

Г.Р. СОРОКА, Т.А. ПАНИНА, Н.В. ДОЛГЕНКО
Рудненская городская поликлиника

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ЛЕЧЕНИИ ЭЗОФАГИТА У ПОЖИЛЫХ

*В статье проведена сравнительная эффективность и переносимость трех ингибиторов протонной помпы, стандартно используемых в краткосрочной терапии эзофагитов у 101 пожилого пациента. Установлено, что пантопразол и рабепразол значительно более эффективны у пожилых пациентов, чем омепразол, в заживлении эзофагита и лучше и быстрее купируют симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Инфицирование *H. pylori* не оказывает влияния на коэффициент заживления эзофагита по результатам краткосрочного курса терапии ингибиторами протонной помпы.*

Ключевые слова: *пожилой возраст, эзофагит, ингибитор протонной помпы*

Пожилый возраст является значимым фактором риска развития серьезных эзофагитов [1], имеющих хроническое течение и сопровождающихся многочисленными жалобами. Клинические проявления эзофагита у пожилых пациентов существенно отличаются от таковых в молодом и зрелом возрасте. Действительно, пожилых пациентов значительно реже беспокоят классические симптомы, такие как изжога, отрыжка кислым и/или боль в эпигастрии. С возрастом гораздо чаще встречаются такие неспецифические симптомы, как отсутствие аппетита, снижение массы тела, анемия и/или рвота [2]. Вследствие этого диагноз рефлюкс-эзофагита может быть пропущен у пожилых людей, также у значительного числа пациентов заболевание может протекать субклинически.

Лечение эзофагита основано на подавлении продукции соляной кислоты с помощью антисекреторных препаратов. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются широко используемой группой препаратов, и их эффективность и безопасность продемонстрирована у пациентов пожилого возраста в разных исследованиях [3]. На современном рынке представлены 5 ИПП: омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол и эзомепразол. В доступной литературе имеются публикации, оценивающие различия фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов в зависимости от возраста пациентов [4]. Однако неизвестно, связаны ли эти особенности с клиническим (т.е. заживляющим) эффектом и/или лишь купированием симптомов, особенно в силу описанных выше причин это трудно выявить у пожилых пациентов.

Цель исследования - сравнение клинической эффективности и переносимости трех ИПП при краткосрочном курсе терапии эзофагита у пациентов пожилого возраста.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось как открытое многоцентровое рандомизированное, включающее пожилых пациентов, которым для верификации диагноза проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Исследование выполнено согласно Хельсинской декларации и стандартам GSP (хорошей клинической практике). Критерии включения в исследование: возраст старше 65 лет; эндоскопически верифицированный диагноз эзофагита согласно классификации Савари–Миллера [1]. Критерии исключения: наличие синдрома Золлингера–Эллисона в анамнезе; пилорический стеноз; наличие в анамнезе оперативных вмешательств на пищеводе и/или в желудочно-кишечном тракте – ЖКТ (исключая аппендэктомию и холецистэктомию); наличие злокачественных новообразований ЖКТ. Также в исследование не включали пациентов, получающих антациды, сукральфат, прокинетики, H₂-блокаторы гистамина и/или ИПП более чем 7 дней в течение 4 нед перед началом исследования.

Во время 1-го визита фиксировались демографические показатели, собирался анамнез, выяснялись клинические симптомы, применение нестероидных

противовоспалительных (НПВП) и антисекреторных препаратов. Если данные пациента соответствовали условиям исследования, то пациенту выполнялась ЭГДС для диагностики острого эзофагита (основной критерий включения в исследование). После 2-месячного лечения проводилась повторная ЭГДС для оценки заживления эзофагита и эффективности терапии. Во время проведения курса лечения у всех пациентов фиксировались побочные эффекты. Побочные эффекты были градированы исследователем как «несвязанные», «вряд ли связанные», «возможно связанные», или «вероятно связанные» с лечением.

