

Сравнительная оценка клинической эффективности различных ингибиторов протонной помпы в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Грищенко Е.Б.

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В последние годы среди заболеваний гастроэнтерологического профиля особое место отводится патологии пищевода. Это связано с ростом обращаемости пациентов, предъявляющих жалобы на изжогу и ощущение кислоты во рту, а также повсеместным распространением эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и суточной рН-метрии, позволивших дифференцировать патологию пищевода от заболеваний желудка [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А, 2001; Пиманов С.И.2000].

В настоящее время гастроэнтерологическая рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее часто встречающихся патологий в гастроэнтерологической практике, потеснив язвенную болезнь в ряду кислотозависимых заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Так, по мнению J. Collins, к XXI веку наметилась тенденция к уменьшению заболеваемости язвенной болезнью и увеличению заболеваемости ГЭРБ. Из всех заболеваний пищевода ГЭРБ встречается наиболее часто, и ее распространенность составляет около 40% среди всего взрослого населения планеты [Васильев Ю.В., 2002; Трухманов А.С., 2004].

Все возрастающая актуальность проблемы ГЭРБ связана с особенностями ее течения - закономерная последовательность патологических изменений СО пищевода, приводящих к развитию аденокарциномы пищевода, а также с повсеместным ростом числа больных, страдающих этой патологией. В этой связи многими авторами принято понятие - пирамида ГЭРБ, отражающая течение и прогноз этого тревожного для всех гастроэнтерологов заболевания [Cestari R., Missale G., 1997; Holloway R.H, 1990].

В последние годы разработана достаточно чёткая градация лекарственной терапии в зависимости от выраженности изменений слизистой оболочки пищевода, состава рефлюктата, психосоматического состояния больного. Лекарственные средства, применяемые в терапии ГЭРБ, включают антацидные, антисекреторные, прокинетические и цитопротективные препараты. Ведущую роль в терапии наиболее тяжёлых форм ГЭРБ с эрозивно-язвенным поражением пищевода принадлежит наиболее мощным представителям антисекреторных средств - ингибиторам протонной помпы. Эти мощные блокаторы кислотообразования широко применяются как для лечения ГЭРБ, так и для профилактики ее рецидивов [Joel E. Richter, M.D 2003; Cioffi U., Rosso L., De Simonc M, 2003; Ивашкин В.Т., 2001].

В настоящее время можно обозначить следующие основные проблемы лечения ГЭРБ. Рефлюксная болезнь - это заболевание всей жизни, при котором наблюдается очень низкий уровень самоизлечения. При лечении ГЭРБ требуются высокие дозы препаратов или их комбинаций. Наиболее важной является проблема высокого процента рецидивирования. Если больному не назначено поддерживающее лечение, то вероятность рецидива эрозивного эзофагита в течение года составляет 90%. Из этого следует обязательная необходимость поддерживающего лечения. То есть базовый курс лечения должен быть не менее одного месяца, а затем в течение 6-12 месяцев больной должен получать поддерживающее лечение [Ивашкин В.Т., 2001; Исаков в.А., 2001; Williams M.P., Sercombe J., 1998].

Для адекватной оценки тактики ведения больного в периоды обострения и ремиссии ГЭРБ на современном этапе развития медицины применяются различные методы фармакоэкономического анализа [Авсентьева М.В , 2000; Сычева Е.Ю , 2001; Vyford S, Raftery J. 1998].

Среди множества методик оценки качества, эффективности и стоимости проводимой терапии

наиболее полными являются следующие виды анализа. Это анализ стоимости болезни (COI- cost of illness), минимизации затрат (cost minimization) и "затраты - эффективность" (cost-effectiveness) [Johannesson M, O'Brien BJ, 1998; Mark DB, Simons TA., 1999].

Проведение фармакоэкономического анализа крайне важно как для больных ГЭРБ, так и для практических врачей, поскольку позволяет наглядно выявить многие положительные моменты длительной и дорогостоящей терапии ИПП. В российской литературе рядом авторов проводился анализ стоимости терапии отдельными представителями ИПП, однако, он чаще касался только стоимости курсового лечения. Учитывая высокий процент рецидивов ГЭРБ после окончания приема антисекреторных препаратов и достаточно высокую стоимость современных лекарственных средств профилактики этих рецидивов, фармакоэкономический анализ различных методов терапии оставляет простор для выбора пациенту и врачу.

Цель исследования.

Целью работы являлось определение клинической эффективности различных представителей ингибиторов протонной помпы в терапии и профилактике рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с проведением сравнительного фармакоэкономического анализа.

Задачи исследования.

Оценить зависимость клинического течения, основных показателей рН-метрии в пищеводе и желудке от степени тяжести ГЭРБ и взаимосвязь ряда анамнестических данных и основных показателей суточной рН-метрии в пищеводе и желудке у больных ГЭРБ.

Сравнить скорость наступления, продолжительность и выраженность антисекреторного эффекта ингибиторов протонной помпы омепразола, рабепразола и эзомепразола по результатам фармакологических проб при проведении 24-часового и пролонгированного рН-мониторирования.

Провести сравнительную оценку динамики основных клинических симптомов ГЭРБ, скорости и частоты эпителизации эрозивно-язвенных дефектов в пищеводе на фоне проведения антисекреторной терапии, включающей вышеперечисленные ингибиторы протонной помпы.

