

УДК: 616.33-002.44

Сравнительное изучение эффективности некоторых ИПП при кислотозависимых заболеваниях

И.Л. Кляритская, Е.В. Тарасенко, Е.А. Костюкова, Ю.А. Мошко

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

Ключевые слова: омепразол, пантопризол, рабепразол, суточный мониторинг рН

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) давно заняли свое место в лечении кислото- и *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний. Первый ИПП - омепразол (лосек) - вошел в клиническую практику в 1988 г.

В соответствии с международными рекомендациями, для лечения кислотозависимых заболеваний - гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищевода Баретта, функциональной диспепсии, язвенной болезни желудка (ЯБ Ж) и двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) - ИПП применяются в качестве монотерапии или как базисные препараты в схемах антигеликобактерной терапии [1, 3, 9]. После основного курса лечения их назначают в качестве средств поддерживающей или противорецидивной терапии (например при ГЭРБ), а также для "прикрытия" (при вынужденном длительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов или стероидов для про-

филактики гастропатий) [3, 14].

Кислотозависимые заболевания чрезвычайно распространены в мире. Так, геликобактерный гастрит является одним из наиболее распространенных заболеваний в глобальном масштабе. ГЭРБ страдает до трети европейского населения и более трети - американского, в связи с чем данная патология названа болезнью XXI века [10, 11]. Несмотря на то что в странах Западной Европы и в США к концу XX века наметилась тенденция к снижению заболеваемости язвенной болезнью, в бедных странах, в частности в странах СНГ, такой тенденции не наблюдается.

В настоящее время выпущено несколько групп ИПП: омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол, тенапризол. В Украине они представлены, как оригинальными препаратами - лосек (омепразол), контролок (пантопризол), париет (рабепразол), так и рядом ге-

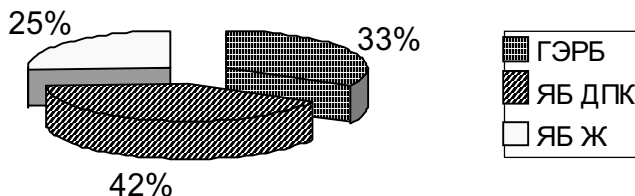
нериков - омепразол (омез, осид, опразол, фромилд и др.), лансопризол (ланзап, ланза), пантопризол (пантасан).

В соответствии с существующими представлениями ГЭРБ представляет собой нозологическую форму, характеризующуюся возникновением специфических симптомов и/или признаков воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в него содержимого желудка и/или 12-ти перстной кишки.

С патофизиологической точки зрения ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, возникающим на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного канала [2].

В течение последних лет отмечено значительное увеличение распространенности ГЭРБ, что сопровождается соответствующим увеличением диагностики пищевода Баретта и является основ-

Характеристика обследованных больных



ной причиной быстрого роста заболеваемости раком пищевода. ГЭРБ является самой распространенной патологией верхних отделов ЖКТ (желудочно-кишечного тракта) в странах Западной Европы, что требует разработки эффективной терапии данного состояния. В соответствии с существующей стратегией для лечения ГЭРБ применяют, как правило, консервативную терапию, которая, наряду с рекомендациями по изменению стиля жизни (отказ от курения, алкоголя, переедания, употребления продуктов и медика-

ментов, вызывающих газообразование и расслабление нижнего пищеводного сфинктера, устранение избыточной массы тела), включает оптимальную фармакотерапию. В качестве средств патогенетической направленности в настоящее время применяются две основные группы препаратов с прокинетическим и анти-секреторным действием [4]. Прокинетические препараты эффективны при эндоскопически негативной ГЭРБ и при ГЭРБ I - II степени (по Savary-Miller) и демонстрируют недостаточную эффективность

при более тяжелой ГЭРБ, поэтому основным методом лечения признана кислото-супрессивная терапия [5].