Рефлюкс-эзофагит был эндоскопически верифицирован при наличии эпителиального дефекта согласно классификации Савари–Миллера [1], включающей в себя 4 степени: не сливающиеся эрозии; сливающиеся эрозии; повреждение, распространяющееся на всю окружность нижней трети пищевода; глубокая язва или эзофагит с осложнениями (стеноз и/или кровотечение).

Во время эндоскопического исследования у пациентов были взяты 6 биоптатов: 3 из антрального отдела и 3 из тела желудка. Два антральных биоптата и 2 желудочных были использованы для гистологического анализа. Для гистологического исследования биоптаты немедленно фиксировали в буферизованном нейтральном формалине и помещали в парафин. Для диагностики *H. pylori* препараты окрашивали гематоксилином и эозином и модифицировали по Гимзе. Уровень инфицированности был оценен согласно Сиднейской классификации [5]. Пациентов считали не инфицированными *H. pylori*, если данные гистологии были отрицательными; пациенты считались инфицированными *H. pylori*, если гистология была положительной [5].

Симптомы были оценены во время структурированного интервью. У пациентов были выяснены основные симптомы, т.е. наличие отрыжки кислым, изжоги, и другие признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), включая и патогномоничные для пациентов пожилого возраста: боль в эпигастрии, дисфагию, рвоту и анемию (потеря ≥ 3 г гемоглобина за последние 3 мес). Симптомы отмечались как отсутствующий/существующий.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы в зависимости от ИПП, принимаемого в течение 2 мес: омепразол (20 мг/сут), пантопразол (Контролок) 40 мг/сут и рабепразол (Парият) 20 мг/сут. Все ИПП принимались утром натощак перед завтраком. Пациентам, инфицированным *H. pylori*, были назначены ИПП и 2 антибиотика: амоксициллин 1 г 2 раза в день и кларитромицин 250 мг 2 раза в день или метронидазол 250 мг 4 раза в день ежедневно в течение 7 дней [2].

Статистический анализ был выполнен посредством «SPSS. 13». Результаты оценивали с использованием обоих видов анализа – «per protocol» (PP) и «intention-to-treat» (ITT), а также 95% доверительных интервалов (95% CI). ITT-сообщество определяли как всех первоначально

зарегистрированных пациентов, получивших в ходе исследования одну дозу препарата. Статистический анализ выполняли с использованием точного теста (связь коэффициента заживления с инфицированием *H. pylori* и наличием симптоматики). Статистически достоверное значение определено как $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В исследование были включены 101 пациент пожилого возраста (45 мужчин, 56 женщин) от 65 до 93 лет (средний возраст $77,4 \pm 7,9$ года) с эндоскопически верифицированным диагнозом «острый эзофагит» I–IV степени согласно классификации Савари–Миллера. Из всех пациентов, закончивших исследование, у 71 эзофагит был полностью излечен, и только у 30 пациентов не было зафиксировано заживления эзофагита. Общий РР- и ИТТ-коэффициенты заживления эзофагита составили 90% (95% CI 86,6–93,4) и 84,7% (95% CI 80,7–88,6) соответственно.

В зависимости от применяемого ИПП, РР- и ИТТ-коэффициенты заживления эзофагита были следующими: омепразол 81 и 75%, пантопразол 93,5% ($p = 0,04$ по сравнению с омепразолом) и 90% ($p = 0,02$ по сравнению с омепразолом), рабепразол 94,6% ($p = 0,02$ по сравнению с омепразолом) и 88,8% ($p = 0,04$ по сравнению с омепразолом) соответственно.

В зависимости от степени эзофагита значительно более низкий коэффициент заживления наблюдался у пациентов с I степенью эзофагита в группе омепразола по сравнению с пациентами, получившими пантопразол или рабепразол (коэффициент заживления 81,8% против 100% и 100% соответственно; $p = 0,012$).