Изучить результаты противорецидивной терапии ГЭРБ после 6 месяцев постоянного приема омепразола в дозе 20мг/сутки, рабепразола в дозе 10мг/сутки и эзомепразола в дозе 20 мг/сутки.

Провести фармакоэкономический анализ методами «стоимость болезни» и «затраты-эффективность» применения омепразола (лосека), рабепразола (париета) и эзомепразола (нексиума) в лечении и профилактике рецидивов ГЭРБ

Научная новизна работы.

Была проведена сравнительная оценка эффективности медикаментозной терапии различными ингибиторами протонной помпы - эзомепразола, рабепразола и омепразола с применением методов фармакоэкономического анализа.

Проводилась оценка прямой стоимости ГЭРБ. Проанализированы текущие прямые медицинские расходы, связанные со стационарным лечением.

Впервые проведён клинико-экономический анализ лечения ГЭРБ, проведён расчёт косвенных (непрямых) затрат при оказании помощи больным ГЭРБ

Впервые изучена сравнительная фармакоэкономическая эффективность поддерживающей терапии ГЭРБ с использованием ИПП по результатам отдалённого наблюдения

Практическая значимость работы.

В результате проведения работы установлена высокая эффективность омепразола, рабепразола и эзомепразола в лечении ГЭРБ. Эти препараты рекомендованы практикующим врачам для терапии эрозивно-язвенных форм ГЭРБ

Постоянный прием ИПП (омепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг, рабепразол 10 мг) один раз в сутки позволяет добиться эндоскопической ремиссии у более 80% больных эрозивно-язвенными формами ГЭРБ.

С позиции клинико-экономического анализа, не смотря на высокую стоимость ИПП и, соответственно, высоких затрат на длительный постоянный прием ИПП, низкий процент рецидивирования ГЭРБ позволяет значительно снизить затраты на лечение больных ГЭРБ

Методика клинико-экономического анализа полной стоимости болезни может эффективно использоваться практикующими врачами и организаторами здравоохранения для расчёта тарифов и подсчета затрат для терапии отдельных нозологических форм.

Пути реализации результатов исследования.

Разработанная схема лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни внедрена в практику работы гастроэнтерологического отделения ЦКБ №1 МПС РФ. Полученные результаты включены в работу кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ. Они используются в лекциях, семинарах и практических занятиях со студентами и слушателями сертификационных курсов ФПО МГМСУ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Существенной зависимости клинической картины ГЭРБ от степени эзофагита не выявлено, за исключением достоверно большего числа дисфагии у пациентов с III степенью эзофагита. Выявлена положительная корреляционная связь следующих показателей рН-метрии и степени тяжести ГЭРБ: общего времени $pH < 4$ в нижней трети пищевода, общего числа рефлюксов и показателя De Meester.

Выявлена достоверная корреляционная связь возраста, и продолжительности общего времени с $pH < 4$ в пищеводе и времени с $pH < 4$ в пищеводе в горизонтальном положении, т.е. чем старше пациент, тем длительнее время с $pH < 4$ в просвете пищевода.

Выявлены достоверные различия между показателями антисекреторного действия изученных ИПП - омепразола (Лосек), рабепразола (Париет) и эзомепразола (Нексиум) в пользу эзомепразола. Однако все представители группы ИПП обладают выраженным антисекреторным эффектом. позволяют поддерживать уровень интрагастрального $pH > 4$ в среднем от 13 (омепразол) до 17 (рабепразол) часов, что считается достаточным для достижения высокой степени эпителизации язвочно-язвенных дефектов слизистой оболочки пищевода.

Выявлена высокая эффективность ИПП в скорости наступления эндоскопической и клинической ремиссии.

Проведенный фармакоэкономический анализ позволит сократить общие затраты на лечение больных ГЭРБ в результате доказанной экономической выгоды применения дорогостоящих ИПП в профилактике рецидивов ГЭРБ

Экономическая оценка с помощью анализа стоимости болезни и соотношения «стоимость - эффективность» выявила, что экономически эффективным является постоянный приём ИПП для профилактики обострений эрозивно-язвенных форм ГЭРБ вследствие уменьшения затрат на лечение рецидивов.

Апробации работы

Материалы диссертационного исследования доложены на XXV научной конференции молодых ученых ГОУ ВПО МГМСУ (Москва, 2002г.).

Основные положения диссертации доложены 16 февраля 2006 года на совместном заседании сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии и кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО МГМСУ, врачей МСЧ № 33 г. Москвы, ЦКБ №2 им. Семашко ОАО «РЖД».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который включает в себя 180 источников, в том числе 75 отечественных и 105 иностранных. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами, 24 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 120 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, диагностированной на основании 24-х часовой рН-метрии и эндоскопического исследования пищевода. Число мужчин составило 62, женщин 58, средний возраст обследованных $44,57 \pm 2,8$ лет. Анализ основных клинических параметров в группах показал, что, в целом группы были однородны и сравнимы по своему составу.

