

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: СОПОСТАВИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОМЕПРАЗОЛА В КОМБИНАЦИИ С ДОМПЕРИДОНОМ В СРАВНЕНИИ С ОМЕПРАЗОЛОМ

К.Ю. Мараховский², С.А. Василевская¹, Г.А. Карасева¹, Д.Н. Уласевич¹, Ю.Х. Мараховский¹

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, омепразол, домперидон, печень

По результатам рандомизированного сопоставительного параллельного с отслеживанием эффектов клинического исследования установлено, что лекарственное средство Оmez-ДСР® по композиции действующих веществ является рациональным для лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, более эффективным по сравнению с омепразолом при 8-недельной терапии. Лекарственное средство Оmez-ДСР® хорошо переносится и является безопасным (частота неблагоприятных реакций легкой степени составляет 6,7 %, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не зарегистрировано).

KEYWORDS

gastroesophageal reflux disease, omeprazole, domperidone, liver

The results obtained from randomization, comparative, parallel, following up of clinical studies show the following: medication with Omez-DSR® can be described as a rational for gastroesophageal reflux disease treatment by the active substances. Omez-DSR® is more effective than omeprazole alone at 8 weeks treatment. Omez-DSR® is well tolerated and safe (the frequency of adverse reactions is mild – 6,7 %). The cardiovascular adverse events not registered.

Патофизиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) мультифакториальна и характеризуется сложными взаимоотношениями расстройств моторики эзофагогастродуоденальной зоны с обязательным агрессивным воздействием рефлюксанта (содержимого в пищеводе, появившегося как результат рефлюкса), ассоциируется со степенью его агрессивности, способностью пищевода к клиренсу (самоочищению), степенью резистентности слизистой пищевода к рефлюксанту, вкладом расстройств нижнего пищеводного сфинктера.

По определению Монреальского консенсуса (2006), ГЭРБ – это состояние, при котором рефлюкс желудочного содержимого обуславливает причиняющие беспокойство симптомы и/или осложнения (рефлюкс-эзофагит, кровотечение, стриктуры, эзофагит Барретта, аденокарциному) [1].

При этом у большинства пациентов именно изжога является тем «причиняющим беспокойство симптомом», который заставляет принимать какие-либо меры самостоятельно или обращаться за медицинской помощью.

ГЭРБ – одно из наиболее частых заболеваний органов пищеварения. Ее распространенность достигает 13–29 % в США, 17 % – в Швеции, 10 % – в Великобритании и Испании [2].

Проявления ГЭРБ оказывают существенное влияние на психологическое самочувствие пациентов и уменьшают психологические показатели качества

жизни. Опубликовано серия работ, в которых показано, что ГЭРБ оказывает существенное негативное воздействие на психологические показатели качества жизни, более негативные, чем артериальная гипертензия и стенокардия. Так, на основании анализа унифицированного индекса психологического благополучия (Psychological General Well Being, PGWB) было показано, что у пациентов с ГЭРБ в сочетании с эзофагитом индекс значительно ниже, чем в общей сравниваемой популяции, и этот индекс у данной группы пациентов ниже по сравнению с группой пациентов со стенокардией. Аналогичные данные опубликованы по влиянию ГЭРБ без эзофагита на показатели качества жизни. Учитывая существенное воздействие проявлений ГЭРБ на психологические показатели качества жизни, можно утверждать, что точный своевременный диагноз и эффективное лечение являются существенным императивным социальным фактором для врачей всех специальностей по овладению и адекватному использованию диагностических приемов данного заболевания.

Тактика медикаментозного лечения ГЭРБ основана на рекомендациях по применению прежде всего ингибиторов протонной помпы (ИПП) как лекарственных средств, которые доказанно превосходят другие варианты медикаментозного лечения [3].

В ряде публикаций показано, что все ИПП имеют сопоставимые показатели по эффективности при ГЭРБ [4–10].

С 2005 г. стали обсуждать рефрактерность ГЭРБ к ИПП. Рефрактерными считаются пациенты с ГЭРБ, у которых лечение неэффективно в течение 4–8 недель. Доля таких пациентов колеблется от 20 до 40 %. В числе причин рефрактерности обсуждаются следующие: неправильная верификация ГЭРБ (имеется функциональная диспепсия и т. п.), неадекватная доза ИПП и/или быстрый метаболизм ИПП, эозинофильный эзофагит и т. д. [11, 12].

Частичный (неполный – partial symptom-response) ответ симптоматики при применении ИПП был оценен у 2645 пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ и у 3151 с эрозивной [13]. Результаты показали, что частичный ответ на ИПП отмечается в 20 % случаев с неэрозивной формой ГЭРБ и 14 % при эрозивной.

Омепразол – классический ингибитор протонного насоса, снижает кислотопродукцию за счет торможения активности H^+/K^+ -АТФазы в париетальных клетках желудка и блокирует тем самым заключительную стадию секреции соляной кислоты. Из всех ИПП наибольшее число публикаций имеется именно по омепразолу. По результатам поиска по базе данных PubMed на 25.12.2012, за 10 лет опубликовано 896 клинических исследований по омепразолу, 209 обзоров, из которых 55 систематизированных и 22 метааналитических. За 5 лет – 524 клинических исследования, 24 систематизированных обзора и 9 метааналитических исследований. Как следует из этих публикаций, сопоставление омепразол 20 мг/плацебо показывает NNT = 4, омепразол 40 мг/плацебо – те же значения [14].