Омепразол был менее эффективен по сравнению с остальными 2 ИПП также у пациентов со II степенью эзофагита (коэффициент заживления 81,8% против 96,5, 90 и 95,8% соответственно), чем пантопразол и рабепразол при III–IV степени эзофагита (коэффициент заживления 78,9% против 94,1 и 84,6% соответственно; возможно, учитывая небольшое количество пациентов с III–IV степенью эзофагита, данные могут быть статистически недостоверны).

Согласно данным исследования 66 (65,3%) из 101 пациента были инфицированы *H. pylori*. Следует отметить, что различий в коэффициенте заживления между *H. pylori*-позитивными и *H. pylori*-негативными пациентами не выявлено (90,4% по сравнению с 89%). Через 2 мес 79,2% пациентов, получивших в течение 7 дней тройную терапию с целью эрадикации, оказались *H. pylori*-негативными, тогда как 20,7% пациентов остались инфицированными. Достоверных различий в коэффициенте заживления эзофагита между пациентами с успешной и неудачной эрадикацией не выявлено (пациенты с успешно проведенной эрадикацией *H. pylori* по сравнению с инфицированными после эрадикации составили 89,9% против 92,3%).

Через 2 мес терапии ИПП выявлена значительная редукция симптоматики эзофагита по сравнению с первоначальными данными, причем эта тенденция отмечалась как у излеченных пациентов, согласно данным эндоскопии, так и неизлеченных. Исчезновение изжоги отмечали существенно больше излеченных пациентов (индекс исчезновения изжоги 96,7% по сравнению с 80%, $p = 0,001$), остальные симптомы были купированы одинаково у излеченных и неизлеченных пациентов. Рейтинг исчезновения симптомов в 3-х исследовательских группах (омепразол, пантопразол и рабепразол) был следующим: 86,9, 100 и 100% для изжоги; 100, 92,9 и 90,1% для кислотной регургитации; 95, 95,2 и 100% для боли в пищеводе соответственно. Сравнение между 3 ИПП демонстрирует, что пантопразол и рабепразол были более эффективны, чем омепразол (100% против 86,9% и 100% против 86,9% соответственно; $p < 0,05$) в купировании изжоги.

Все 3 ИПП, используемые в исследовании, характеризовались хорошей переносимостью. Побочные эффекты зарегистрированы только у 1 (1,3%) пациента: уртикарная сыпь, глоссит, тошнота и головная боль. 1 пациент вынужден был прервать курс лечения из-за возникших нежелательных эффектов. Не зарегистрировано статистически значимых различий в возникновении побочных эффектов среди пациентов, получивших разные ИПП. Это исследование продемонстрировало, что применение ИПП в течение 2 мес является достаточно эффективным для лечения острых эзофагитов у пациентов старше 65 лет.

Общий ИТТ- и РР-коэффициент заживления составили 84,7 и 90% соответственно. Эти данные сопоставимы с результатами предыдущих двойных слепых исследований, выполненных у пациентов, не рандомизированных по возрасту, получивших омепразол 20 мг ежедневно [6], пантопразол 40 мг ежедневно [7] или рабепразол 20 мг ежедневно в течение 8 нед [8].

В настоящем исследовании у пожилых пациентов пантопразол и рабепразол оказались значительно более эффективными в заживлении эзофагитов, чем омепразол. Кроме того, пантопразол и рабепразол полноценнее, чем омепразол, купировали изжогу и такие симптомы, как кислотная регургитация и эпигастральная боль.

Ранее проведенные исследования были сосредоточены на потенциальных несоответствиях в эффективности разных ИПП, используемых для лечения рефлюкс-эзофагита. Имеются сообщения о том, что различия кислотно-ингибирующего эффекта 3 ИПП основаны на различиях эквивалентной молекулярной дозы.