Диагноз ГЭРБ устанавливался на основании характерных жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных, результатов эндоскопического исследования, а так же 24-часового транспищеводного внутрижелудочного рН - мониторинга пациенты, полностью обследованные были рандомизированы на три группы. Распределение по группам осуществлялось на основании результатов

фармакологических проб с омепразолом (лосек), рабепразолом (париет) и эзомепразолом. Соответственно было сформировано 3 группы:

В 1 группу вошли 38 больных - 20 мужчин и 18 женщин в возрасте от 15 до 72 лет, из них 19 больных с единичными эрозиями и 13 больных с множественными эрозиями пищевода и 6 больных с эрозивно-язвенным поражением СО нижней трети пищевода.

Во 2 группу вошли 42 больных - 23 мужчины и 19 женщин в возрасте от 19 лет до 68 лет из них 22 больных с единичными эрозиями и 10 больных с множественными эрозиями пищевода и 10 с эрозивно-язвенным поражением СО нижней трети пищевода.

3 группу составили 40 больных - 19 мужчин и 21 женщина в возрасте от 16 до 75 лет, среди 18 больных с единичными эрозиями и 15 больных с множественными эрозиями пищевода и 7 пациентов с эрозивно-язвенным поражением СО нижней трети пищевода.

Для исследования на каждого пациента была заведена специальная карта, которая включала в себя вопросы, касающиеся характера жалоб, их кратности, связи с приёмом пищи, наличие сопутствующих заболеваний, профессию, в том числе и профессиональные вредности, наличие вредных привычек, характера питания, семейное положение, образование, употребление лекарственных препаратов.

Исследование интрагастрального pH мы осуществляли с помощью портативного ацидогастрометра "Гастроскан-24" ("Исток-Система", Россия), который автоматически фиксирует pH в течение суток. Исследуемые параметры: pH в диапазоне от 0 до 10 ед. с погрешностью 0.5 ед. Частота регистрации pH в данном приборе составляет один раз в 20 секунд. Во время исследования проводились фармакологические пробы с омепразолом (лосек), рабепразолом (париет) и эзомепразолом (нексиум). Эффективность медикаментозного средства оценивалась по следующим параметрам: продолжительность латентного периода, т.е. время от приема препарата до начала повышения кривой pH; максимальный уровень подъема pH; дельта pH - разница между максимальным и исходным уровнем pH и суммарные показатели эффективности антисекреторного препарата - площадь защелачивания (площадь под кривой pH-граммы за время действия препарата) и индекс ощелачивания (отношение величины площади защелачивания к исходному уровню pH).

Положительный результат фармакологической пробы (повышение уровня pH выше 4 ед. на протяжении отрезка времени) позволял нам включить пациента в одну из групп в зависимости от того, с каким препаратом проводилась проба. Выбор препарата для проведения фармакологической пробы осуществлялся случайным произвольным образом. В случае резистентности пациента к препарату исследования, проба повторялась с другим ИПП.

После окончания обследования пациентам назначалась антисекреторная монотерапия ингибиторами протонной помпы.

Пациентам 1 группы лечение проводилось по следующей схеме: омепразол (лосек) 20 мг 2 раза в сутки до достижения эндоскопической ремиссии, далее терапия омепразолом (лосек) в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение 24 недель.

Пациентам 2-й группы назначалась следующая схема: рабепразол (париет) 10 мг 2 раза в сутки до достижения эндоскопической ремиссии, далее терапия рабепразолом в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 24 недель.

Пациентам 3-й группы назначалась схема: эзомепразол (нексиум) 20 мг 2 раза в сутки до достижения эндоскопической ремиссии, далее терапия эзомепразолом в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение 24 недель.

Эндоскопическое исследование пищевода проводилось аппаратом фирмы "Olimpus" (Япония) по стандартной методике. Исследование осуществлялось утром строго натощак. Биопсийный материал получали из нижней трети пищевода. ЭГДС проводилась для подтверждения диагноза ГЭРБ, а так же через 4, 8 и 12 недель от начала терапии для оценки частоты эпителизации эрозивно-язвенных дефектов СО пищевода и через 24 недели для оценки поддерживающей терапии.

Для оценки противорецидивной терапии ГЭРБ применялись фармакоэкономические методы исследования. Для проведения фармакоэкономического анализа нами были использованы следующие базисные методы:

Анализ «затраты/эффективность» (cost-effectiveness analysis)

Анализ «стоимости болезни»

Для оптимизации противорецидивной терапии ГЭРБ и выявления более предпочтительных представителей ИПП применялись методы математического моделирования - математическая модель Маркова

Статистическую обработку полученных результатов проводили на IBM PC AT по программе Microsoft Excel - 2000 с расчетом: 1) относительных величин (%) и их ошибок; 2) средних величин, среднеквадратичных отклонений и ошибок средних; 3) статистической значимости различий для средних и относительных величин с использованием *t* - критерии Стьюдента для независимых и попарно связанных величин. Для выявления корреляции между двумя признаками использовался метод корреляционного и регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение больных по возрасту показало, что большую часть больных ГЭРБ составили пациенты в возрасте от 41 года до 55 лет, большинство обследованных пациентов заняты высококвалифицированным трудом. Только пятая часть выборки представлена людьми пенсионного возраста.

Так, при изучении анамнестических данных всей когорты больных мы выявили, что длительность заболевания обследованных нами больных колебалась в пределах от нескольких месяцев до 10 лет. Заболевание протекало с различной частотой рецидивирования, у 85,8 % больных оно носило волнообразный характер с периодами обострения и ремиссий, у 14,2 % больных ГЭРБ был впервые выявлен. К сожалению и длительность болезни, и частоту рецидивов чаще можно было оценить исходя только из жалоб больного, реже (в 24% случаев) диагноз ранее подтверждался эндоскопически.

