

УДК: 616.33-002.44-085.243.4

Пантасан в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при различных режимах антигеликобактерной терапии

Е.А. Костюкова, М.Г. Курченко, Халед А.М. Абугазле

Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: язвенная болезнь, лечение, ингибиторы протонной помпы.

Уровень заболеваемости язвенной болезнью в разных странах по данным многочисленных авторов, составляет от 5 до 20 процентов всего взрослого населения (R.L.Rushworth, 1993; J.I.Westbrook, 1994; P.Sipponen, 1995). В Украине отмечается рост заболеваемости язвенной болезнью во всех возрастных группах, а также повышение числа её часто рецидивирующих и осложнённых форм. В Украине число только впервые выявленных больных язвенной болезнью превышает 4 миллиона (В.Г.Передерий, С.М.Ткач, 1997), что составляет 15%, в Крыму — 14,6%, а по всему миру — 10%.

В настоящее время стоит вопрос о вылечивании язвы, для чего необходимы определенные условия: рН>3 на протяжении 16-18 часов в сутки, эрадикация

Helicobacter pylori.

Как известно, выработка кислоты регулируется встроенной в апикальную мембрану париетальных клеток протонной помпы — транспортным ферментом H^+/K^+ -АТФазой, который был открыт еще в 1960-х Forte и соавт. [4]. Параллельно с изучением механизма работы протонной помпы, шел поиск химических соединений, которые могли бы специфически взаимодействовать с H^+/K^+ -АТФазой, ингибируя ее. Все ингибиторы протонной помпы (ИПП) — это производные бензимидазола, имеющие в своей основе единое молекулярное ядро. Однако химические радикалы — «надстройка ядра» индивидуализируют свойства разных ИПП: различные места связывания с молекулой H^+/K^+ -АТФазы, особенности трансформации молекулы в активную

форму и различную стабильность в кислой среде, особенности взаимодействия с системой цитохрома. Используются различные поколения ИПП — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол.

При пероральном приеме ИПП быстро всасываются из кишечника. Действие ингибиторов на организм включает следующие стадии:

- 1) абсорбция
- 2) концентрирование в секреторных канальцах париетальных клеток
- 3) внутриклеточная активация под действием кислоты
- 4) ковалентное связывание с SH-группами ПП [2].

Все ИПП являются слабыми основаниями. Значение рК для азота их пиридинового кольца, который определяет проникающую

мость клеточных мембран и активацию ИПП в том или ином диапазоне внутриклеточного рН, составляют: 3,0 — для пантопразола, 4,0 — для омепразола, эзомепразола и лансопразола, 4,9 — для рабепразола. При нейтральных значениях рН все эти ИПП находятся в непротонированной и незаряженной, т.е., неактивной формах, вследствие чего, как достаточно гидрофобные молекулы, легко проникают через клеточные мембраны. В кислой среде со значениями рН, которые ниже значения рК, ИПП протонируются, приобретая положительный заряд, и становятся активными [1,2].

В секреторных канальцах париетальных клеток рН снижено до 0,8-1,0, благодаря чему ИПП и накапливаются там в концентрациях, почти в 1000 раз превышающих их концентрацию в крови. В высококислой среде секреторных канальцев ИПП превращаются из предшественников лекарства в циклический сульфенамид, медленно реагирующий с SH-группой ПП по типу ковалентной связи и блокирующий кислотную продукцию. Быстрая активация ИПП, то есть их превращение в циклический сульфенамид, происходит только в кислой среде при $\text{pH} < 3,0$. При более высоких, то есть нейтральных значениях рН внутри клетки такое превращение происходит медленно. Скорость превращения пролекарств в сульфенамид и, соответственно, скорость взаимодействия с ПП и быстрота наступления кислотоснижающего эффекта у разных ИПП неодинакова и зависит от рН среды, где они активируются: рабепразол > омепразол = лансопразол > пантопразол. Так, снижение скорости активации пантопразола в 2 раза отмечается при рН 3,0; омепразола, эзомепразола и лансопразола — при рН 4,0; рабепразола — при рН 4,9.

