

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РАБЕПРАЗОЛУ («БАРОЛУ») ТА ОМЕПРАЗОЛУ ПРИ ДУОДЕНАЛЬНІЙ ПЕПТИЧНІЙ ВИРАЗЦІ

Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко, Н.С. Милованова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, ерадикаційна терапія, рабепразол («Барол»), інгібітори протонної помпи, лікування.

Останнім часом антисекреторна терапія хворих з пептичними виразками стала ефективнішою завдяки широкому використанню інгібіторів протонної помпи (ІПП) [1–7]. Згідно з рекомендаціями низки Маастрихтських консенсусів, обов'язковим є поєднання лікувальних схем антисекреторного та антигелікобактерного спрямування [3]. Висока антигелікобактерна активність за наявності якісних, але кислотонестійких антибіотиків (кларитроміцину, амоксициліну) в схемах трикомпонентної терапії реалізується лише в умовах адекватного кислотопригнічення. Є дані, що ІПП наділені власною антигелікобактерною активністю щодо *H. pylori*. Доведено, що потужне пригнічення шлункової секреції призводить не тільки до пригнічення життєдіяльності *H. pylori* антрального відділу шлунка, а й сприяє стимулюванню захисних механізмів макроорганізму проти бактерій. У разі не-ефективності схем ерадикаційної терапії першої та другої ліній можна призначати антибіотик у високих дозах у комбінації з високими (4-разовим прийомом) дозами ІПП. У рекомендаціях Маастрихт-3 враховано зростання резистентності *H. pylori* до антибіотикотерапії, тому радять застосовувати останні з урахуванням індивідуальної чутливості штаму *H. pylori* [5, 6].

На вітчизняному ринку фармпрепаратів на сьогодні представлено ІПП усіх поколінь, але «Барол» (Mega Lifesciences, Австралія) — перший рабепразол у капсулах з кишковорозчинними пелетами. Така форма захищена від дії кишкового соку, забезпечує абсорбцію діючої речовини в тонкій кишці, транспортується кров'ю до парієтальних клітин стінок шлунка. На відміну від відомих ІПП (пантопразолу, омепразолу та лансопразолу) рабепразол («Барол») забезпечує 100% інгібіцію протонних pomp уже на 5–10-й хвилинах усмоктування, тоді як його аналоги мають нижчий рівень інгібіції (відповідно 25, 50 та 65%), що дає змогу максимально знизити кислотопродукцію, оскільки протонні помпи парієтальних клітин постійно регенерують. Крім того, рабепразол («Барол») перетворюється на сульфатовані та деметильовані похідні, оминаючи систему цитохрому P450, на відміну від омепразолу і лансопразолу, які взаємодіють з ізоформами CYP2C19 і CYP3A4, тим самим впливаючи на взаємодію лікарських засобів. Рабепразол («Барол») характеризується високим профілем безпеки [7].

Мета роботи — вивчення ефективності застосування рабепразолу («Барол», Mega Lifesciences, Австралія) у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки за даними клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 30 хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки віком від 16 до 70 років, які останніх 3 міс не отримували антисекреторних і антибактеріальних препаратів. Тривалість анамнезу до початку лікування становила від кількох місяців до 23 років. У всіх хворих виразкова хвороба мала легкий та середньої тяжкості перебіг. Враховували скарги хворих (голодний нічний біль, відрижка, печія), дані анамнезу, об'єктивного обстеження (біль під час глибокої пальпації в пілородуоденальній зоні, напруження правого прямого м'яза живота під час поверхневої пальпації, у деяких хворих — позитивний симптом Менделя).

Діагноз верифіковано за допомогою езофагогастродуоденоскопії з прицільною біопсією, рентгенологічного методу, фракційного дослідження шлункового вмісту, рН-метрії, ультразвукового дослідження; асоціація з *H. pylori* — за біопатним уреазним та дихальними тестами. Розміри виразкового дефекту колювалися від 4 до 12 мм. У всіх хворих виявлено гіперацидність. Для стимулювання шлункової секреції та визначення протеолітичної активності шлункового вмісту використовували субмаксимальний гістаміновий тест. Для вивчення протеолітичної активності шлункового соку додатково обстежено 10 здорових осіб. Ефективність ерадикації *H. pylori* оцінювали за Маастрихтським консенсусом-2 за допомогою уреазного дихального тесту не раніше ніж через 4 тиж після закінчення прийому антибактеріальних і антисекреторних препаратів. Активність антрального гастриту та гастриту тіла шлунка оцінювали за ступенем інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами слизової оболонки.