На основании анализа накопленного клинического материала нами отмечено, что ГЭРБ с эрозивно-язвенным поражением СО пищевода практически не встречается как самостоятельное заболевание. Нами не выявлено ни одного пациента с подтвержденным диагнозом ГЭРБ без сопутствующей соматической патологии, даже среди лиц до 25 лет. В 94% случаев у обследованных пациентов выявлялся ряд заболеваний, среди которых наиболее часто встречались органические и функциональные поражения ЖКТ, в первую очередь гастродуоденальной зоны. Это обусловлено функциональной взаимосвязью пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Среди жалоб, предъявляемых обследованными пациентами, преобладали так называемые "классические". Ведущими клиническими симптомами были: боль в эпигастрии или за грудиной, изжога и отрыжка. Причём процент встречаемости практически не отличается среди представителей всех трех групп.

Болевой синдром встречался у подавляющего большинства пациентов (более 80%) с преобладанием умеренных по силе болей (более 30%). В каждой группе у части больных (15,8%, 11,9% и 20%) болевой синдром отсутствовал, что могло говорить о глубоком поражении СО пищевода с вовлечением нервного аппарата. Так 3 пациентов с выраженным поражением СО пищевода вообще не предъявляли жалоб.

Несколько реже, чем болевой синдром, пациентов всех трех групп беспокоила изжога. Эту жалобу предъявляло более 70 % больных, частота встречаемости была сопоставима между группами (71,1%, 78,5 и 75% соответственно). При этом треть больных беспокоила ночная изжога, являющаяся отрицательным прогностическим признаком в оценке степени тяжести ГЭРБ.

По степени тяжести поражения СО пищевода, согласно классификации Савари-Миллера, преобладали отдельные эрозии (I степень), которые регистрировались у 42,5% пациентов всей выборки с преобладанием в 3 группе. Множественные эрозии (II степень) выявлены почти у половины пациентов. Эрозивно-язвенные поражения СО пищевода III степени наблюдались у 8,3% больных с равномерным распределением во всех группах.

Нами был проведен анализ взаимосвязи выраженности изменений СО пищевода с частотой возникновения различных жалоб у пациентов. При анализе первой же жалобы, являющейся "классической" для ГЭРБ выявлено, что пациентов с I и II степенью эзофагита, изжога беспокоила несколько чаще (более 50%), чем больных с III степенью эзофагита (40%).

Отрыжка кислым так же чаще встречалась при I и II всех степенях эзофагита, у больных с III степенью поражения СО пищевода этот симптом регистрировался реже всего. На дисфагию реже жаловались пациенты с I и II степенью эзофагита (19,6% и 18,6% соответственно), а среди пациентов имеющих III степень эзофагита этот симптом выявлен у каждого второго пациента и в 80% случаев сочетался с изжогой.

Кашель был характерен только для III степени эзофагита. Кроме того, выявлялась, на первый взгляд, парадоксальная тенденция: полное отсутствие жалоб со стороны ЖКТ у 40% пациентов с самой тяжелой степенью эзофагита. По данным ряда авторов, это связано с глубоким поражением СО пищевода и гибелью нервных окончаний в зонах поражения.

Боли в эпигастрии беспокоили пациентов достаточно часто при всех степенях эзофагита, причем

чаще всего пациентов с самой тяжелой степенью

На основании выше изложенного следует, что клиническая картина ГЭРБ в когорте исследуемых больных, в целом, не отличается от описанной ранее. Существенной зависимости клинической картины ГЭРБ от степени эзофагита в обследованной когорте больных мы не выявили, за исключением достоверно большего числа дисфагий у пациентов с III степенью по Савари-Миллеру. А анализ клинической картины в выделенных 3-х группах подтвердил репрезентативность в зависимости от клинической симптоматики.

Основные показатели pH в пищеводе в среднем у всех обследованных пациентов были отличны от нормальных. Так, общее время pH<4 было увеличено в 3,3 раза, в том числе время с pH<4 в вертикальном положении было выше в 1,4 раза, а время с pH<4 в горизонтальном положении в 3,8 раза. Общее количество рефлюксов превосходило норму в 1,7 раза, количество рефлюксов больше 5 минут, было, больше нормы в 1,9 раза. Длительность рефлюксов в среднем по группам превышала норму в 1,43 раза.

В теле желудка мы анализировали следующие показатели: средний показатель pH в теле желудка в вертикальном положении, средний показатель pH в теле желудка в горизонтальном положении, минимальный pH в теле желудка. По данным ряда исследователей эти показатели оптимально дают представление об особенностях секреции в плане их влияния на возможность возникновения ГЭР. В среднем показатели в теле желудка были близки к нижней границе нормы. Однако средний уровень pH в теле желудка в горизонтальном положении находился уже ниже варианта нормы, что позволило сделать вывод - для пациентов с ГЭРБ характерен непрерывный тип секреции с высокой кислотностью в ночное время. Обобщенный показатель De Meester во всех трех группах был, сопоставим по величине и в среднем превысил норму в 2,9 раза. На основании проведенного корреляционного анализа с выявлением тесной корреляционной связи был сделан вывод, что на степень тяжести эзофагита прямо пропорционально влияет длительность общего времени с pH<4 в горизонтальном положении и количество рефлюксов более 5 минут. Мы не выявили ассоциации общего количества рефлюксов, общего времени с pH<4, в том числе время pH<4 в вертикальном положении, продолжительности самого длительного рефлюкса и степени тяжести эзофагита. В среднем показатели pH в теле желудка (в вертикальном и в горизонтальном положении), а так же минимальный pH в теле желудка находились в пределах нижней границы вариантов нормы. С нашей точки зрения эти показатели оптимально дают представление об особенностях секреторной функции желудка и её влияния на возможность возникновения ГЭР. Минимальное значение pH в теле желудка дает представления о возможности выработки соляной кислоты даже при фоновом снижении кислотности.