Японские авторы опубликовали в 2012 г. результаты исследования J-FOCUS, в котором проведено сопоставление эффективности лечения симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ омепразолом, фамотидином и мезапидом (прокинетики). Результаты этого рандомизированного контролируемого исследования в 162 центрах показали, что через 4 недели полное исчезновение изжоги отмечено в 28, 10 и 6 % случаев в группах с омепразолом, фамотидином и мезапидом соответственно, частичное улучшение в этих группах отмечено в 68, 46 и 48 %. Более того, авторы по симптомам выделили группу с ГЭРБ и провели анализ эффективности в этой группе: омепразол был эффективен в 78 %, фамотидин – в 22 %, мезапид – в 46 % случаев [15].

Наличие в патогенезе ГЭРБ изменений в координации моторики кардиоэзофагеальной зоны желудка и частое присутствие тошноты при ГЭРБ диктует необходимость включения в схемы ее терапии и препаратов из группы прокинетиков (гастрокинетиков). Среди прокинетиков наиболее часто используется домперидон (ДП).

Опубликованы результаты по эффективности лечения ГЭРБ ДП: 38 исследований с общим числом пациентов 467, средняя эффективность ДП по симптомам – 86 %, плацебо – 55 %, по ликвидации эзофагита 65 % на ДП и 60 % на плацебо.

В 2000 г. было опубликовано масштабное исследование по прокинетикам, в котором было указано, что общее число детей в Канаде и Великобритании, получивших лечение прокинетиками, составило более 50 тыс., при этом была показана большая эффективность ДП (65–85 %) по сравнению с метоклопромином при ГЭРБ [16].

В период 1995–2005 гг. по ДП было опубликовано 1239 клинических исследований, из которых метааналитических – 14. Анализ публикаций показывает наличие противоречивых результатов по оценке эффективности домперидона при ГЭРБ. В публикации 2003 г. как раз и указывается на противоречивость результатов эффективности домперидона [17].

В соответствии с базой данных clinicaltrial.gov имеется 30 зарегистрированных клинических исследований по домперидону на 05.02.2013, из них 3 напрямую касаются ГЭРБ.

Одно из первых, мощных по выборке, клинических исследований по эффективности сочетанного приема ИПП с прокинетиком при ГЭРБ опубликовано в 2008 г. Результаты позволили авторам сделать вывод о большей эффективности при ГЭРБ сочетанного приема ИПП с прокинетиком: эффективность составила 88 % [18].

Фармацевтические компании стали производить лекарственную форму с омепразолом в комбинации с домперидоном. Такое лекарственное средство (ЛС) зарегистрировано в Беларуси. Это Омез-ДСР® (Omez-DSR®).

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения клинического исследования по сопоставительной оценке эффективности омепразола в комбинации с домперидоном (Омез-ДСР®) в сравнении с омепразолом (препарат Омез®).

Материал и методы. В соответствии с утвержденной ГКНТ инициативной НИР кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО «Разработка вариантов рациональной фармакотерапии основных социально и демографически значимых заболеваний органов пищеварения» (госрегистрация № 20130896 от 11.06.2013), этап 1 «Провести клиническое исследование по сопоставительной оценке эффективности омепразола и омепразола в сочетании с прокинетиком при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)», было проведено клиническое исследование лекарственного средства Омез-ДСР® в сравнении с лекарственным средством Омез® «Исследование рационального применения омепразола в комбинации с домперидоном при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни легкой и средней степени тяжести».

Исследование проведено по программе (протоколу), утвержденной администрацией БелМАПО и одобренной комитетом по этике БелМАПО (протокол № 2 от 17.10.2013).

Цель исследования – определить эффективность и переносимость омепразола в сочетании с домперидоном при лечении ГЭРБ для последующей рациональной фармакотерапии ГЭРБ.

Дизайн исследования. Первичные и вторичные конечные точки. Первичная конечная точка: уменьшение частоты и выраженности изжоги через 8 недель терапии при лечении лекарственным средством Омез-ДСР® в сравнении с лекарственным средством Омез®.

Вторичные конечные точки:

уменьшение выраженности изжоги, оцененной по визуально-аналоговой шкале, через 8 недель лечения;

частота эпизодов изжоги через 4 и 8 недель лечения;

доля пациентов с полным купированием изжоги на 4-й и 8-й неделе лечения;

число дней без изжоги через 4 недели лечения;

доля пациентов с разрешением эзофагита через 8 недель лечения среди лиц, имевших эзофагит на момент включения в исследование.

Конечные точки безопасности:

частота побочных явлений в группе пациентов, получивших после рандомизации как минимум одну дозу лекарственного средства;

частота серьезных побочных явлений;

частота тяжелых побочных явлений;

частота побочных явлений, определенно связанных с приемом испытываемого лекарственного средства.

Стадии исследования:

1. Скрининг – предварительный отбор пациентов в соответствии с клиническими критериями; подписание информированного согласия; назначение и проведение скрининговых процедур; принятие решения о включении/невключении пациента в исследование по результатам скрининговых процедур в соответствии с критериями включения/невключения.

2. Рандомизация – распределение пациентов, включенных в исследование, по двум группам: группа 1 – лечение исследуемым ЛС Омез-ДСР®, группа 2 – лечение ЛС сравнения Омез® случайным образом.

3. Лечение – пациенты согласно рандомизационному номеру получают либо ЛС Омез-ДСР®, либо Омез® в назначенном режиме. Лечение проводилось амбулаторно. С установленной периодичностью пациенты посещали исследовательскую базу.

4. После окончания лечения пациенты возвращались к своему обычному режиму жизни, однако за ними продолжается наблюдение в целях оценки

эффективности проведенной терапии и регистрации побочных явлений.

По дизайну исследование является рандомизированным, открытым, сопоставительным, параллельным, с отслеживанием эффектов. Схема исследования представлена на рисунке.

Выбор и исключение испытуемых

Выбор испытуемых проводился исключительно на добровольной основе.