Пацієнтів (чоловіків — 17, жінок — 13, середній вік — 34,25 року $\pm$ 8,25 року) було розподілено на 2 групи (основну та контрольну — по 15 осіб відповідно). Хворі основної групи отримували рабепразол («Барол») у дозі по 20 мг 2 рази на добу в поєднанні з кларитроміцином по 500 мг 2 рази на добу та амоксициліном по 1000 мг на добу, контрольної групи — омепразол

по 20 мг на добу в поєднанні з тими самими антибактеріальними препаратами. Лікування відповідало першій лінії Маастрихтського консенсусу-2 з дотриманням правил трикомпонентної терапії як «золотого стандарту» лікування хворих з пептичною *H. pylori*-асоційованою виразкою. Антибіотикотерапія тривала 7 днів.

Ендоскопічний контроль проводили на 10-ту добу лікування (якщо не було рубцювання — на 21-шу добу), а також через 4 тиж після комплексного лікування.

Результати та їхнє обговорення

До початку лікування больовий синдром спостерігався у 100% хворих, нудота — у 60%, блювання — у 20%, печія — у 60%, наліт на язичку — у 80%, загальна слабкість — у 70%, головний біль — у 10%, порушення сну — у 10%. Через тиждень лікування больовий синдром повністю купірувався у 12 хворих (80,0%) основної групи та у 11 (73,3%) контрольної ($P > 0,05$; табл. 1). Слід зазначити, що поліпшення загального стану (передусім зменшення інтенсивності больового синдрому та диспепсичних виявів) у обох групах досягнуто за 3—4 доби, але середній термін був коротшим у першій групі (4,8 доби $\pm$ 0,3 доби), ніж у другій (6,1 доби $\pm$ 0,3 доби).

Купірування диспепсичного синдрому під впливом рабепразолу («Баролу»), зокрема нудоти, спостерігалося частіше на 13% ($P < 0,05$), блювання — на 6,7% ($P < 0,05$), печії — на 6,3% ($P < 0,05$), зникнення нальоту на язичку — на 19% ($P < 0,05$), зменшення загальної слабкості — на 13,3% ($P < 0,05$), головного болю — на 10% ($P < 0,05$), ніж у групі контролю. Через тиждень повне купірування диспепсичного синдрому спостерігалося у 12 хворих (80,0%) з основної та 11 хворих (73,3%) з контрольної. Середній термін був коротшим у першій групі (2,4 $\pm$ 0,1 дні), ніж у другій (3,1 $\pm$ 0,1 дні), $P > 0,05$. Частота рубцювання виразки на 10-ту добу лікування становила відповідно 93,3 (14 хворих) та 73,3% (11 хворих). У інших хворих розміри виразкового дефекту зменшилися на 70%.

Під впливом ІПП спостерігалася позитивна динаміка показників секреторної та кислототворної функції шлунка. Ефективність впливу була вищою в групі, яка приймала рабепразол («Барол») ($\chi^2 = 14,57$, $P < 0,01$), ніж у контрольній. Під впливом рабепразолу («Баролу») достовірно змінювалися показники годинного об'єму базального секрету з (0,044 $\pm$ 0,001) до (0,049 $\pm$ 0,006) л ($P < 0,02$) та дебіт-година базальної й стимульованої продукції HCl — відповідно з (0,732 $\pm$ 0,121) до (1,130 $\pm$ 0,023) ммоль/год ($P < 0,001$); і з (2,062 $\pm$ 0,051) до (3,432 $\pm$ 0,530) ммоль/год ($P < 0,01$). Зміна першого годинного