Нами был проведен анализ взаимосвязи показателей суточной pH-метрии и степени тяжести поражения СО пищевода в целом по когорте включённых в исследование больных ГЭРБ. Анализируя, полученные данные мы выявили определенную связь некоторых показателей pH и степени эзофагита. Отмечается достоверное увеличение общего времени с pH<4 в нижней трети пищевода с нарастанием степени тяжести эзофагита ($r = 0,659$, $p < 0,01$). Продолжительность времени с pH<4 в пищеводе в вертикальном положении был достоверно выше у больных с рефлюкс-эзофагитом по сравнению с контрольной группой, однако не отмечено существенных различий величин данного показателя между группами с различной степенью поражения СО пищевода ($r = -0,221$, $p < 0,01$).

При оценке связи степени тяжести эзофагита и времени с pH<4 в горизонтальном положении, наоборот, выявлена тесная положительная корреляционная связь ($r = 0,833$, $p < 0,01$). Максимальные показатели регистрировались у пациентов с III степенью (этот показатель превышает норму в 8 раз). Количество рефлюксов более 5 минут нарастало по мере усугубления рефлюкс-эзофагита с достоверно наибольшими величинами у больных с III степенью ($r = 0,833$, $p < 0,001$). Корреляционный анализ показал, что общее время с pH<4, длительность pH<4 в пищеводе в горизонтальном положении и количество рефлюксов более 5 минут оказывают влияние на степень тяжести рефлюкс-эзофагита. В то время как зависимость значений показателя времени с pH<4 в вертикальном положении ($r = -0,112$, $p < 0,001$), и степени рефлюкс-эзофагита статистически недостоверна и, соответственно, не играет роли в патогенезе рефлюкс-эзофагита.

Общее число рефлюксов, достоверно превышало контрольные значения у больных при любой степени поражения пищевода, причем у пациентов со II и III степенью тяжести этот показатель был достоверно выше, чем у больных с I степенью рефлюкс-эзофагита. Однако значение коэффициента корреляции ($r = -0,372$, $p < 0,05$) степени тяжести эзофагита и общего числа рефлюксов говорил, что этот показатель pH метрии достоверно не влиял на тяжесть поражения пищевода.

Показатели уровня pH в теле желудка в вертикальном положении при всех трёх степенях поражения пищевода были в пределах нормы и статистически достоверно не отличались. Средний показатель pH в теле желудка в горизонтальном положении у больных с рефлюкс-эзофагитом был достоверно ниже

показателей в контрольной группе и практически одинаков при всех стадиях эзофагита, что не играло существенной роли в развитии более тяжелых форм эзофагита. ($r = -0,283$, $p < 0,05$).

Обобщенный показатель De Meester значительно и достоверно коррелировал с выраженностью поражения СО пищевода (т.е. эндоскопической стадией эзофагита), т.е. был выше в группах, дифференцированных по степени ГЭРБ, нарастая от I к III степени ($r = 0,723$, $p < 0,01$).

Выявлена заметная положительная корреляционная связь возраста пациента, и продолжительности общего времени $pH < 4$ в пищеводе ($r = 0,582$) и времени с $pH < 4$ в пищеводе в горизонтальном положении ($r = 0,677$). Т.е. с увеличением возраста пациента увеличивается продолжительность времени с $pH < 4$ в просвете пищевода.

Время с $pH < 4$ в пищеводе в вертикальном положении ($r = 0,264$), количество рефлюксов > 5 минут ($r = 0,207$), средний показатель pH в теле желудка в горизонтальном положении тела ($r = 0,169$) и обобщенный показатель De Meester ($r = 0,276$) практически не изменялись с увеличением возраста больных ГЭРБ.

Полученные данные соответствовали ряду исследований о влиянии возраста на показатели pH -метрии. Пол пациентов не оказывал влияния на ряд основных pH -метрических параметров.

Выявлена умеренная положительная корреляционная связь длительности заболевания пациента и показателей общего времени $pH < 4$ в пищеводе ($r = 0,372$) и количества рефлюксов > 5 минут ($r = 0,456$), Т.е. данные показатели pH -граммы увеличивались с возрастанием длительности заболевания больных ГЭРБ.

Отсутствует корреляционная связь длительности заболевания пациента и показателей времени с $pH < 4$ в пищеводе в горизонтальном положении и обобщенным показателем De Meester. Т.е. данные показатели pH -граммы практически не изменялись с увеличением длительности заболевания больных ГЭРБ.

У большинства пациентов общее количество рефлюксов не превышало 80. Это было характерно как для I, так и для II и III степеней.

