изжогу как основной симптом заболевания в течение минимум 12 месяцев с двумя, по меньшей мере, эпизодами симптоматики (включая текущий).
3. Пациенты с 0–1 степенью ГЭРБ по шкале Савари–Миллер при ЭГДС.
4. Пациенты, отмечавшие изжогу  $\geq 2$  баллов по шкале Лайкерта по крайней мере 2 раза в течение недели, предшествующей терапии.
5. Патологический рефлюкс кислоты по данным суточной рН-метрии (для больных неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ)).

**КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ:**

1. Пациенты, которые не могут или не хотят совершить все необходимые визиты к врачу.
2. Пациенты с обострением язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, инфекционными или воспалительными заболеваниями тонкого или толстого кишечника, с нарушениями кишечного всасывания, обструкцией кишечника; со злокачественными заболеваниями желудочно-кишечного тракта или перенесшие хирургические вмешательства на желудке или кишечнике в анамнезе (кроме больных с аппендэктомией или холецистэктомией в анамнезе).
3. Пациенты со 2–5 степенью рефлюкс-эзофагита, стриктурой пищевода, стенозом привратника или другим состоянием, вызывающим дисфагию.

4. Пациенты со склеродермией.
5. Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек и печени, с психическими заболеваниями, со злокачественными заболеваниями или ВИЧ-инфекцией.
6. Беременные женщины или женщины, планирующие беременность во время данного исследования.
7. Пациенты, которые работают по ночам.
8. Пациенты, злоупотреблявшие алкоголем или наркотиками в прошлом (в течение 5 последних лет) или злоупотребляющие в настоящее время.

9. Пациенты, регулярно принимающие НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты), пероральные стероидные гормоны или аспирин ( $> 325$  мг/сут).
10. Неизмененные показатели суточной рН-метрии (для больных НЭРБ).

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Всего к исследованию было принято 52 больных: 29 мужчин (55,8%) и 23 женщины (44,2%). Все больные принадлежали к европейской расе. Характеристика групп представлена в таблицах №2 и 3.



**Таблица № 2. Характеристика групп исследуемых больных**

Показатель	1 группа	2 группа
Средний возраст, годы	40,9 $\pm$ 13,0	41,3 $\pm$ 12,5
Продолжительность заболевания, годы	5,2 $\pm$ 3,2	5,3 $\pm$ 3,4
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы n/(%)	10(50%)	18(56,3%)
ИМТ	25,7 $\pm$ 4,3	24,8 $\pm$ 5,3
Курение n/(%)	5(25%)	10(31,3%)
Анамнез $\geq 5$ лет n/(%)	11(55%)	20(62,6%)
Мужчины/женщины	11/9	18/14

**Таблица № 3. Распределение больных по группам в зависимости от степени ГЭРБ**

Группа	Степень ГЭРБ при ЭГДС	
	0 степень	1 степень
1 (n = 20)	8 (40%)	12 (60%)
2 (n = 32)	16 (50%)	16 (50%)

Таблица № 4. Динамика эндоскопической картины у больных 1 и 2 групп

		Курсовая терапия		Поддерживающая терапия		
		До	После	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев
I группа	0 ст.	8	20	20	20	20
	1 ст.	12	0	0	0	0
II группа	0 ст.	16	32	32	32	32
	1 ст.	16	0	0	0	0

Распределение по группам было случайным. Пациенты каждой группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, индексу массы тела (ИМТ) и ряду других признаков.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Оценка эффективности поддерживающей терапии по данным ЭГДС**

Динамика по данным ЭГДС (соотношение больных с 0 и 1-й степенями эзофагита) представлена в таблице №4.

У больных 1 и 2-й групп рецидива эрозивного эзофагита отмечено не было.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПО КЛИНИЧЕСКИМ ДАННЫМ**

В 1-й группе, получившей курсовое лечение в течение месяца, появление изжоги наблюдали у 6 (30%) пациентов, во 2-й группе изжогу отметили 3 (9,4%) больных. Различия достоверны  $\chi^2 = 3,7; p = 0,05$ .

**ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

Нежелательных явлений в ходе исследования отмечено не было.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Возникновение изжоги связано с раздражением хеморецепторов в глубоких слоях многослойного эпителия. Под влиянием агрессивных факторов (кислота, пепсин, желчные кислоты) происходит нарушение целостности межклеточных контактов между эпителиоцитами, и раздражающие вещества достигают рецепторов в глубине слизистой оболочки. Расширение межклеточных промежутков является одним из наиболее ранних маркеров повреждения, вызываемого рефлюксом, и наблюдается уже при неэрозивной рефлюксной болезни (7). Были изучены сроки регрессии ультраструктурных изменений по данным электронной микроскопии под влиянием терапии ИПП. Терапия омепразолом в дозе 40 мг/сут. приводила к исчезновению нарушений межклеточных контактов между эпителиоцитами пищевода через 3 месяца в 86,7%, через 6 месяцев – в 93% случаев (8). Представленные данные свидетельствуют в пользу увеличения сроков курсового лечения до 3–6 месяцев, так как именно эта продолжи-

тельность терапии приводила к нормализации электронномикроскопической картины.

Настоящее исследование было предпринято для оценки влияния продолжительности курсовой терапии Омезом в дозе 40 мг на эффективность поддерживающего лечения. (Необходимость проведения поддерживающего лечения этой группы пациентов была показана нами ранее (9)). Для исключения больных функциональной изжогой при неэрозивной рефлюксной болезни проводилось суточное рН-мониторирование. Результаты исследования показали, что рецидивов эрозивного эзофагита не было, а частота клинических рецидивов на фоне поддерживающей терапии Омезом в дозе 20 мг через день после месячного курса была в 3 раза выше, чем после 3-месячного курса – 30% и 9,4% соответственно. Таким образом, можно предположить, что увеличение продолжительности курсовой терапии приводит к более качественному восстановлению слизистой оболочки пищевода и впоследствии дает уменьшение частоты рецидивов во время поддерживающего лечения больных ГЭРБ 0 и 1 степенью.