Критерии включения испытуемых:

1) желание участвовать в исследовании и способность подписать информированное согласие;

2) возраст старше 18 лет;

3) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, проявляющаяся изжогой с частотой не менее 2 раз в неделю, предшествующая 0-му визиту;

4) использование на период исследования надежных методов контрацепции для женщин фертильного возраста;

5) наличие результатов ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), проведенного в последние 6 месяцев перед включением в исследование.

Критерии невключения:

1) отказ от проведения эндоскопического исследования;

2) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с тяжелым эзофагитом (степень С или D по Лос-Анджелеской классификации);

3) пищевод Барретта;

4) беременность или лактация;

5) прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), аспирин, бисфосфонатов, нитратов, антагонистов кальция, ингибиторов протонного насоса или H₂-блокаторов, прокинетики, клопидогреля;

6) участие в ином клиническом испытании;

7) анамнез аллергической реакции или непереносимости компонентов лекарственных средств;

8) стриктура пищевода;

9) гастрэктомия или резекция желудка;

10) злокачественные новообразования любой локализации в настоящее время;

11) злоупотребление алкоголем;

12) тяжелая сердечно-сосудистая или дыхательная недостаточность;

13) печеночная недостаточность;

14) почечная недостаточность.

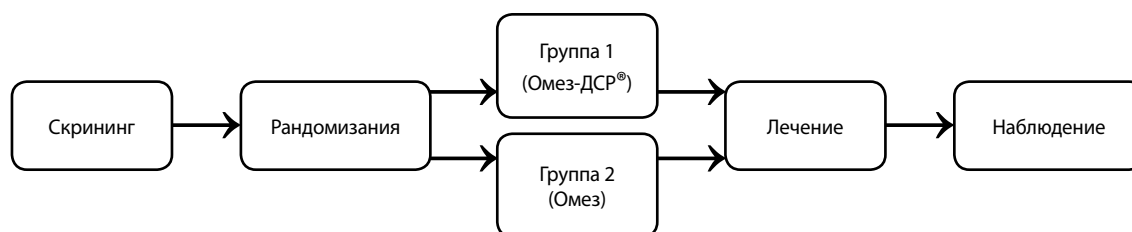


Рисунок. Схема исследования

Критерии исключения:

- 1) мнение исследователя о необходимости исключения пациента в интересах самого пациента;
- 2) ошибочное включение в испытание;
- 3) решение исследователя исключить пациента вследствие серьезного отклонения от программы испытания;
- 4) серьезные побочные эффекты (СПЯ), в том числе смерть (с указанием даты смерти);
- 5) побочные явления (ПЯ), требующие наблюдения и медикаментозного лечения;
- 6) острые заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, требуют исключения пациента из испытания;
- 7) прием во время испытания НПВС, аспирина, бисфосфонатов, нитратов, антагонистов кальция, ингибиторов протонного насоса или H₂-блокаторов, прокинетиков, антацидов (кроме исследуемого ЛС или ЛС сравнения) или необходимость назначения такого лечения;
- 8) положительный тест на беременность (для женщин);
- 9) неявка пациента на визит;
- 10) отказ пациента от продолжения участия в исследовании;
- 11) непереносимость исследуемого ЛС или ЛС сравнения;
- 12) острое состояние, при котором имеется потребность в хирургическом вмешательстве

Комментарий к эндоскопическому обследованию. Осмотр пищевода осуществлялся видеогастроскопом высокого разрешения диаметром 9 мм с поддержкой формата видеосигнала HD и возможностью освещения слизистой узковоловым светом. Каждое исследование сопровождается видеозаписью в формате avi. Градационная характеристика рефлюкс-эзофагита проводилась в соответствии с классификацией эзофагита [19]:

степень А: одна или несколько зон изменений слизистой (в том числе гиперемии), располагающихся изолированно по складкам, не носящих сливного характера, каждая не длиннее 5 мм;

степень В: как минимум одна зона изменений (повреждений) слизистой более чем 5 мм в длину, располагающихся изолированно по складкам, без признаков слияния;

степень С: одна или несколько зон повреждений слизистой (в том числе гиперемии) более 5 мм в длину, повреждения распространяются между складками, занимая менее 75 % окружности;

степень D: повреждения слизистой оболочки занимают более 75 % окружности пищевода.

Осложнения: язва, кровотечение, перфорация, стриктура, пищевод Барретта, аденокарцинома.

Наличие осложнений является критерием исключения пациента из исследования.

Проводилась оценка распространения цилиндрической метаплазии слизистой пищевода в соответствии с пражскими критериями: измеряется расстояние от места гастроэзофагеального перехода до нижней границы плоского и цилиндрического эпителия (С) и расстояние до верхней границы плоского и цилиндрического эпителия (М) [20].

При этом С > 2 см – критерий исключения пациента из исследования, как и подозрение на эзофагит, не связанный с ГЭРБ (например, эозинофильный эзофагит).

Проводилась оценка микроархитектоники слизистой абдоминального отдела пищевода (зоны, располагающейся под границей перехода плоского эпителия в цилиндрический) в соответствии с критериями классификации Toyoda (2004) [21]:

- тип 1 – нормальный паттерн;
- тип 2 – щелевидно-ретикулярный;
- тип 3 – извилисто-ворсинчатый паттерн.

При этом визуальное определение характера паттерна как тип 3 является критерием исключения пациента из исследования.

Осуществлялась оценка наличия и степени недостаточности нижнего пищеводного сфинктера в соответствии с приведенной ниже классификацией (проводится на инверсии из просвета желудка) [22]:

степень 1 – четко видимая циркулярная складка ткани, расположенная по большой кривизне, плотно облегающая эндоскоп;

степень 2 – складка присутствует, но возникают периоды быстрого открытия и закрытия отверстия НПС;

степень 3 – складка отсутствует, а эндоскоп не облегается слизистой;

степень 4 – складка отсутствует, просвет пищевода зияет, плоский эпителий четко визуализируется выше.