Существует прямая корреляция между продолжительностью и выраженностью анти-секреторных эффектов различных препаратов и скоростью заживления эзофагита. Наиболее эффективными средствами для лечения кислото-зависимых заболеваний являются ИПП [6]. Первым ИПП был омепразол (с 1987 года на рынке Швеции), за ним последовал лансопразол (с 1992 года во Франции), в 1994 году в Германии был синтезирован пантопразол. Совсем недавно появились препараты рабепразол (Великобритания) и эзомепразол (Швеция) [7]. Эти средства избирательно и необратимо блокируют желудочную H⁺/K⁺ АТФазу - часть "протонной помпы", которая ответственна за заключительный этап кислотопродукции. Таким образом, они подавляют базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты независимо от природы стимулятора париетальной клетки. Все ИПП являются производными бензимидазола. Они функционируют как про-

Табл. 1

Сравнение фармакокинетических показателей ингибиторов протонной помпы (результаты даны в виде диапазона по сообщениям разных исследователей)

Фармакокинетические параметры	Омепразол 20 mg	Пантопразол 40 mg	Лансопразол 30 mg	Рабепразол 20 mg
AUC (mg · h/mL)	0.2 – 1.2	2 – 5	1.7 – 5	0.8
C _{max} (mg/mL)	0.08 – 8	1.1 – 3.3	0.6 – 1.2	0.41
T _{max} (h)	1 – 3	2 – 4	1.3 – 2.2	3.1
t _{1/2} (h)	0.6 – 1	0.9 – 1.9	0.9 – 1.6	1
Cl (L · h/kg)	0.45	0.08 – 0.13	0.2 – 0.28	0/50
Vd (L/kg)	0.31 – 0.34	0.13 – 0.17	0.39 – 0.46	
Биодоступность (%)	Переменная 35 → 65 (при повторном дозировании)	Постоянная концентрация 57 – 100	Постоянная концентрация 80 – 91	
Связывание с белками плазмы (%)	95	98	97 – 99	95 – 98
Линейность дозы	нелинейная	линейная	линейная	линейная

Примечание: AUC - площадь под кривой зависимости «концентрация – время»; C_{max} - максимальная концентрация в сыворотке крови; T_{max} - время достижения максимальной сывороточной концентрации; t_{1/2} - период полувыведения; Cl - клиренс лекарственного препарата; Vd - объем распределения.

лекарства, которые накапливаются в канальцах париетальной клетки, где под действием кислоты происходит преобразование пролекарства в тетрациклические сульфенамиды. Сульфенамид образует ковалентные связи с ключевыми цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к необратимому подавлению кислотопродукции. Кислотопродукция может быть восстановлена только после эндогенного ресинтеза H^+/K^+ АТФазы, период полураспада и синтеза которой составляет примерно 50 часов [9]. Однако рабепразол отличается тем, что он быстрее других ИПП преобразуется в активную форму и обладает большей тропностью к H^+/K^+ АТФазе, что обеспечивает более быстрое подавление кислотопродукции. Все препараты имеют одинаково высокие уровни активации при очень низких показателях рН, тогда как в диапазоне рН, близком к нейтральному (рН 4-6), пантопразол химически более стабилен и медленнее активируется, а рабепразол менее стабилен, чем омепразол и лансопразол. Скорость конверсии пролекарства в активный сульфенамид наименьшая для пантопразола [9, 10].

Подавление кислотопродукции не обязательно достигает максимума после приема первой дозы препарата. Поскольку необходима активация лекарственного средства с участием кислоты, ингибированы будут только активированные париетальные клетки, в то время как париетальные клетки, находящиеся в состоянии покоя (около 25 % от всех париетальных клеток), избегают начального подавляющего действия препарата. Пантопразол и омепразол демонстрируют нарастание кислото-супрессивного эффекта в течение нескольких дней приема, тогда как подавление кислотопродукции при приеме лансопразола достигает максимума после первой дозы [11, 12]. Наиболее эффективное подавление кислотопродукции после приема первой

дозы по сравнению с омепразолом, лансопразолом и пантопразолом продемонстрировал рабепразол. Этот препарат обеспечил наиболее быстрое начало анти-секреторного действия, поддерживал более высокий уровень внутрижелудочной рН в течение более длительного времени по сравнению с другими ИПП. Это обусловлено тем, что рабепразол является наименее устойчивым в кислой среде ИПП. Поэтому, в то время как ИПП равнозначны в условиях очень высокой кислотности, рабепразол может быть в 10 раз более активен, чем другие ИПП, в условиях низкой кислотности (рН = 3), что встречается в не стимулированных областях или старых париетальных клетках. Таким образом, рабепразол может быть нацелен на большую популяцию протонных помп, чем другие ИПП, что приводит к более быстрой и мощной кислото-супрессии [13].

