

УДК: 616.33-008.17-031+616-08:615

Сравнительная эффективность некоторых ингибиторов протонной помпы при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

И.Л. Кляритская, Е.В. Тарасенко

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

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, пантасан

Актуальность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обусловлена высокой распространенностью данного заболевания, развитием такого грозного осложнения как пищевод Барретта, который повышает риск развития аденокарциномы пищевода, а также других осложнений; существенными затратами на лечение и значимо нарушенным качеством жизни пациентов, в связи с чем заболевание приобретает медико-социальное значение. ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, возникающим на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного канала. Изжога является основной жалобой и наблюдается примерно у 80

% пациентов с ГЭРБ. Типичными жалобами при ГЭРБ являются также регургитация, режес-тернальная боль, отрыжка, дисфагия, тошнота, вздутие живота, быстрое насыщение и другие. В зависимости от наличия или отсутствия поражения слизистой оболочки пищевода различают эндоскопически эрозивную рефлюксную болезнь и эндоскопически негативную рефлюксную болезнь.

Цели идеальной терапии ГЭРБ состоят в том, чтобы излечить повреждения слизистой оболочки при наличии таковых, эффективно устранить клиническую симптоматику, предотвратить рецидивы и осложнения и улучшить качество жизни пациентов.

В настоящее время в лечении

ГЭРБ применяются следующие препараты: антациды и альгинаты, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, прокинетики и ингибиторы протонной помпы.

Существует прямая корреляция между продолжительностью и выраженностью антисекреторных эффектов различных антисекреторных средств и скоростью заживления эзофагита. Для заживления повреждений слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ необходимо поддержание внутрижелудочного pH > 4 не менее 18 часов в сутки. Этим эффектом обладают только ингибиторы протонной помпы (ИПП). Все ИПП представляют собой слабые основания, что предопределяет их накопление в зонах с низким значе-

нием рН (в организме человека это исключительно секреторные каналцы париетальных клеток), в кислой среде они превращаются в активную субстанцию — сульфонамид, который затем реагирует с молекулами цистеина $H^+ - K^+ AT$ -Фазы, образуя ковалентную связь, в результате чего активность фермента необратимо блокируется. Это объясняет почему антисекреторный эффект этих препаратов продолжается значительный период времени после снижения их концентрации в плазме крови.

Известны несколько поколений ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол.

Механизм действия различных представителей класса ИПП одинаков, различия относятся в основном к фармакокинетике и фармакодинамике. Обзор исследований показал, что несмотря на ряд общих свойств, характерных для всех блокаторов протонного насоса, между ними существуют и клинически значимые различия, влияющие на ход лечения. ИПП первых поколений (омепразол, лансопразол, пантопразол) имеют следующие характеристики: отсроченное начало ингибирования кислотообразования, недостаточное ингибирование кислотообразования в ночное время (ночные прорывы с эпизодами рН ниже 4), изменчивость биодоступности препаратов, их возможное взаимодействие с системой цитохрома Р 450 (особенно у пациентов пожилого возраста). Это проявляется во взаимодействии с другими лекарственными средствами — омепразол замедляет выведение из организма диазепам, варфарина, фенитоина; лансопразол повышает клиренс теофиллина. Клиническая эффективность омепразола, лансопразола не всегда достигается при использовании стандартных доз и повышается при увеличении дозы в несколько раз. В меньшей степени эти недостатки присущи пантопразолу.

Препараты нового поколения рабепразол (париет) и эзомепра-

зол (нексиум) лишены многих недостатков, свойственных предыдущим. Рабепразол отличается от других препаратов этой фармакологической группы более сбалансированным метаболизмом, который проходит не только в печени при участии СYP 2C19 цитохрома Р450, (как остальные препараты этой группы), но и в большей степени путем неэнзиматических превращений. Это, с одной стороны, обуславливает отсутствие взаимодействий рабепразола с диазепамом, фенитоином, варфарином и другими лекарственными средствами, а с другой стороны, определяет отсутствие генетически детерминированного полиморфизма СYP 2C19, характерного для других ИПП. Последнее обстоятельство крайне важно для клиники, поскольку обеспечивает стабильность метаболизма, клиренса и биодоступности препарата, а, следовательно, и постоянство его мощного антисекреторного эффекта уже с первых часов приема [3].