Лечение испытуемых представлено в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика лечения испытуемых каждой группы						
Группа	Название ЛС	Разовая доза	Схема введения	Путь введения	Длительность лечения	Длительность наблюдения
Группа 1 Омез-ДСР®	Омез-ДСР®	2 капсулы	1 раз/сут: утром, за 30 мин до завтрака	Внутрь	56 дней ± 3 дня	56 дней ± 3 дня
Группа 2 Омез®	Омез®	2 капсулы	1 раз/сут: утром, за 30 мин до завтрака	Внутрь	56 дней ± 3 дня	56 дней ± 3 дня

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с учетом рекомендаций, указанных в прил. 13 (табл. 2) приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 237 от 14.03.2011 «О внесении изменений и дополнений в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 610 от 23.06.2009».

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0, версия 6.1, серия 1203d, WinPepi (2004), программы NCSS 2004 R. с использованием методов описательной статистики, дисперсионного анализа на персональном компьютере.

Все данные клинического исследования проверяли на соответствие распределению Гаусса. Для этого применяли количественный тест Шапиро-Уилка), строили квантильные графики, сопоставляли гистограмму распределения изучаемого показателя с теоретической кривой нормального распределения при оцененных значениях среднего и стандартного отклонения. При значении теста, существенно превышающем принятый за критический уровень значимости $p = 0,05$, а также при отсутствии существенных отклонений от прямой на квантильных графиках считали, что нет оснований отвергать предположение о соответствии изучаемого параметра распределению Гаусса. При значениях теста, близких к критическому, решение о соответствии распределения нормальному принимали на основании вида квантильных графиков. Дополнительно нормальность распределения оценивалась по семи критериям: Shapiro-Wilk W , Anderson-Darling, Martinez-Iglewicz, Kolmogorov-Smirnov, D'Agostino Skewness, D'Agostino Kurtosis, D'Agostino Omnibus. Окончательное решение о нормальности распределения принималось с учетом всех критериев, но при разных вариантах значений преимущество отдавалось двум критериям – Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

При значительных отклонениях от распределения Гаусса делалась попытка нормализовать данные, применяя различные обратимые преобразования: логарифмирование, двойное логарифмирование, вычисление обратных значений. Распределение полученных значений изучалось и на основании этого принималось решение об использовании в дальнейшем параметрических или непараметрических методов анализа. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра (или его преобразования) распределению Гаусса данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. В противном случае данные представлялись в виде медианы и квартилей.

Для описательной статистики учитывались: N наблюдений, среднее, доверительный интервал (ДИ $-95,0\% \dots +95,0\%$), геометрическая средняя, медиана, сумма, квартили (нижняя и верхняя), процентиля, дисперсия, стандартное отклонение, стандартная ошибка.

При сравнении в одной группе результатов до и после приема лекарственного средства использовались критерии: Вилкоксона (критерий знаков), Мак-Нимана и др.

Данные о распределении качественных параметров (градация в оценке), а также сгруппированных количественных данных (возрастная группа) представлялись в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра (если количество наблюдений было достаточно большим) и/или в виде абсолютного количества наблюдений.

Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2 , применяли 2-сторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде k таблиц сопряженности 2×2 , применяли тест Кохрейна-Мантеля-Ханцеля.

При сравнении частотных распределений в группах использовали критерий χ^2 с поправкой на непрерывность.

При сравнении количественных показателей, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение, применяли дисперсионный анализ. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, в группах использовался 2-сторонний тест Уилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывалось наличие или отсутствие повторяющихся значений.

При решении вопроса о принятии нулевой гипотезы в качестве критического уровня значимости (2-сторонних тестов) использовалось значение p тренда = $0,05$ (2,5 %).

При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. При $p > 0,05$ предполагалось, что нет достаточных статистических оснований для отклонения нулевой гипотезы о равенстве анализируемых значений между группами.

Результаты. *Характеристика рандомизированной группы.* В соответствии с программой (протоколом) исследования для данного клинического испытания набрано 60 добровольцев (волонтеров). Для набора данного числа лиц потребовался скрининг 181 пациента.

Суммарные данные результатов скрининга и причины невключения в исследование представлены в табл. 2.

Общая характеристика группы скрининга представлена ниже.

Доля лиц мужского пола – 49,2 % (ДИ 95 % (Exact 95 % CI (Fisher's) = 41,7–56,7), доля лиц с эзофагитом А – 41,4 % (ДИ 95 % Exact 95 % CI (Fisher's) = 34,2–49,0), доля лиц с эзофагитом В – 35,4 % (ДИ 95 % Exact 95 % CI (Fisher's) = 28,4–42,8), доля лиц с эзофагитом С – 12,7 % (ДИ 95 % Exact 95 % CI (Fisher's) = 8,2–18,5), доля лиц без эзофагита – 10,5 % (ДИ 95 % Exact 95 % CI (Fisher's) = 6,4–15,9), доля лиц с грыжами пищевода

Таблица 2

Причины невключения в исследование	
Причина	Количество
Эзофагит С и D по Л-А	23
ГПОД	33
Язвы и пр.	10
Подозрение на особые формы эзофагитов, включая эозинофильный	20
Пищевод Барретта	8
Другие заболевания	10
Прием лекарств	10
Не явились на визит рандомизации	7
Всего	121

отверстия диафрагмы (ГП) – 18,2 % (ДИ 95 % Exact 95 % CI (Fisher's) = 12,9–24,6), доля лиц с эзофагитом Барретта – 4,4 % (ДИ 95 % Exact 95 % CI (Fisher's) = 1,9–8,5).

Всего было рандомизировано 60 пациентов с ГЭРБ.