Отсутствует корреляционной связи и между количеством рефлюксов и степенью рефлюкс-эзофагита. Это подтверждает, что количество рефлюксов не определяет степень тяжести эзофагита и ГЭРБ нельзя диагностировать, опираясь только на данный показатель.

При оценке результатов фармакологических проб, латентный период был наиболее коротким при приеме рабепразола (париета), несколько более длительным при приеме эзомепразола (нексиума) и наиболее продолжительным - при приеме омепразола (лосека). Достоверно более быстрое наступление антисекреторного действия, по-видимому, связано со способностью рабепразола быстрее, по сравнению с другими ИПП, конвертироваться в активную форму. Общая продолжительность антисекреторного действия были достоверно выше после приема рабепразола по сравнению с эзомепразолом ($p < 0,05$) и омепразолом ($p < 0,05$).

Количество времени с $pH > 4$ (в процентном отношении от всего периода антисекреторного действия) также различалось у этих трех препаратов с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) и было несколько большим после приема рабепразола (86,1%) и более меньшим после приема эзомепразола и омепразола (81,4% и 79,25 % соответственно).

Таблица 1

Основные показатели антисекреторного действия омепразола, рабепразола и эзомепразола по результатам фармакологических проб.

Показатели	Омепразол (n = 38)	Рабепразол (n = 42)	Эзомепразол (n = 40)
Продолжительность латентного периода (час)	2,5 ± 0,14*	1,7 ± 0,10 *	2,37 ± 0,14 0
Продолжительность действия препарата (час)	16,7 ± 0,42*	19,2 ± 0,410	18,37 ± 0,5#
Продолжительность времени с $pH > 4$	13,2 ± 0,5*	16,5 ± 0,50	14,9 ± 0,47#

% времени pH>4 от всего времени действия препарата	79,25± 4,1*	86,1 ± 5,3	81,4 ± 6,2
pH max	8,31 ± 0,07	8,77 ± 0,04	8,47 ± 0,03
? ?Н	7,8 ± 0,09	7,86 ± 0,04	7,72 ± 0,09
Площадь защелачивания	65,13 ± 1,6*	75,4 ± 1,40	70,93 ± 1,71#
Индекс ощелачивания	88,16 ± 4,49*	115,72 ± 5,240	95,7 ± 5,95#

* - достоверные отличия показателей в группах омепразола и рабепразола

0 - достоверные отличия показателей в группах эзомеразола и рабепразола

- достоверные отличия показателей в группах омепразола и эзомеразола

Величины площади защелачивания и индекса ощелачивания, также были наиболее высокими для рабепразола и наименьшими для омепразола, показатели эзомеразола занимали промежуточное положение.

Такие показатели антисекреторного действия препаратов, как индекс ощелачивания и площадь защелачивания более целесообразно учитывать, на наш взгляд, при детальном изучении фармакологических характеристик препаратов. Как показали результаты нашего и ряда других исследований [2,32,102] для практического же врача при оценке результатов фармакологических проб достаточно рассмотреть только продолжительность времени с pH>4, так как, зная величину этого параметра, уже можно с достаточной точностью предсказать успех лечения тем или иным антисекреторным препаратом. И этот показатель был достоверно выше после приема рабепразола по сравнению с эзомеразолом (p<0,01) и омепразолом (p<0,001).

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что эффект рабепразола выглядит достоверно более мощным по сравнению с таковым омепразола и по ряду наиболее значимых показателей по сравнению с эзомеразолом.

При проведении фармакологических проб выявлено 9 случаев резистентности: 5 пациентов были резистентны к омепразолу, 1 - к рабепразолу, 3 - к эзомеразолу.

В целом все представленные в исследовании ИПП показали высокую быстроту начала действия, длительность антисекреторного эффекта и низкую к ним резистентность, отвечая современным требованиям к антисекреторным препаратам [Ивашкин В.Т. 2005, Адомян Н.В., 2001; Исаков В.А., 2002; Кубышкин В.А., 1998; Dinelli M. Passaretti S. Di Francia I., 1999].

Это подтвердилось полученными нами результатами исследования, данных ИПП, которые выражались в адекватном купировании клинических симптомов, частоте заживления эрозий и язв во всех группах.

Не смотря на то, что в целом результаты оказались сопоставимо успешными во всех группах, тем не менее, прослеживается зависимость между выраженностью антисекреторных эффектов ИПП и регрессией клинической симптоматики и скорости заживления СО пищевода.

Таким образом, на третьи сутки в группе, получавшей омепразол, боли купировались у 25% больных с болевым синдромом, в группе, получавшей рабепразол - у 40,3% больных и в группе, получавшей эзомеразол - у 34,4% больных. На 5-е сутки данные показатели составили 43,8%, 52,4% и 46,9% соответственно. На 7-е сутки - 59,7%, 75% и 68% соответственно. На 14-е сутки - 68,7%, 81,3% и 75% соответственно. На 28-е сутки - 94,7%, 100% и 96,8% соответственно (рис.3).

Согласно полученным результатам рабепразол по сравнению с омепразолом и эзомеразолом оказал более выраженное редуцирующее действие на болевой синдром и изжогу.