Фармакокинетика ИПП

Основные фармакокинетические параметры ингибиторов протонной помпы представлены в таблице 1.

Все ингибиторы протонной помпы имеют одинаково короткие периоды полувыведения из плазмы, приблизительно равные 1 часу, и, поэтому, маловероятна возможность их кумуляции в организме, даже при значительном снижении клиренса. Однако продолжительность подавления кислотопродукции достаточно высока (48 - 72 h) из-за необратимого присоединения сульфенамида к H^+/K^+ АТФазе. Рабепразол имеет более короткую продолжительность действия, поскольку он метаболизируется в большей степени, чем другие препараты.

Биодоступность ингибиторов протонной помпы при пероральном приеме значительно отличается. Биодоступность омепразола при пероральном приеме первоначально низкая и составляет при-

мерно 35 - 40 %, но увеличивается приблизительно до 65 % при приеме повторных доз препарата [15, 16]. Это может отражать улучшение всасывания лекарственного препарата в связи с повышением желудочной рН и снижением распада кислото-лабильного препарата в желудке. Пантопразол имеет постоянную биодоступность, примерно составляющую 77 %, независимо от дозы. Лансопразол также имеет постоянную высокую биодоступность в 80 - 91 % при приеме в терапевтических дозах [19].

Для пантопразола и рабепразола существует линейная зависимость между дозой и плазменной концентрацией после приема как однократных, так и повторных доз препарата [20, 21]. Для омепразола кинетика дозозависима с нелинейным увеличением максимальной плазменной концентрации лекарственного препарата при увеличении дозы. Для лансопразола характерно линейное увеличение максимальной плазменной концентрации препарата и площади под кривой зависимости "концентрация-время" в зависимости от назначаемой дозы в диапазоне стандартных терапевтических доз [15].

Все ингибиторы протонной помпы в значительной степени связываются с белками плазмы (> 95 %), быстро метаболизируются в печени и имеют незначительный почечный клиренс.

Целью нашего исследования явилось изучение сравнительной эффективности препаратов - ИПП, используемых на рынке Украины у больных с КЗЗ.

Материал и методы исследования

Всего было обследовано 65 человек (42 мужчин и 26 женщин) с кислотозависимыми заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны, из них с ГЭРБ - 22 человека, с ЯБ ДПК - 28 пациентов и 15 больных с ЯБ Ж в возра-

Купирование изжоги при ГЭРБ, в зависимости от применяемого ИПП

	Омеп	Пантасан	Рабепразол
Исчезновение изжоги	на 3-4-й день лечения	на 3-4-й день лечения	на 2-3-й день лечения

сте от 23 до 58 лет (рис.1)

Диагноз верифицировали на основании клинических, эндоскопических, морфологических и рентгенологических данных, наличие *H. pylori* подтверждалось с помощью быстрого уреазного те-

дартных буферных растворах, который затем вводили трансназально и фиксировали таким образом, чтобы активный электрод располагался в корпусе желудка. Мобильный накопитель фиксировал изменения внутрижелудочно-

Табл. 3

Оценка рубцевания язвенных дефектов и эрадикации *H. pylori* у больных с ЯБ ДПК и ЯБ Ж

	Омеп	Пантасан	Рабепразол
Рубцевание язвы	100%	100%	100%
Эрадикация <i>H. pylori</i>	100%	100%	100%

ста и IЗС-мочевинного дыхательного теста. При эндоскопическом исследовании больных с ГЭРБ выявлены I - III степени заболевания (по Savary-Miller), у больных с ЯБ ДПК размер язвенного дефекта колебался от 0,6см до 1,7см, а в группе с ЯБ Ж размер язвы составил 0,8-3,2см. Эффективность антисекреторного действия ИПП оценивалась с помощью суточного рН-мониторинга. Исходные величины рН натошак, а также среднесуточной рН у больных всех групп соответствовали умеренной и выраженной гиперацидности - 0,9-1,5.