Эзомепразол — принципиально новый препарат в ряду ингибиторов протонного насоса. Он представляет собой энантиомер омепразола — S-изомер. S-изомеры ИПП имеют значительные преимущества в фармакокинетике над своими R-изомерами и, соответственно, над их рацемическими смесями, которые представляют собой существующие сегодня лекарственные препараты (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол). Создать стабильный S-изомер удалось пока только для омепразола. Эзомепразол имеет более выраженный антисекреторный эффект, чем омепразол в аналогичной дозе. Это связано с тем, что эзомепразол в меньшей степени подвергается гидроксильрованию с участием цитохрома Р 450 в печени и имеет меньший клиренс, чем R-изомер омепразола. Причина этого кроется в том, что изоформы цитохрома Р 450 имеют различную активность в отношении S и R изомеров. Это свойство принципиально отличает эзомепразол от всех существующих

ингибиторов протонного насоса. В популяции существует полиморфизм гена СYP2C19 и у представителей европейской расы только 2 — 5% имеют структуру гена и, соответственно, цитохрома Р 450, благоприятную для метаболизма ИПП, остальные довольно быстро их метаболизируют и при этом в разной степени. Все это не позволяет с большой точностью предсказывать эффективность применения существующих ИПП, а также обуславливает наличие лиц, резистентных к лечению ими. Только создание эзомепразола позволило преодолеть этот недостаток. Кроме того, низкий клиренс и большая продолжительность действия эзомепразола позволяет применять его через день в схемах поддерживающей терапии и даже в сверхнизкой дозировке — 2 таблетки в неделю [2, 4].

Накопленный клинический опыт выявил и существенные различия в эффективности между отдельными ИПП. В частности, антисекреторный эффект рабепразола начинается значительно быстрее, чем у других представителей, что приводит к более выраженному подавлению кислотной продукции. Так, в первые сутки после приема рабепразола интрагастральный рН поддерживался на уровне более 4 на протяжении 45% времени, а после приема эзомепразола — лишь 30%. Следствием более быстрого антисекреторного эффекта рабепразола является и более быстрое исчезновение клинических симптомов при его применении. Более высокая эффективность рабепразола по сравнению с омепразолом была отмечена при курсовом применении у больных с дуоденальными язвами. Через 4 недели после начала лечения боли в дневное время исчезли у 92% больных, получавших рабепразол (20 мг), и лишь у 83%, получавших омепразол [1].

ИПП имеют уникальный профиль безопасности. Почти двадцатилетний опыт применения омепразола создал ему репутацию одного из самых безопасных препаратов в мире. При применении

Таблица 1.

Эффективность подавления желудочной секреции при введении пантопразола (пантасан) и ранитидина здоровым добровольцам.

Дни лечения, показатели	Пантопразол (пантасан), доза – 80 мг/сут	Ранитидин, доза – 300 мг/сут	P
1-й день, среднесуточное значение pH	4,3	3,5	< 0,05
% времени с pH >4	50%	45%	
2-й день, среднесуточное значение pH	4,8	4,1	< 0,05
% времени с pH >4	55%	48%	
3-й день, среднесуточное значение pH	4,8	4,1	<0,05
% времени с pH >4	58%	48%	

Таблица 2.

Показатели внутрижелудочной pH-метрии при использовании различных доз пантасана и омепразола у больных ГЭРБ на 5-й день приема препаратов.

Показатели суточной pH-метрии	Пантасан, 80 мг/сут	Пантасан, 40 мг/сут	Омепразол, 40 мг/сут
Дополнительное время с pH >4 в течение суток (по сравнению с омепразолом), часы	5,8	2,7	
Время с pH > 4 за 24 часа, часы	12,2	10,6	10,2
% времени суток с pH >4, %	58%	45%	34%
Среднесуточное значение pH	4,8	4,2	4,2

Таблица 3.

Количество больных, у которых pH>4 удерживалась в течение 12 или 16 часов на 5-й день лечения стандартными дозами ИПП.