Оценивая динамику купирования изжоги мы получили следующие результаты: на 1-е сутки в группе, получавшей омепразол, изжога купировалась у 14,8% больных, в группе, получавшей рабепразол - у 20% больных и в группе, получавшей эзомеразол - у 16,3% больных. На 3-и сутки данные показатели составили 25,9%, 51,3% и 40,9% соответственно. На 5-е сутки - 62,9%, 72,7% и 66,7% соответственно. На 14-е сутки - 77,8%, 89,3% и 80% соответственно. На 28-е сутки - 85,1%, 100% и 90% соответственно (рис.4).

Оценивая динамику наступления эндоскопической ремиссии, во всех трех группах мы получили высокие показатели заживления эрозий и язв пищевода, в тоже время на фоне приёма рабепразола

скорость эпителизации эрозий, выше особенно в ранние сроки до 4-х недель.

Нежелательные побочные эффекты в течение 8-недельного приема препаратов отмечались во всех группах и чаще всего это были диарея (2,6%, 2,5% и 5% случаев) головная боль (5,3%, 2,4%, 2,5%)

Выраженность побочных эффектов была не высока, с некоторым преобладанием в 1 и 3 группах, и не потребовала изменения режима или отмены ИПП во всех группах.

После 6 месяцев наблюдения пациентов с эндоскопически доказанной ремиссией, проводилась контрольная ЭГДС.

Частота ремиссии при поддерживающей терапии ИПП была различной и составила: 76,3% при приеме омепразола, 88,1% при приеме рабепразола и 85 % при приеме эзомепразола.

Это отразило высокий уровень эффективности ИПП в профилактике обострений ГЭРБ. Причины возникновения рецидивов были различны, преобладал отказ от постоянного приема ИПП или изменения режима приема препаратов.

При анализе структуры расходов при стационарном лечении было отмечено, что около трети всех затрат приходилось на не прямые расходы - 6.709,68 рубл. (30%). Из прямых расходов большую часть составили затраты на пребывание в стационаре: 4567,5 рубл.(30,7% от общих), меньшую - на медикаменты - 2704,6 рубл.(18% от общих).

По данным ряда эпидемиологических исследований большое количество больных ГЭРБ, в т.ч. и с эрозивным поражением пищевода получает лечение амбулаторно - до 69% от всех больных с диагностированной ГЭРБ в городе Москве [Гриневич В.Б., 2001; Еращенко П.П., 2001]. Таким образом, представляет большое значение исследование структуры расходов на амбулаторном лечении пациентов. Большую часть затрат составляют не прямые расходы - 6.967, 74 рубл. (70,5%). Из прямых расходов только на медикаменты приходится трети (34,6%) всех средств.

Проведенный анализ "затраты-эффективность" позволил учесть и соотнести, как расходы, так и результаты (эффективность) терапии ИПП. Единицей измерения эффективности была выбрана частота ремиссии за 6 месяцев наблюдения больных ГЭРБ после наступления полной, эндоскопически доказанной, эпителизации эрозий и язв пищевода

Для достижения одного случая ремиссии в течение 6 месяцев было затрачено 16.294 рубля при постоянном приеме 20 мг омепразола., 11.009,1 рубля при постоянном приеме 10 мг рабепразола или 11032,24 рубля при постоянном приеме 20 мг эзомепразола. Наименее дорогостоящим вариантом поддерживающей терапии был вариант с применением омепразола, сопоставимые результаты получены при применении эзомепразола и рабепразола. Следует отметить, что траты на поддерживающую терапию, учитывая самые дорогостоящие, но высокоэффективные ИПП, сопоставимо ниже стоимости стационарного лечения. В то время как процент рецидивов при отсутствии поддерживающей терапии в любом варианте крайне высок.

В ходе исследования было установлено, что при большей эффективности ИПП рабепразол обладал и большей стоимостью, по сравнению с другим ИПП - эзомепразолом. Для ответа на вопрос: "Какие именно дополнительные преимущества будут получены при использовании того или иного ИПП?" производился расчет приращения затрат: $CEAincg$ (рабепразол/эзомепразол) = 225,6

Полученные данные говорят, что для достижения дополнительной единицы конечного результата (в данном случае - ремиссии) при приеме рабепразола необходимо затратить на 225,6 рублей меньше.

Изложенные выше данные позволяют говорить о целом ряде преимуществ ИПП рабепразола в сравнении с эзомепразолом и омепразолом в терапии эрозивно-язвенных форм ГЭРБ.

ВЫВОДЫ

Существенной зависимости клинической картины ГЭРБ от степени эзофагита не выявлено, за исключением достоверно большего числа дисфагии у пациентов с III степенью рефлюкс-эзофагита.

Установлена положительная корреляционная связь следующих показателей рН-метрии от степени тяжести ГЭРБ: общего времени с $pH < 4$ в нижней трети пищевода, общего числа рефлюксов и обобщенного показателя De Meester. Выявлена достоверная корреляционная связь возраста больных ГЭРБ и продолжительности общего времени с $pH < 4$ в нижней трети пищевода и времени с $pH < 4$ в нижней трети пищевода в горизонтальном положении, т.е. чем старше пациент, тем длительнее время с $pH < 4$ в просвете пищевода.