Суточный рН-мониторинг проводили до начала лечения, а также на 7 сутки терапии. Исследование выполняли при помощи компьютерной системы на аппарате "Оримэт" НАГ IД-02 в состав которой входили: рН-микросонд диаметром 2 мм с активным электродом, внешний хлористосеребряный электрод для сравнения, мобильный накопитель данных и персональный компьютер с программой для обработки результатов. Перед исследованием рН-микросонд калибровали в стан-

го рН, через каждые 8 сек. Все пациенты вели дневник, где отмечали прием пищи и жидкости. Обязательным условием являлась отмена антисекреторных препаратов не менее чем за 7 суток до начала исследования.

В зависимости от применяемого ИПП больные были разделены на 3 группы: 1-ая группа - с использованием омепразола (омепразол), 2-ая - принимали пантасан (пантопризол) и пациентам 3-ей группы был назначен париет (рабепразол). Всем больным, при наличии *H. pylori* проводилась эрадикационная терапия, включающая амоксициллин по 1г 2 р/сут и кларитромицин по 0,5 г 2 р/сут. с назначением одного из исследуемых ИПП в стандартной дозе 2р/сут., курсом 7 дней.

Критериями эффективности проводимой терапии являлись: процент эрадикации *H. pylori*, купирование клинических симптомов заболеваний, снижения уровня внутрижелудочного рН > 4 в течение суток, а также восстановление морфологической структуры слизистой оболочки эзофагогастроудоденальной зоны.

Результаты и их обсуждение

В ходе проводимой терапии отмечалось улучшение субъективного самочувствия пациентов. У большинства больных в среднем на 3-5 сутки от начала лечения наступало уменьшение, а на 8-10 сутки полное купирование абдоминально-болевого синдрома. В эти же сроки отмечалось исчезновение диспепсических проявлений (изжоги, отрыжки, тошноты, вздутия живота, нарушения стула), а также болезненности и локального мышечного напряжения при пальпации в области эпигастрия; процент зарубцевавшихся язв, а также эрадикация *H. pylori* составили 100%, что отражено в таблицах 2 и 3.

Клинический пример

Больной Т, 37 лет, с жалобами на изжогу, отрыжку кислым, боли за грудиной. При ЭГДС выявлена ГЭРБ 2 стадии. Получал лечение рабепразолом (париет). Болевой синдром исчез на вторые сутки лечения, изжога резко уменьшилась, а к 4 дню вся субъективная симптоматика полностью купирована. Суточный мониторинг рН на 7 день лечения показал среднее рН тела желудка 5,5, по сравнению с исходной рН 1,83. Контрольная ЭГДС проведена на 14 день. Патологические изменения слизистой пищевода полностью купированы.

Примеры динамики интрагастральной рН под влиянием лечения ИПП показаны на рисунках 2-7.

Заключение

Таким образом, омеп, пантасан, рабепразол - высокоэффективные средства для лечения кислотозависимых заболеваний, осо-