Таким образом, при рН 1,0-2,0, все ИПП превращаются в активный сульфенамид с одинако-

вой скоростью и действуют одинаково эффективно. Однако при внутриклеточном рН 3,0 скорость появления и, соответственно, концентрация активного сульфенамида пантопразола снижена, а при рН 4,0 это соединение практически не превращается в активную форму, что связано с особенностями его химического строения. Для омепразола, эзомепразола и лансопразола половинное снижение скорости превращения в сульфенамид происходит при величине внутриклеточного $\text{pH} = 4,0$, а при $\text{pH} = 5,0$ активная форма этих соединений практически не образуется. Наконец, концентрация активной формы рабепразола максимальна во всем диапазоне рН от 1,0 до 4,0 и наполовину снижается лишь только при $\text{pH} = 4,9-5,0$ [2,3].

К сожалению, ИПП не обеспечивают стойкую блокаду секреции кислоты на протяжении длительного времени. Это связано с тем, что около трети париетальных клеток даже во время пищевой стимуляции находится в состоянии отдыха, то есть не секретируют соляную кислоту и недоступны для реализации блокирующего эффекта ИПП. Протонная помпа отдыхающих во время воздействия ИПП париетальных клеток подвергается эндогенной стимуляции после того, как ИПП выводится из крови. Именно это приводит к восстановлению кислотной продукции после первого приема ИПП. Из этого следует, что ИПП достигают своего максимального кислотоснижающего эффекта примерно через 3 дня ежедневного приема [5].

Кроме того, установлено, что омепразол и другие ИПП обратимо связывают или цистеин 813 протонной помпы, или цистеин 321 (лансопразол), что приводит к ковалентной блокаде ПП. В отличие от них, пантопразол связывается сразу с двумя цистеинами ПП — 813 и 822. Последний является уникальным, и именно он обеспечивает устойчивость связи и

длительность ингибции ПП и кислотной продукции. Поэтому, если после прекращения приема других ИПП кислотность возвращается за счет прерывания химической связи с ПП, то в случае с пантопразолом — за счет синтеза новых ПП, на который необходимо время. Поэтому и время для восстановления ингибированной секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 часов, для омепразола и рабепразола — около 30 часов, в то время, как для пантопразола — примерно 46 часов. То есть, пантопразол обеспечивает наиболее продолжительной кислотоснижающий эффект [3,5].

Все ИПП обладают самостоятельной антигеликобактерной активностью, которая увеличивается от омепразола к лансопразолу, пантопразолу и рабепразолу. Антигеликобактерный эффект свойственен ИПП как классу лекарственных средств. Взаимодействие ИПП и *H. pylori* специфично для этого вида микроорганизмов. Это подтверждается тем, что они не тормозят размножение других видов бактерий, поэтому все ИПП в настоящее время являются обязательным компонентом различных схем антигеликобактерной терапии.

Материалы и методы исследования.

Одним из представителей препаратов группы ИПП является пантопразол, в Украине зарегистрирован Контролок (Delta Medical) и Пантасан (Sun).

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности тройной терапии на основе Пантасана: Пантасан 40мг 2р/сутки + Кларитромицин 500мг 2р/сутки + Амоксициллин 1000мг 2р/сутки, курсом 7 дней. Обследованы 32 пациентов в возрасте от 32 до 60 лет: 12 женщины и 20 мужчин, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении РКБ им. Н.А.Семашко г.

Симферополя по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Комплексное обследование пациентов было стандартизировано. Диагноз был верифицирован при помощи ЭГДС, наличие Н. pylori подтверждалось с помощью быстрого уреазного теста и 13С-мочевинного дыхательного теста.