Результаты статистического анализа возраста и индекса массы тела (ИМТ) у мужчин и женщин в общей группе представлены в табл. 3.

Общая характеристика рандомизированной группы по медианной статистике: Me (25–75 квартили) выглядит следующим образом: возраст пациентов – 46,5 (36,0–57,5), ИМТ – 27,0 (23,8–30,0), длительность заболевания (годы) – 2,0 (1,0–3,0), диагностическая шкала ГЭРБ – 8,0 (7,0–9,0).

Характеристика групп Омез-ДСР® и Омез®. В группе Омез-ДСР® доля мужчин составила 36,7 % (ДИ 95 %, Exact 95 % CI (Fisher's) = 19,9–56,1), в группе Омез – 53,3 % (ДИ 95 %, Exact 95 % CI (Fisher's) = 34,3–71,7), разность не достоверна. Группа Омез-ДСР® имела достоверно более высокие значения ИМТ (28,2 против 25,9) и большие значения возраста (47,1 против 45,7), однако разность не достоверна.

Сопоставление по анамнестическим данным показало отсутствие статистической разности в частоте возникновения рефлюксных симптомов, выраженности таких симптомов, факторов их провокации. Достоверные отличия обнаружены по прогрессированию

изжоги: в группе Омез-ДСР® большая часть пациентов отметила наличие прогрессирования изжоги – 73,3 % против 46,7 % в группе Омез®.

Отмечается гомогенность групп по основным данным анамнеза болезни (ГЭРБ), однако имеется гетерогенность по прогрессированию изжоги, при этом группа Омез-ДСР® по данному показателю имеет динамику изжоги (прогрессирование) хуже по сравнению с группой Омез®.

Сопоставительная характеристика по частотным таблицам и таблицам 2хк основных жалоб пациентов с ГЭРБ в двух группах показала отсутствие достоверных отличий по изжоге, кислой регургитации (ощущение заброса желудочного содержимого в рот или глотку), боли в груди, дисфагии, тошноте, рвоте, одинофагии, ситофобии, боли в эпигастральной области, снижению массы тела, хроническому кашлю, одышке, нарушению сна, связанных с вышеперечисленными жалобами.

Таким образом, по основным жалобам группы Омез-ДСР® и Омез® гомогенны (похожи).

Полученные результаты статистического анализа гомогенности (похожести) выделенных групп по клиническим характеристикам указывают на их гомогенность и возможность последующего сопоставления без существенных ошибок системного плана.

Статистический анализ гомогенности групп по эндоскопическим данным представлен ниже.

Гомогенность групп по частоте эзофагита: в группе Омез-ДСР® – 83,3 %, группе Омез® – 76,7 %, при хи-квадрат (ст. св. = 1) = 0,42 ($p_{\text{тренд}} = 0,52$), поправка Йетса = 0,10 ($p_{\text{тренд}} = 0,75$). Гомогенность групп по степени тяжести эзофагита: хи-квадрат (ст. св. = 1) = 0,64 ($p_{\text{тренд}} = 0,42$), поправка Йетса = 0,22 ($p_{\text{тренд}} = 0,63$).

Полученные результаты указывают на то, что группы гомогенны по категориальным переменным частоты эзофагита и степени тяжести эзофагитов.

Оценка эффективности лечения. Уменьшение выраженности изжоги одинаково часто отмечено в обеих группах и у всех (в 100 %) пациентов.

В группе Омез-ДСР® достоверно чаще отмечается полное купирование рефлюксных симптомов через 8 недель лечения: 83,3 % (ДИ 95 % = Exact 95 % CI (Fisher's) = 65,3–94,4) против 43,3 % (ДИ 95 % = Exact 95 % CI (Fisher's) = 25,5–62,6). Отношение шансов (OR)

Таблица 3

Значения возраста и ИМТ у мужчин и женщин						
Пол	Возраст, среднее	Возраст, N	Возраст, ст. откл.	ИМТ, среднее	ИМТ, N	ИМТ, ст. откл.
0	50,33	33	10,99	27,08	33	4,52
1	41,33	27	11,16	26,95	27	4,52
Всего	46,28	60	11,87	27,02	60	4,48

Примечание. 0 – женщины, 1 – мужчины.

купирования симптомов – 6,54 (ДИ 95 % = 2,06–21,73), т. е. прогностически в 6 раз выше при лечении омепразолом в комбинации с домперидоном. NNT за период 8 недель лечения для препарата Омез-ДСР® = 2,5 (95 % ДИ = 1,7–7,5), т. е. в 2,5 раза лучше по сравнению с препаратом Омез®.

Лечение омепразолом в комбинации с домперидоном (Омез-ДСР®) на протяжении 8 недель сопровождается достоверно более длительным количеством дней без изжоги: 23 дня (ДИ 95 % = 22–24) против 12 дней (ДИ 95 % = 10–14) на омепразоле.

Эффективность по эндоскопическим результатам наличия эзофагита после лечения оказалась следующей. Доля пациентов с эзофагитом в группе Омез-ДСР® меньше по сравнению с долей эзофагитов в группе Омез®. Эффективность лечения омепразолом с домперидоном (Омез-ДСР®) выше по сравнению с омепразолом: без эзофагита – 92,0 % (ДИ 95 % = Exact 95 % CI (Fisher's) = 74,0–99,0) от всех пациентов с эзофагитом на старте для группы Омез-ДСР® против без эзофагита 65,2 % (ДИ 95 % = Exact 95 % CI (Fisher's) = 42,7–83,6) от всех пациентов с эзофагитом на старте для группы Омез®. Отношение шансов – 6,13 (ДИ 95 % = 0,99–64,57). Значение NNT = 3,7 (ДИ 95 % = 2,0–194).