Тем не менее, клинических исследований, способных подтвердить или опровергнуть разную эффективность разных классов ИПП в заживлении эзофагитов и/или купировании симптомов, явно недостаточно. Метаанализ 38 исследований, оценивающий терапию острых эзофагитов, свидетельствовал о том, что ИПП превосходили ранитидин и плацебо в заживлении эрозивных эзофагитов без значимых различий в эффективности между омепразолом 20 мг ежедневно, или пантопразолом 40 мг ежедневно, или рабепразолом 20 мг ежедневно [9]. В другом исследовании, включавшем метаанализ, также нет данных о различиях в коэффициенте заживления между стандартными дозами пантопразола, рабепразола и омепразола [10]. Метаанализ, объединивший 11 исследований с 23 терапевтическими схемами 2-месячной терапии, проведенный сравнительно недавно, показал, что нет существенного различия в коэффициенте заживления эзофагита между омепразолом 20 мг ежедневно ($n = 3137$ пациентов, общий коэффициент заживления 84,5%) и другими ИПП, включая пантопразол, рабепразол и эзомепразол в стандартных дозах ($n = 3397$ пациентов, общий коэффициент заживления 89,4%) [10].

Следует отметить, что ни одно из исследований, входивших в эти метаанализы, не было выполнено избирательно у пожилых пациентов. Почему пантопразол и рабепразол показали себя более эффективными, чем омепразол, в заживлении эзофагитов и в купировании симптомов ГЭРБ у пожилых пациентов до конца не ясно. Имеется предположение о том, что у омепразола есть больший потенциал для взаимодействий с другими препаратами, так как он имеет высокую аффинность к цитохрому CYP2C19 и низкую аффинность к цитохрому CYP3A4, в то время как пантопразол и, возможно, рабепразол имеют гораздо более низкий потенциал для взаимодействий с другими препаратами [9].

Данные исследования не могут подтвердить эту гипотезу, так как в ходе исследования не было собрано соответствующей информации о взаимодействии препаратов, за исключением НПВП и аспирина. В этом плане

интересны результаты многоцентрового исследования, выполненного у 164 пожилых пациентов с эзофагитом, которое продемонстрировало высокую эффективность пантопризола в дозе 40 мг/сут при 2-месячном курсе лечения в заживлении рефлюкс-эзофагитов (81,1 и 93,7% ИТТ-и РР-анализа соответственно), несмотря на то, что большинство (76,2%) пациентов получали другие препараты для терапии сопутствующих заболеваний [10].

Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с рефлюкс-эзофагитом показал, что эзомепразол продемонстрировал более высокий коэффициент заживления при проведении краткосрочных курсов терапии по сравнению с другими ИПП в стандартных дозах [2, 5].

В доступной литературе не встретили сообщений о сравнении рабепразола 20 мг с эзомепразолом 40 мг. В то же время имеются два исследования, включенные в метаанализ, в которых сравнивали пантопризол 40 мг ежедневно с эзомепразолом 40 мг ежедневно. Эти исследования не выявили различий в коэффициенте заживления при сравнении этих схем лечения, оба исследования проводились у пациентов с умеренно выраженными эзофагитами (степень В и С по Лос-Анджелесской классификации; данные недостоверны, коэффициент заживления у пантопризола 83,2% против 80,7% у эзомепразола) [2] и в подгруппе из 550 пациентов в возрасте 65 лет и старше, включенных в большое многоцентровое исследование ЕХРО (коэффициент заживления у пантопризола 87,4% против 90,4% у эзомепразола) [3]. Изучение эзомепразола в рамках данного исследования не проводили.

По данным данного исследования, инфекция *H. pylori* не оказывала влияния на эффект краткосрочного курса терапии ИПП. В этом данные совпадают с результатами предыдущих исследований, проведенных у пожилых пациентов, показывающими, что инфекция *H. pylori* не играет отрицательной роли в заживлении эзофагита и при этом не усугубляет симптомы ГЭРБ при 2-месячном наблюдении [4]. Также из результатов исследования становится очевидным, что эрадикация *H. pylori* не влияет на эффективность лечения эзофагита в течение 2 мес терапии ИПП. Это соответствует данным проведенного недавно многоцентрового рандомизированного исследования с участием пожилых пациентов [5].