Имеются достоверные различия между показателями антисекреторного действия (продолжительность времени действия, продолжительность времени с $pH > 4$, площадь защелачивания и индекс ощелачивания) - омепразола (Лосек) изученных ИПП рабепразола (Париет) и эзомепразола (Нексиум)

в пользу рабепразола. Однако все представители группы ИПП обладают выраженным антисекреторным эффектом позволяют поддерживать уровень интрагастрального pH > 4 в среднем от 13,2 (омепразол) до 16,5 (рабепразол) часов, что считается достаточным для достижения высокой степени эпителизации эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки пищевода.

Выявлена высокая эффективность ИПП в скорости наступления и поддержания эндоскопической и клинической ремиссии ГЭРБ. Использование в лечении ГЭРБ омепразола (лосека), в дозе 40 мг/сутки, рабепразола (париета) в дозе 20 мг/сутки и эзомепразола (нексиума) в дозе 40 мг/сутки уже к 3 дню лечения приводит к купированию болевого синдрома в 25%, 40,3% и 34,4% соответственно, с более выраженным редуцирующим действием на болевой синдром у рабепразола. Частота эпителизации эрозий высокая с преобладанием лучших показателей на фоне приёма рабепразола, особенно в ранние сроки до 4-х недель. (76,8%, 85,7% и 80,1% соответственно)

Рассчитанная нами «стоимость болезни» для оценки реальных затрат на ведение больных ГЭРБ показала, что стоимость одного случая лечения ГЭРБ в стационарных условиях составляет 15.696, 96 рубля, а 1 случай амбулаторного лечения 3.913,3 рубля.

Экономическая оценка с помощью анализа соотношения «стоимость - эффективность» выявила, что экономически выгодным является постоянный приём ИПП для профилактики обострений эрозивно-язвенных форм ГЭРБ. Наиболее целесообразен постоянный приём рабепразола, т.к. для достижения дополнительной единицы конечного результата (ремиссии) требуется меньше затратить денежных средств, чем при приёме эзомепразола и омепразола соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

В программу комплексного обследования больных ГЭРБ рекомендуется включать суточное/продолжительное мониторирование интрагастрального pH с проведением фармакологических проб для адекватного подбора антисекреторных средств.

При оценке результатов фармакологических проб практическим врачам достаточно учитывать только один параметр - продолжительность времени интрагастрального pH > 4.

При изучении эффективности различных лекарственных препаратов для терапии одной нозологии клинические исследования необходимо дополнять фармако-экономическим анализом.

Рекомендован постоянный приём ИПП при ЭГЭРБ для профилактики рецидивов и уменьшения затрат на ведение больных ГЭРБ

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Е.Б. Грищенко, А.Н. Казюлин. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека, париета и нексиума у больных ГЭРБ с эрозивно-язвенным поражением пищевода. // Материалы научно-практической конференции, посвященные 90-летию центральной клинической больницы «№2 имени Н.И. Семашко ОАО «Российские железные дороги»

И.В.Маев, Е.С. Вьючнова, Е.Б. Грищенко. Современные принципы лечения кислотозависимых заболеваний. // «Клиническая медицина», 2003 г.-№1-С56-62.

Е.Б. Грищенко. Оценка клинической эффективности комбинированной терапии париета и мотилиума и монотерапии в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Сборник тезисов XXIV Юбилейной Итоговой научной конференции молодых учёных, посвященной 80-летию МГМСУ.

А.Н. Казюлин, М.Г. Гаджиева, Е.Б. Грищенко. Сравнительная оценка клинической эффективности различных ингибиторов протонной помпы в лечении эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ. // Материалы VIII Российской гастроэнтерологической недели. М., 2003г.-С.32.

И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, К.А. Пашков, Е.Г. Лебедева, Д.Т. Дичева, Е.Б. Грищенко. Роль профессиональных факторов в развитии ГЭРБ, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. // Сборник научных трудов третьего международного семинара гастроэнтерологов лечебно-профилактических учреждений железнодорожного транспорта ОАО "РЖД". - Москва, 2004. - С. 89-91.

На правах рукописи

ГРИЩЕНКО ЕКАТЕРИНА БОРИСОВНА

УДК (616.33) - 02:616 89

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

14.00.05 - Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва - 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
профессор Маев Игорь Вениаминович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,
профессор Щербаков Петр Леонидович
Доктор медицинских наук,
профессор Бурков Сергей Геннадьевич

Ведущая организация:

ГОУВПО «Московская медицинская академия им. Сеченова» Росздрав

Защита состоится " __21__ " __ноября__ 2006 г. в __13__ часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.01 при МГМСУ по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20/1,

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГМСУ 125206 Москва ул. Вучетича д.10а

Автореферат разослан " __13__ " __октября__ 2006 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВНС - вегетативная нервная система

ГПОД - грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИПП - ингибитор протонной помпы

НПС - нижний пищеводный сфинктер

НЭРБ - неэрозивная рефлюксная болезнь

СО - слизистая оболочка

СРК - синдром раздражённого кишечника

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФД - функциональная диспепсия

ЦНС - центральная нервная система

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ - электрокардиография

ЯБЖ - язвенная болезнь желудка

ЯБДП - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

H.pylori - Helicobacter pylori

СМА - Cost-Minimization Analysis - анализ минимизации затрат

CEA - Cost-Effectiveness Analysis - анализ "затраты-эффективность"

DC - Direct cost - прямые затраты

IC - Indirect cost - не прямые затраты

Табл. - таблица

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/