Используя известную градацию критериев оценки NNT (1,0 – идеальный препарат; >1,0 ≤ 2,5 – очень хороший (по эффективности) препарат; > 2,5 ≤ 10 – хороший (по эффективности) препарат), Омез-ДСР® можно оценить следующим образом: по полному купированию симптомов рефлюкса (NNT = 2,5) как очень хороший препарат, по ликвидации эзофагита как хороший препарат (NNT = 3,7).

Переносимость и безопасность. Всего было зарегистрировано 5 случаев неблагоприятных явлений (НЯ) у 60 пациентов, прошедших курс лечения. Все относятся к НЯ легкой степени: галакторея – 1 случай, ощущение набухания грудных желез – 1, головная боль – 3. Все НЯ не нуждались в дополнительном лечении или его прекращении и купировались самостоятельно. Частота НЯ – 8,3 % (ДИ 95 % = 2,8–18,0). В группе 1 было зарегистрировано 2 случая НЯ, что составляет 6,7 % (ДИ 95 % = 0,8–22,1), в группе 2 – 3, т. е. 10 % (ДИ 95 % = 2,1–26,5).

Особое внимание было уделено частоте сердечных сокращений (ЧСС), простому и доступному варианту контроля возможного развития аритмий. До лечения в 97 % случаев ЧСС находилась в пределах 65–80, после лечения препаратом Омез-ДСР® в этих пределах – 100 % случаев. Случаев сердечных аритмий зарегистрировано не было. Систолическое артериальное давление (САД): на нижний размах значений САД 110–115 ммHg до лечения приходилось 10 %, после завершения терапии препаратом Омез-ДСР® – 7 %, на значения 140 ммHg и более до начала лечения приходилось 20 %, после – 10 %. Диастолическое артериальное давление (ДАД): на нижний размах значений 60–65 ммHg приходилось 3 % до начала терапии и 3 % после ее окончания препаратом Омез-ДСР®,

на значения ДАД 90 ммHg и более приходилось 13 % до лечения и 10 % после.

Полученные результаты указывают, что лечение препаратом Омез-ДСР® на протяжении 8 недель не оказывало воздействия на частоту сердечных сокращений и артериальное давление, сердечных аритмий зарегистрировано не было.

В группе Омез-ДСР® хорошая и очень хорошая переносимость лечения составила 25 и 5 случаев (всего 30, или 100 %), в группе Омез® – 19 и 10 случаев (всего 29, или 96,7 %), достоверного отличия нет. Все добровольцы завершили исследование, исключений из исследования не было.

Обсуждение полученных результатов. В данном исследовании установлено, что в группе пациентов с ГЭРБ лечение препаратом Омез-ДСР® достоверно чаще приводило к полному купированию рефлюксных симптомов через 8 недель лечения: 83,3 % (ДИ 95 % = 65,3–94,4) против 43,3 % (ДИ 95 % = 25,5–62,6) при лечении препаратом Омез®. Отношение шансов купирования симптомов составляет 6,54 (ДИ 95 % = 2,06–21,73). Полученные результаты соответствуют опубликованным. Результаты по эффективности лечения ГЭРБ домперидоном опубликованы в 38 исследованиях с общим числом пациентов 467, средняя эффективность домперидона по симптомам составила 86 %, плацебо – 55 %, по ликвидации эзофагита – 65 % на домперидоне и 60 % на плацебо.

Клиническая значимость лекарственного средства Омез-ДСР® заключается в повышении эффективности лечения двух форм заболеваний – ГЭРБ и диспепсии, являющихся заболеваниями с высоким уровнем популяционной распространенности (общей заболеваемости), превышающей 10 %, по эпидемиологическим данным, т. е. при демографически значимых для республики заболеваниях.

Дополнительно клиническая значимость заключается в возможности лечения форм ГЭРБ, резистентных к ингибиторам протонной помпы. Доля таких форм составляет от 20 до 40 %.

В данном исследовании не зарегистрировано неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций при лечении омепразолом в комбинации с домперидоном в суточной дозе домперидона 30 мг на протяжении 8 недель.

Домперидон в качестве противорвотного средства используется с середины XX в. В ряде стран он отнесен к группе безрецептурных лекарственных средств. В США с 2010 г. домперидон не зарегистрирован в качестве лекарственного средства. Федеральное агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) в ряде своих публикаций отмечало негативное отношение к домперидону. Важно при этом обратить внимание, что метоклопрамид в США к 2012 г. вошел в список 100 основных лекарственных средств без доказательств преимущества как по эффективности, так и по безопасности по сравнению с домперидоном. Такое

сопоставление вызывает сомнения в объективности оценки самого домперидона.

Накопление данных по безопасности домперидона к 2013 г. позволяет многим авторам публикаций по домперидону оценивать его безопасность следующим образом: «Домперидон – противорвотный препарат с относительно небольшим количеством побочных эффектов» («Domperidone is an antiemetic drug with relatively few side-effects») [23]. Van Roeden S.E. et al. из Нидерландов провели систематический поиск литературы по расследованию опасений в отношении повышенного риска внезапной сердечной смерти от домперидона. Авторы обнаружили три публикации из четырех исследований случай-контроль (низкий уровень доказательности), в которых выявлено статистически значимое повышение вероятности внезапной сердечной смерти при использовании домперидона. Зависимость доза-реакция была описана только в одном исследовании. Авторы указывают, что имеет место влияние нескольких вмешивающихся дополнительных факторов в сочетании с домперидоном на развитие внезапной сердечной смерти. Авторы пришли к выводу, что существует взаимосвязь между употреблением домперидона в дозах только более 30 мг в сутки и внезапной сердечной смертью. Одним из основных заключений, к которым пришли авторы, является следующее: «При дозе 30 мг в сутки домперидон может назначаться безопасно» («At a dose of 30 mg per day, domperidone can be prescribed safely») [23].