**Список литературы:**

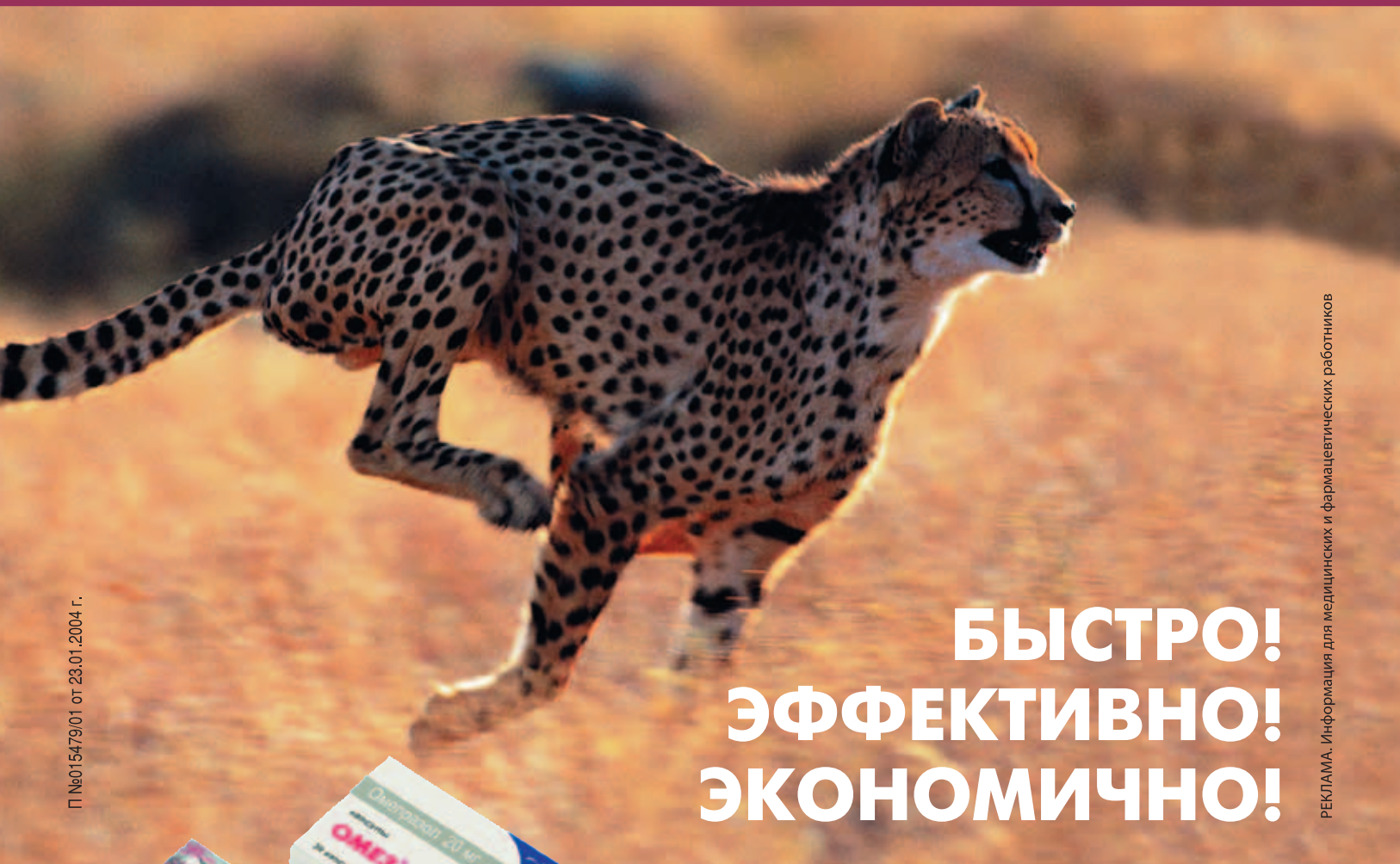
1. Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J., Holtmann G., Hunt R. H., Malfertheiner P., Hungin A. P. S., Batchelo H. K. r. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(3): 249-256.
2. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1900-20.
3. Kwong Ming Fock, Nicholas J. Talley, Ronnie Fass et al. Asia-Pacific Consensus on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Update *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23(1): 8-22.
4. Calabrese C., Bortolotti M., Fabbri A., Areni A., Cenacchi G., Scialpi C., Miglioli M., Di Febo G. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar; 100(3): 537-42.
5. Dent J., Brun J., Fendric A.M, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 1-16.
6. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Лощина Ю.Н., Аникина Н.Ю. Омепразол в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Эффективная фармакотерапия. 2009. №1. С. 20-28.
7. Calabrese C., Areni A., Miglioli M., DiFebo G. Omeprazole and ultrastructural modifications occurring in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 2002; 122(3): 837.
8. Calabrese C., Fabbri A., Bortolotti M. et al. Effect of omeprazole on symptoms and ultrastructural esophageal damage in acid bile reflux. *World J Gastroenterol* 2005; 11(12): 1876-1880.
9. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Аникина Н.Ю., Сафронов А.М. Поддерживающая терапия ГЭРБ 0-1 степени после достижения клинико-эндоскопической ремиссии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2006. №1. 15-22.





# ОМЕЗ®

Омепразол



## БЫСТРО! ЭФФЕКТИВНО! ЭКОНОМИЧНО!

РЕКЛАМА. Информация для медицинских и фармацевтических работников

П №015479/01 от 23.01.2004 г.



 DR. REDDY'S

Представительство в России:  
Д-р Редди'с Лабораторис Лтд  
115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1;  
тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908;  
[www.drreddys.ru](http://www.drreddys.ru); e-mail: [inforus@drreddys.com](mailto:inforus@drreddys.com)

- ОмеЗ® – омепразол №1 в России
- Угнетает секрецию соляной кислоты в ответ на все известные стимулы
- Быстро устраняет клинические симптомы
- Высокоэффективен в эрадикационной терапии, лечении и профилактике ГЭРБ и НПВП-гастропатий