Препараты	Количество больных с pH > 4 (%)		P за 12 часов	P за 16 часов
	> 12 часов	> 16 часов		
Омепразол 20 мг/сут	43%	18%	<0,05	<0,05
Пантопразол (Пантасан) 40 мг/сут	58%	26%		
Эзомепразол (Нексиум) 40 мг/сут	95%	35%	<0,001	<0,05
Пантопразол (Пантасан) 40 мг/сут	54%	24%		
Эзомепразол (Нексиум) 40 мг/сут	95%	35%	<0,001	>0,05
Пантопразол (Контролок) 40 мг/сут	68%	30%		

ИПП не было зафиксировано никаких тяжелых побочных эффектов, не было отмечено развитие толерантности ни для одного лекарственного препарата.

Чаще всего при коротких курсах терапии встречаются побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, такие

как головная боль (2-3%), утомляемость (2%), головокружение (1%), и со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея у 2% больных или запоры у 1% пациентов). В редких случаях отмечаются аллергические реакции (кожная сыпь, явления бронхоспазма). При внутривенном введении

омепразола описана возможность возникновения нарушений зрения и слуха.

При длительном (особенно в течение нескольких лет) непрерывном приеме блокаторов протонного насоса группы омепразола, лансопразола и пантопразола у больных возникает гипергастри-

немия, прогрессируют явления атрофического гастрита, а у ряда пациентов отмечается обратимое повышение плотности эндокринных клеток (ECL-клеток) слизистой оболочки желудка, вырабатывающих гистамин. Риск развития узелковой гиперплазии ECL-клеток становится особенно высоким в тех случаях, когда уровень сыровороточного гастрина превышает уровень 500 пг/мл. Нужно отметить, что эти изменения бывают обычно выраженными при длительном применении высоких доз блокаторов протонного насоса (не менее 40 мг омепразола, 80 мг пантопразола, 60 мг лансопризола). На практике необходимость длительного поддерживающего приема таких высоких доз блокаторов протонного насоса имеется обычно лишь у больных с синдромом Золлингера-Эллисона и у пациентов с тяжелым течением эрозивно-язвенного эзофагита. Распространенное среди врачей мнение о повышении риска развития злокачественных опухолей на фоне длительного применения омепразола не имеет научных доказательств [5,6].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности пантопразола (пантасан, SUN) у пациентов с ГЭРБ, а также сравнение клинической эффективности пантасана с другими ингибиторами протонной помпы.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 57 пациентов с различными формами ГЭРБ. Из них мужчин -49, женщин -8. Эндоскопически негативная ГЭРБ и ее легкие формы (I – II степень по классификации Savary-Miller) отмечались у большинства больных (54), тяжелые формы (III – IV степень по Savary-Miller) – у 3 больных. 52 пациент находились на лечении впервые, у 5 отмечался рецидив заболевания после отмены ранее проводимого эффективного лечения. В ходе лечения 13 пациентов получали пантопризол (пантасан)

в дозе 40 мг 2 раза в сутки, 13 пациентов – пантопризол (пантасан) 40 мг 1 раз в сутки; 10 пациентов получали омепразол 20 мг 2 раза в сутки; 11 пациентов – эзомепразол 40 мг 2 раза в сутки; 10 пациентов – пантопризол (контроль 40 мг 2 раза в сутки). А также 20 здоровых добровольцев (по 10 в каждой группе), получавших пантопризол (пантасан) и ранитидин.

Перед назначением лечения всем больным было проведено клиническое обследование, общий анализ крови, биохимическое исследование крови, эндоскопия верхних отделов пищеварительного канала с биопсией, определение инфицированности *H. pylori* с помощью дыхательного теста, быстрого уреазного теста и гистологического исследования. При выявлении *H. pylori* назначалась тройная терапия (пантасан 40 мг 2 р/сут + клацид 500 мг 2 р/сут + флемоксин-солотаб 1000 мг 2 р/сут).

Контроль заживления осуществлялся через 4 и 8 недель лечения путем проведения контрольной эндоскопии. Контроль эрадикации проводился через 4 недели при помощи дыхательного теста. Всем больным проводилась рН-метрия. В течение всего периода лечения проводилась оценка клинической симптоматики.