В 2013 г. было проведено специальное клиническое исследование по оценке безопасности домперидона с акцентом на индукции нарушений сердечной проводимости [24]. Результаты исследования позволили прийти к заключению: клинически значимого увеличения QTCP не наблюдалось при разовой дозе 10 мг домперидона, как и при дозе в 10 мг четыре раза в день, включая максимальные дозы по 20 мг четыре раза в сутки.

Тем не менее 1 марта 2013 г. после обращения Федерального агентства по лекарственным средствам и медицинской продукции Бельгии в Европейский комитет по оценке фармакологического риска (PRAC) началось рассмотрение безопасности домперидона по отношению к риску внезапной сердечной смерти. Рекомендации PRAC были отправлены в координационную группу по взаимному признанию и децентрализованным процедурам в отношении человека (CMDh), которая приняла окончательное решение. CMDh, орган, представляющий государства – члены Европейского Союза (ЕС), несет ответственность за обеспечение согласованных стандартов безопасности для лекарственных средств, разрешенных с помощью национальных процедур в странах ЕС. Так как рекомендации CMDh были приняты большинством голосов, позиция CMDh будет доведена до Европейской комиссии, которая будет рассматривать обязательность предложений CMDh на всей территории ЕС (данные на апрель 2014 г.).

Суть основных рекомендаций CMDh заключается в следующем: домперидон-содержащие препараты должны оставаться доступными и могут продолжать использоваться в ЕС для воздействия на симптомы тошноты и рвоты, но рекомендуемая доза должна быть снижена до 10 мг три раза в день перорально (суточная = 30 мг) для взрослых и подростков с массой тела 35 кг и более.

Суточная доза домперидона в лекарственном средстве Омез-ДСР составляет 30 мг. По данным биэквивалентных исследований, эта доза при медленном освобождении соответствует дозе 10 мг.

В Канаде (провинция Saskatchewan) было проведено ретроспективное популяционное исследование по оценке риска серьезных неблагоприятных явлений (СНЯ) в виде желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти на популяции выбора: 1608 таких реакций и 6428 контрольных случаев [25]. Авторы представили данные, которые показывают минимальную степень риска СНЯ домперидона по отношению к лечению без домперидона со стремлением этого риска к нулевому значению при использовании многофакторной логистической модели (объективной и доказательной модели риска), что доказывает в большей степени влияние неизвестных факторов, а не домперидона на риск внезапной сердечной смерти и желудочковые аритмии.

На основании данных [26] можно представить шансы рисков серьезных неблагоприятных сердечных событий у некоторых лекарств по отношению к домперидону (Domperidone – OR = 1,6 (95 % CI = 1,4–1,8), Metoclopramide – 2,6 (2,2–3,1) Phenoxyethylpenicillin – 2,6 (2,3–2,9), Ceftriaxone – 5,2 (2,1–13,1), Erythromycin 2,6 (1,9–3,40). Результаты показывают, что риск серьезных сердечных реакций у метоклопрамида, феноксиметилпенициллина и эритромицина в 1,6 раза выше по сравнению с домперидоном, а цефтриаксона – в 3 раза выше.

В сборнике тезисов Американской гастроэнтерологической недели за 2014 г. представлены тезисы исследования профиля безопасности домперидона в отношении сердечно-сосудистых неблагоприятных реакций [27]. Авторы представили следующее заключение: «Our data from a large clinical experience of treating patients by one physician indicate that DOM, a non-FDA approved prokinetic/antiemetic agent, has a low risk of cardiovascular adverse events while exhibiting good clinical efficacy» [27], т.е. они указывают на низкий риск домперидона в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций в сочетании с хорошей клинической эффективностью.

Таким образом, на основании всего вышеизложенного при использовании препарата Омез-ДСР® степень риска может быть определена как минимальная и не превышает степень риска при проведении лечения по утвержденным МЗ РБ протоколам для ГЭРБ и диспепсии, в частности при использовании метоклопрамида. Отрицательные последствия лечения

препаратом Омез-ДСР® не превышают опасность самих заболеваний.

Заключение. Проведено пострегистрационное проспективное рандомизированное исследование с отслеживанием рационального применения омепразола в комбинации с домперидоном при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни легкой и средней степени тяжести. Исследование зарегистрировано в международной базе данных клинических исследований (clinicaltrials.gov) – NCT02140073.

Для обеспечения рандомизации проведен скрининг 181 случая с проявлениями ГЭРБ. Рандомизация произведена в две группы по 30 случаев в каждой: группа, получавшая лечение препаратом Омез-ДСР® (комбинация омепразола с домперидоном) (исследуемый препарат), и группа, получавшая лечение препаратом Омез® (только омепразол) (препарат сравнения).

Сопоставительный анализ гомогенности двух групп показал высокую степень гомогенности по многочисленным клиническим и эндоскопическим показателям.

В обеих группах ощущение тошноты 2–3 дня в неделю и более отмечено в 56,6 и 76,7 % случаев, т. е. часто, что является, с одной стороны, типичным симптомом ГЭРБ, с другой – отмечается часто.

В группе Омез-ДСР® достоверно чаще наблюдалось полное купирование рефлюксных симптомов через 8 недель лечения: 83,3 % (ДИ 95 % = 65,3–94,4) против 43,3 % (ДИ 95 % = 25,5–62,6). Отношение шансов купирования симптомов – 6,54 (ДИ 95 % = 2,06–21,73), т. е. прогностически в 6 раз выше при лечении омепразолом в комбинации с домперидоном. NNT за 8 недель лечения для препарата Омез-ДСР® = 2,5 (ДИ 95 % = 1,7–7,5). Лечение омепразолом в комбинации с дом-

перидоном на протяжении 8 недель сопровождалось достоверно более длительным промежутком времени дней без изжоги: 23 дня (ДИ 95 % = 22–24) против 12 дней (ДИ 95 % = 10–14) на омепразоле.