В заключение хочется отметить, что ИПП являются эффективными и хорошо переносимыми препаратами при лечении ГЭРБ у пожилых пациентов. Пантопризол и рабепразол значительно более эффективны, чем омепразол, в заживлении эзофагита и купировании симптомов ГЭРБ. Наличие или отсутствие инфекции *H. pylori* не оказывает влияние на заживлении эзофагита при краткосрочном курсе терапии ИПП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Pilotto A, Franceschi M, Leandro G. et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients // *World J Gastroenterol.* - 2007 Sep. – 7. - 13(33). – P. 4467-72.
- 2 Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Васнев О.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: эпидемиология, клиника, лечение // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* - 2010. - № 12. - С. 10-16.
- 3 Бушнева И.Г. Об особенностях лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов пожилого и старческого возраста // *Клиническая геронтология.* - 2010. - Т.16. - №9-10. - С. 14а-15.
- 4 Буриков М.А., Шульгин О.В. Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых пациентов // *Успехи геронтологии.* - 2013. - Т. 26. - № 1. - С. 172-175.
- 5 Звенигородская Л.А., Чурикова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых больных // *Фарматека.* - 2012. - № 10. - С. 23-25.
- 6 Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Кучерявый Ю.А. Эффективность монотерапии омепразолом и рабепразолом у больных эрозивным рефлюкс-эзофагитом в пожилом возрасте // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* - 2007. - № 2. - С. 31-36.
- 7 Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Медицинские новости.* - 2011. - № 4. - С. 28а-32.
- 8 Poh CH, Navarro-Rodriguez T. Review: treatment of gastroesophageal reflux disease in the elderly // *Am J Med.* - 2010 Jun. - 123(6). – P. 496-501.
- 9 Ramirez FC. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in the elderly // *Cleve Clin J Med.* – 2000 Oct. - 67(10). – P. 755-66.
- 10 Lindam A, Jansson C, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J. A population-based study of gastroesophageal reflux disease and sleep problems in elderly twins // *PLoS One.* – 2012. - 7(10). - e48602.

ЕГДЕ АДАМДАРДЫҢ ЭЗОФАГИТІН ЕМДЕУДЕГІ ПРОТОН ПОМПАСЫНЫҢ ИНГИБИТОРЛАРЫНЫҢ ТИІМДІЛІГІНЕ САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ

Түйін: Мақалада протон помпасының үш ингибиторларының салыстырмалы тиімділігі мен төзімділігі жүргізілген, ол әдетте 101 егде жастағы науқаста эзофагиттерді қысқамерзімде емдеуде қолданылған. Пантопризол мен рабепразолдың егде адамдарда эзофагитті емдеудегі омепразолға қарағанда едәуір тиімді екендігі анықталды. Өзі ол гастроэзофагеальді рефлюкс ауруының симптомын жылдамырақ тоқтатады.

Түйінді сөздер: егде жас, өңештің қабынуы, протон помпасының ингибиторы

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF INHIBITORS OF THE PROTON PUMP IN ESOPHAGITIS TREATMENT AT THE ELDERLY

Resume: In article comparative efficiency and an acceptability of three inhibitors of the proton pump which is standard used in short-term therapy of esophagitis at 101 elderly patients is carried out. It is established that pantoprazole and rabeprazole are much more effective at elderly patients, than omeprazole, in an esophagitis adhesion better and quicker stop symptoms of gastroesophageal reflux disease. The becoming infected of *H. pylori* has no impact on coefficient of an adhesion of an esophagitis by results of a short-term course of therapy of inhibitors of proton pump.

Keywords: advanced age, esophagitis, inhibitor of a proton pump