Рис. 2

рН-грамма больного А до начала лечения омепразолом

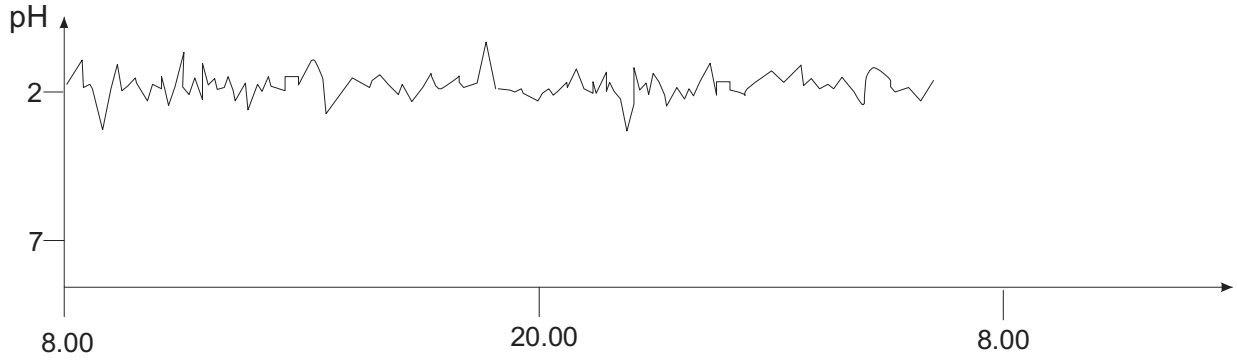


Рис. 3

рН-грамма больного А на 7 день лечения омепразолом

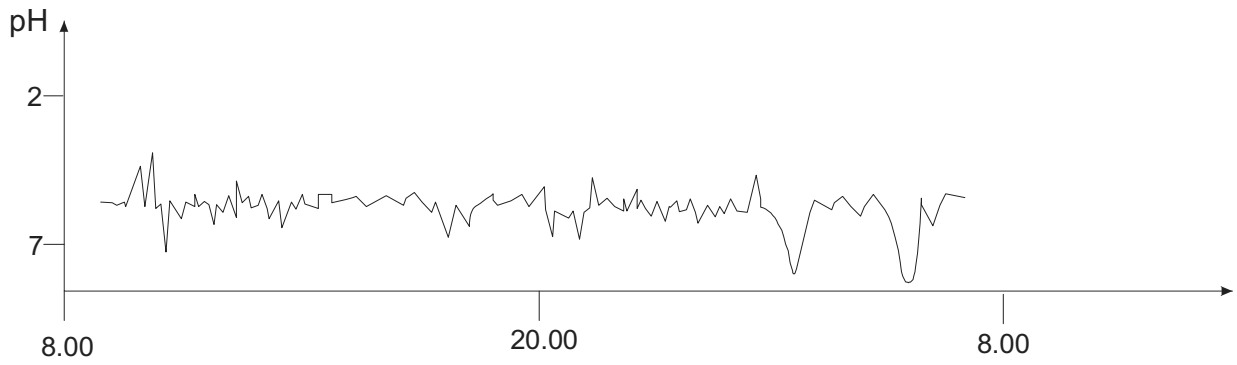


Рис. 4

рН-грамма больного Б до начала лечения пантопразолом

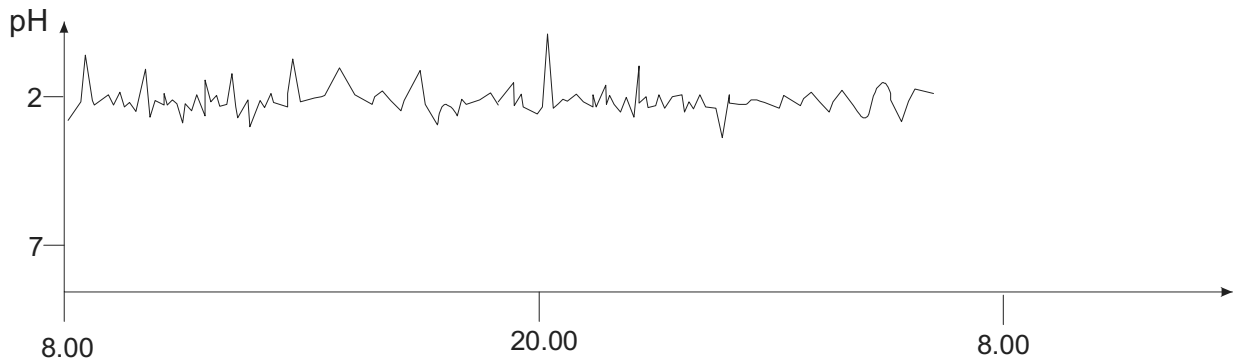


Рис. 5

рН-грамма больного Б на 7 день лечения пантопразолом

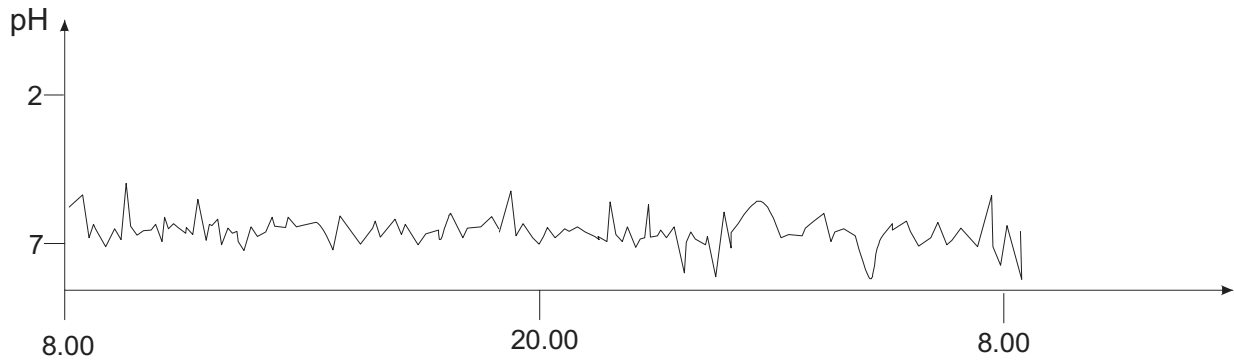


Рис. 6

рН-грамма больного В до начала лечения рабепразолом

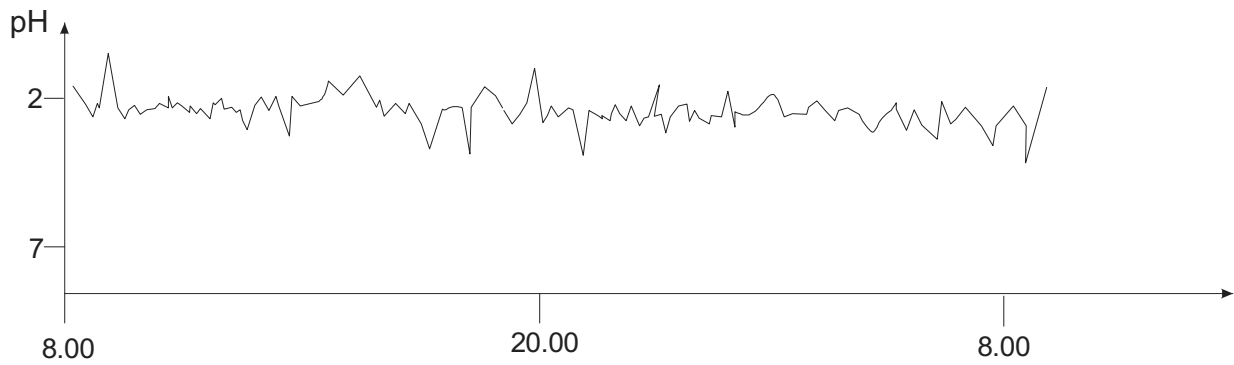