Доля пациентов с эзофагитом в группе Омез-ДСР® меньше по сравнению с долей эзофагитов в группе Омез®. Эффективность лечения омепразолом с домперидоном выше по сравнению с омепразолом: без эзофагита 92,0 % (ДИ 95 % = 74,0–99,0) от всех пациентов с эзофагитом на старте для группы Омез-ДСР® против без эзофагита 65,2 % (ДИ 95 % = 42,7–83,6) от всех пациентов с эзофагитом на старте для группы Омез®. Отношение шансов – 6,13 (ДИ 95 % = 0,99–64,57). Значение NNT = 3,7 (ДИ 95 % = 2,0–194).

Неблагоприятные реакции в группе Омез-ДСР® – 6,7 % (ДИ 95 % = 0,8–22,1), группе Омез® – 10 % (ДИ 95 % = 2,1–26,5). Тахикардии, брадикардии или аритмии не зафиксировано.

Полученные результаты показывают следующее: лекарственное средство Омез-ДСР® является рациональным для лечения ГЭРБ по составу действующих веществ, что предопределяется наличием у пациентов с ГЭРБ частого ощущения тошноты (более 80 % лиц), при этом тошнота 2–3 дня в неделю и более отмечена более чем в 60 % случаев;

лекарственное средство Омез-ДСР® более эффективно по сравнению с омепразолом при 8-недельной длительности лечения: NNT по полному купированию симптомов рефлюкса 2,5, ликвидации эзофагита – 3,7;

лекарственное средство Омез-ДСР® хорошо переносится (очень хорошая и хорошая переносимость в 100 %) и является безопасным (частота неблагоприятных реакций легкой степени составляет 6,7 %, ДИ 95 % = 0,8–22,1).

ЛИТЕРАТУРА

1. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1900–1920.
2. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent [et al.] // *Gut.* 2005; 54: 710–717.
3. Bytzer P. Goals of therapy and guidelines for year treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients // *Am J. Gastroenterology.* 2003; 98: 31–39.
4. Edwards S.J., Lind T., Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 1729–1736.
5. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis / D.O. Castell [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 2002: 575–583.
6. Lansoprazole and omeprazole in the prevention of relapse of reflux oesophagitis: a long-term comparative study / L. Carling [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12: 985–990.
7. Dupas J.L., Houcke P., Samoyeau R. Pantoprazole versus lansoprazole in French patients with reflux esophagitis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2001; 25: 245–250.
8. Howden C.W., Bollard E.D., Robieson W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30 mg and esomeprazole 40 mg in the treatment of erosive oesophagitis // *Clin. Drug Invest.* 2002; 22: 99–109.
9. Sharma V.K., Leontiadis G.I., Howden C.W. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 227–231.
10. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial. The European Rabeprazole Study Group / B. Thjodleifsson [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* 2000; 45: 845–853.
11. Moraes-Filho J.P. Refractory gastroesophageal reflux disease // *Arq. Gastroenterol.* 2012 Dec. 4; 9 (4): 296–301.

12. Richter J.E. How to manage refractory GERD // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2007 Dec.; 4 (12): 658–664.
13. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease or reflux oesophagitis – a post hoc analysis of 5796 patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012 Oct.; 36 (7): 635–643.
14. Meineche-Schmidt V. Empiric treatment with high and standard dose of omeprazole in general practice: 2-week randomized placebo-controlled trial and 12-month follow-up of healthcare consumption // *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 1050–1058.
15. Efficacy of omeprazole, famotidine, mosapride and teprenone in patients with upper gastrointestinal symptoms: an omeprazole-controlled randomized study (J-FOCUS) / K. Sakurai [et al.] // *BMC Gastroenterol.* 2012 May; 1: 12–42.
16. Vandenplas Y. Safety of prokinetics // *Endoscopy.* 2000; 32 (Suppl.1): E16.
17. Marton P.N. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy // *Clev. Clin. J. Med.* 2003; 70 (Suppl. 5): S51.
18. Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease predicts the need for addition of prokinetics to proton pump inhibitor therapy / M. Miyamoto [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 23: 746–751.
19. Endoscopic assessment of oesophagitis-clinical and functional and functional correlates and further validation of the Los Angeles Classification / L. Lundell [et al.] // *Gut.* 1999; 45: 172–180.
20. Armstrong D. Review article: towards consistency in the diagnostic in the endoscopic diagnosis of Barrett's oesophagus and columnar metaplasia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20 (5): 40–47.
21. Detection of intestinal metaplasia in distal esophagus and esophagogastric junction by enhanced-magnification endoscopy / H. Toyoda [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* 2004; 59: 15–21.
22. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observation / L.D. Hill [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* 1996; 44: 541–547.
23. Domperidone and the risk of sudden cardiac death / S.E. van Roeden [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2013; 157 (45): A6770.
24. A randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled, single- and multiple-dose, 4-way crossover study to evaluate the effects of domperidone on cardiac repolarization in healthy subjects. EudraCT number: 2012-001567-70, NCT No.: NCT01643889 // *Clin. Reg. No.:* CR100893, Principal Investigator: Katrien Lemmens, MD.
25. Evaluating the risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death among users of domperidone. CR016396 Executive Summary.
26. Drug-induced acute myocardial infarction: identifying 'prime suspects' from electronic healthcare records-based surveillance system / M. Preciosa [et al.] // *PLoS ONE.* 2013; 8 (8): e72148.
27. Clinical experience and cardiovascular safety profile of domperidone therapy for nausea and vomiting / M. Arleen [et al.] // *Gastroenterology.* 2014; 146 (5): S268.

Поступила 22.12.2014