Полученные результаты и их обсуждение

Полное купирование изжоги к 28-ому дню лечения (ее отсутствие в течение 7 последовательных дней) достигалось у 25 из 26 (96,2%) больных, принимавших пантасан. Заживление эрозивно-язвенного эзофагита при лечении пантасаном отмечалось у 8 больных в течение 4-х недель и у 2 - в течение 8 недель. При этом следует отметить, что в группе больных с тяжелыми формами ГЭРБ (III и IV степень по Savary-Miller) и с рецидивами заживление наблюдалось у 1 больного в течение 4-х недель и у 2 - в течение 8 недель.

Побочные эффекты на фоне проводимого лечения наблюдались у 6 (23,1%) больных, принимавших пантасан, однако ни у одного больного не потребовалась отмена препарата. Среди побочных действий больные чаще всего отмечали головную боль, боль в животе, диарею, тошноту, метеоризм.

Было проведено сравнение подавления желудочной секреции у здоровых добровольцев при введении пантопразола (пантасан) и ранитидина. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Проведено изучение влияния различных доз пантасана и омепразола у больных ГЭРБ на показатели внутрижелудочной рН-метрии (табл. 2).

Эффективность некоторых ИПП оценивалась по показателю рН, количеству больных, у которых рН >4 удерживалось на протяжении 12 и 16 часов в течение суток (Табл. 3).

Заключение

Оценивая клиническую эффективность, мы получили следующие результаты: выраженная изжога в первый день приема 40 мг омепразола отмечалась у 14% больных с ГЭРБ, при приеме 80 мг пантопразола (пантасан) – у 9%, в первую ночь после приема указанных препаратов – соответственно, у 16% и 8% пациентов. Через 3 дня после начала лечения в группе, получавших омепразол выраженная изжога наблюдалась у 8% больных, получавших пантопризол (пантасан) – лишь у 4%.

Как показали наши исследования, между блокаторами протонной помпы существуют клинически значимые различия, влияющие на ход лечения.

Пантопризол (пантасан) эффективен в лечении различных форм ГЭРБ; быстрее купирует изжогу – основной симптом ГЭРБ, чем омепразол; обладает более выраженным антисекреторным эффектом в сравнении с ранитидином и омепразолом.

Литература

1. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. *Болезни пищевода. М.; Триада-Х, 2000; С. 56-68.*
2. Трухманов А. С., Ивашкин В. Т. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Краткое руководство по гастроэнтерологии. Под ред. В. Т. Ивашкина, Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. М.: ИД «М-Вести», 2001. – С. 82-86.*
3. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Макаров Ю. С., Немытин Ю. В. *Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАНС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. - №5. – С. 19 – 22.*
4. Старостин Б. Д., Старостина Г. А. *Сравнительная клинико-экономическая эффективность ИПП нового поколения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. – Терапевтическая гастроэнтерология. – 2003. - №5. С. 35 – 39.*
5. Dent J., Brun J., Fendric A. M. et al. *An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report Gut. – 1999. – v. 44 (suppl. 2). – P. 1 -16.*
6. D. Patoflickova, G. Dorta, M. Ravic, P. Jormod, A. L. Blum. *Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. – v. 17. – P. 1507 – 1514.*

Порівняльна ефективність деяких інгібіторів протонної помпи у лікуванні гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби.

Кляритська І.Л., Тарасенко О.В.

Проведено порівняльне вивчення клінічної ефективності і виразності антисекреторного ефекту деяких інгібіторів протонної помпи при гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби. Знайдено, що пантопразол (пантасан) має достатню ефективність у порівнянні з ранітидином та омепразолом.

Comparative Estimation of Efficiency of Some Proton Pump Inhibitors in the Treatment of GERD.

I.L. Klyaritskaya, E.V. Tarasenko

The review contains the results of a comparative investigation concerning clinical efficiency and secretion inhibitory potential of some proton pump inhibitors (IPP). Pantoprazol (Pantasan) was found to possess enough efficiency in comparison with ranitidine and omeprazol.