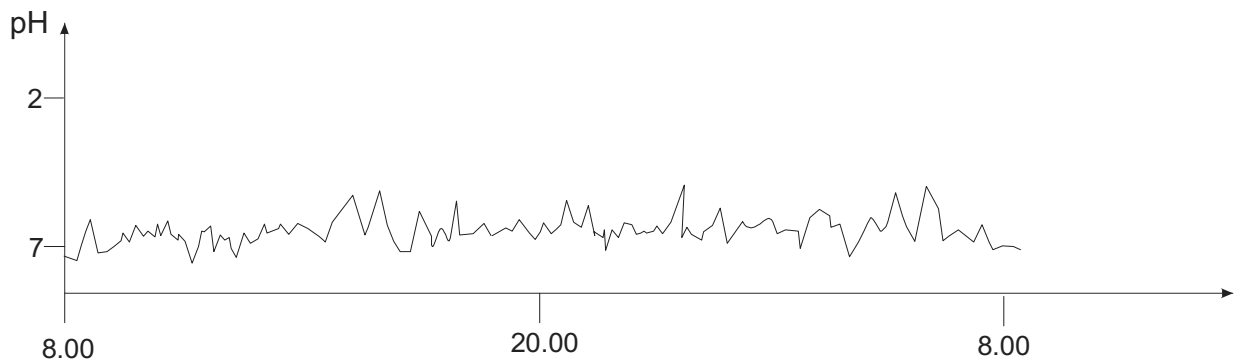


Рис. 7

рН-грамма больного В на 7 день лечения рабепразолом



тивные средства для лечения кислотозависимых заболеваний, особенно Н. рyлогi-ассоциированных, ГЭРБ. Препараты обладают высоким профилем безопасности, длительно и устойчиво поддерживают рН на уровне более 4, оказывают четким антисекреторным действием, ускоряют заживление язвенных дефектов, уменьшают клинические проявления заболеваний, а следовательно являются перспективными для широкого применения при патологии пищеварительного тракта.