Для изучения влияния данного препарата на уровень рН желудочного сока проводился рН-мониторинг — методика предполагает замеры с интервалом в 8 сек. внутрижелудочного рН на уровне нижней трети желудка на протяжении суток с утра одного дня до утра следующего. При статистической обработке результатов суточного гастро-рН-мониторинга анализировались следующие показатели:

- а) средняя арифметическая всех замеров рН (X);
- б) медиана всего массива замеров — Me-M;
- в) мода всего массива замеров — Mo-M.

Кроме того, анализ гастро-рН-мониторинга соответствовал функциональным интервалам рН (ФрН): гиперацидность выраженная (ФрН5) — минимальный рН 0,9-1,2; гиперацидность умеренная (ФрН4) — соответственно 1,3-1,5; нормаацидность (ФрН3) — 1,6-2,2; гипоацидность умеренная (ФрН2) — 2,3-3,5; гипоацидность выраженная (ФрН1) — 3,6-6,9; анацидность (ФрН0) - ?7,0.

Контроль за эрадикацией — через 4 недели после окончания антигеликобактерной терапии при помощи 13С-мочевинного теста, контроль за рубцеванием язвенного дефекта — ЭГДС через 4 недели.

Результаты и их обсуждение

При проведении гастро-рН-мониторинга торможение секреции хлористоводородной кислоты было подтверждено следующими

показателями: X-3,53±0,01 через 10-12 часов после приема пантасана у 25 (78%) больных, через 24 часа у 20 (62,5%); Me-M — 3,41±0,42 в 23 (71,8%) случаях через 10-12 часов и 18 (56,2%) через сутки; Mo-M — 2,93±0,59 у 22 больных (68,7%) соответственно. Эрадикация Н. pylori отмечалась в 78% случаев. Процент зарубцевавшихся язв составил — 100%. На 2-3-и сутки от начала лечения у всех больных существенно улучшилось состояние: уменьшилась интенсивность болевой синдром, исчезли диспепсические проявления. Полностью болевой синдром купирован в среднем на 4-е сутки.

Выводы

1. Пантасан достоверно повышал внутрижелудочное рН до 3,0 на 7 день приема препарата.

2. С первого дня приема Пантасана в дозе 80мг (дважды по 40мг) около половины времени суток (10-12 часов) внутрижелудочный рН поддерживался на уровне 3.

3. На следующий день после прекращения лечением Пантасаном рН оставался на уровне 3,0.

4. Тройная схема лечения на основе Пантасана (Пантасан + Кларитромицин + Амоксициллин) эффективна в лечении Н. pylori-позитивной язвенной болезни: эрадикация Н. pylori отмечена у 90% пациентов, рубцевание язвы наблюдалось в 100% случаев.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии. *Рос.мед.журнал*, 2001, №1
2. Лопина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса. *Рос.журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2002, №2, 38-44
3. Фадеев Г.Д., Ингибиторы

протонной помпы: критерии выбора, *Сучасна гастроентерологія*, №4 (14), 2003, 74-76

4. Hassan-Alin M., Andersson T., Bredberg E. *Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects*. *Eur.J.Clin.Pharmacol.*, 2000, 56, 665-670

5. Kromer W., Postius S., Krilger U. 1999, *Antiulcer drugs, in Ullmans Enciclopedia of Industrial Chemistry*, 6th ed., electronic release

***Пантасан в лікуванні виразкової хвороби
дванадцятипалої кишки при розмаїтих режимах
антигелікобактерної терапії***

О.А. Костюкова, М.Г. Курченко, Халед А.М. Абугазле

Наведено дані щодо введення інгібітора протонної помпи Пантасана у комплекс лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. Зроблено висновок про доцільність застосування препарату для лікування кислотозалежних захворювань.

***Pantasan in various antihelicobacter treatment
regimens of peptic ulcer***

О.А. Kostyukova, M.G. Kurchenko, Khaled A.M.
Abugazleh

Information about introducing of Pantasan in treatment complex of duodenal ulcer. Has made the conclusion that Pantasan is advisable in treatment of acid-related disorders.