Литература

1. Передерни В.Г., Ткач С.М., Григоренко А.А., Тищенко В.В., Швец О.В. Эффективность контролока в процессе лечения гастродуоденальной патологии // *Сучасна гастроентеролог.* — 2002. — № 3 (9).
2. Трухманов А.С. Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение. *Болезни органов пищеварения.* - Т 3, 2001. - № 1. - С. 23 - 27.
3. Исаков В.А., Домаарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 411 с.
4. Фельшеровна Н.А. Сравнение фармакокинетических свойств и эффективности действия ингибиторов протонной помпы. *Качественная клин. практика.* - 2001. - № 1. - С. 31 - 42.
5. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике. *Фарматека.* - 2002. - №9. - С. 11 - 16.
6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии. *Рос. мед. журн.* - 2001. - № 1. - С. 14 - 19.
7. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макаров Ю.С., Нельмин Ю.В. Сравнительная оценка анти-секреторной активности лосека МАПС, париета и париета у больных язвенной болезнью. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* - 2002. - №5. - С. 19 - 22.
8. Трухманов А.С., Кардашева С.С., Ивашкин В.Т. Опыт применения париета в лечении и профилактике рецидивов гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* - 2002. - № 4. - С. 73 - 79.
9. Khan K. Pharmacologic treatment of hypersecretory disorders // *Resident Reporter.* — 2000. — Vol. 5. — P. 23—28.
10. Metz D.C., Forsmark C.E., Lew E.A. et al. Replacement of oral proton pump inhibitors with intravenous pantoprazole effectively maintains control of gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger—Ellison syndrome (ZES) // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 3274—3280.
11. McNamara D., Mahmood Z. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18 (Suppl. 3). — P. 31—37.
12. Parsons ME. Pantoprazole, a new proton-pump inhibitor, has a precise and predictable profile of activity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 (Suppl. 1): S15 - 20.
13. Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extra-cytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997; 272: 22 438-46.
14. York M. Proton pump inhibitors: An overview // *Resident Reporter.* — 1999. — Vol. 4. — P. 15—20.
15. Andersson T, Andren K, Cederberg C, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 557 - 63.
16. Tolman KG, Sanders SW, Buchi KN, et al. The effects of oral doses of lansoprazole and omeprazole on gastric pH. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 65 - 70.
17. Gerloff J, Mignot A, Barth H, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 293 - 7.
18. Reill L, Erhardt F, Heinzerling H, et al. Dose-response of pantoprazole 20, 40 and 80 mg on 24-hour intra-gastric pH, serum pantoprazole and serum gastrin in man. *Gastro-enterology* 1994; 106 (Suppl.): A165 (Abstract).
19. Benet LZ, Zech K. Pharmacokinetics - a relevant factor for the choice of a drug? *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8 (Suppl. 1): 25 - 32.
20. Bell NJV, Burget D, Howden CW, et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (Suppl. 1): 59 - 67.
21. Bruley Des Varannes S, Levy P, Lartigue S, et al. Comparison of lansoprazole with omeprazole on 24-hour intra-gastric pH, acid secretion and serum gastrin in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 309 - 14.

Порівняльне вивчення ефективності деяких ІПП при кислотозалежних захворюваннях.

І.Л. Кляритьська, Е.В. Тарасенко, О.А. Костюкова,
Ю.О. Мошко

У статті розглянуто застосування сучасних блокаторів протонної помпи при кислотозалежних захворюваннях. Порівняна ефективність омепразолу, пантопразолу та рабепразолу із застосуванням добового моніторинга рН. Доведена висока ефективність цих засобів.

Ключові слова: омепразол, пантопразол, рабепразол, добовий моніторинг рН

Comparative study of some PPI effectiveness in acid-related disorders

I.L. Klyaritskaya, E.V. Tarasenko, E.A. Kostyukova,
Y.A. Moshko

The article regards of modern IPP use in patients with acid-related disorders. The effectiveness of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole was compared with 24-hour pH-monitoring. High efficiency of this drugs was proved.

Key words: omeprazole, pantoprazole rabeprazole 24-hour pH-monitoring