об'єму стимульованого секрету була незначною: з (0,063 $\pm$ 0,002) до (0,074 $\pm$ 0,003) л ($P > 0,1$). Рабепразол («Барол») забезпечує 24-годинну стабільну кислотну супресію. Порівняно з омепразолом продукція соляної кислоти в першу добу прийому рабепразолу («Баролу») становила 331 ммоль/год (омепразолу — 640 ммоль/год). На відміну від інших ІПП лише прийом рабепразолу («Баролу») дає змогу вже в першу добу досягти достатнього антикислотного ефекту, який полягає в здатності рабепразолу («Баролу») підтримувати $\text{pH} > 3$ —3,5 протягом доби (інтрагастральний pH для омепразолу — $< 2,0$, лансопразолу — $< 3,0$, пантопразолу — $< 2,5$). Це досить важливо для підтримки гомеостазу при виразковій хворобі та профілактики кровотеч, з урахуванням зниження агрегації тромбоцитів та активізації фібринолізу при $\text{pH} < 3,5$ —4. У хворих з пептичними виразками більша частина пепсину перебуває в активному стані. Функція головних клітин підвищена, продукується надмірна кількість пепсину, водночас як продукція білків слизу різко знижується. У хворих на виразкову хворобу у порції шлункового вмісту натще протеолітична активність збільшувалася порівняно зі здоровими в 1,6 разу, у базальній — в 1,4, у стимульованій — в 1,6 разу. На нашу думку, застосування рабепразолу («Баролу») виправдано не тільки з огляду на його інгібуючий вплив на паріетальні клітини та гелікобактерну інфекцію, а й для блокування головних клітин, що сприяє зниженню протеолітичної активності вмісту шлунка.

Позитивна морфометрична динаміка виявлялася у виразному зменшенні об'єму клітинних запальних інфільтратів як у залозах, так і в стромі, що вказує на зниження запальної активності під впливом лікування. Між зміною морфометричних показників і ступенем ерадикації встановлено прямий кореляційний зв'язок ($r = +0,88$). В обох групах спостерігалося зменшення активності антрального гастриту та гастриту тіла шлунка (табл. 2).

У разі застосування схеми з рабепразолом («Баролом») відсоток поліпшення був навіть дещо вищим, що важливо для лікаря в плані вибору препарата-генерика з реальною ефективністю за доступною вартістю. Ерадикаційна терапія до 10-ї доби лікування виявилася успішною у 93,3% хворих з основної групи і 80,0% з контрольної (відповідно 14 і 12 хворих). У 100% хворих з основної групи до 28-ї доби лікування спостерігалася клінічна та ендоскопічна ремісія виразкової хвороби ($P < 0,05$).

Випадки побічної дії ІПП (сухість у роті, метеоризм, діарея) зустрічалися в обох групах, але були поодинокими і не потребували відміни препарату чи змен-

Таблиця 1. Динаміка больового синдрому під впливом рабепразол- та омепразоласоційованих антигелікобактерних схем лікування, %

Термін	Рабепразол («Барол»; n = 15)		Омепразол (n = 15)		P
	Абс.	p $\pm$ mp	Абс.	p $\pm$ mp	
До 2-ї доби	5	33,3 $\pm$ 9,3	2	13,33 $\pm$ 9,3	$< 0,05$
До кінця 1-го тижня	12	80,0 $\pm$ 10,3	11	73,3 $\pm$ 10,3	$> 0,05$

Таблиця 2. Динаміка активності запального процесу в слизовій оболонці корпуса та антрального відділу шлунка під впливом рабепразол- та омепразоласоційованих антигелікобактерних схем лікування

Процес	Рабепразол («Барол»; n = 15)		Омепразол (n = 15)		P
	Абс.	p ± mp	Абс.	p ± mp	
Зменшення активності корпус-гастриту	13	86,6 ± 9,3	10	66,6 ± 9,3	> 0,05
Зменшення активності антрум-гастриту	14	93,3 ± 9,3	11	73,3 ± 9,3	> 0,05

шення дози. Негативної побічної дії рабепразолу («Баролу») за 6 міс подальшого спостереження не виявлено. Доступна ціна рабепразолу («Баролу») підвищує затратну ефективність лікування.

Висновки

1. Результати свідчать про переваги комбінованих з ІПП антигелікобактерних схем лікування пептичних виразок, зокрема бароласоційованої (порівняно з омепразоласоційованою) схеми.

2. Досягнення швидкої (за 1-шу добу) стабільної кислотної супресії під впливом рабепразолу («Баро-

лу») забезпечує швидше купірування клінічної симптоматики, вищу частоту гоєння пептичних виразок.

3. Зменшення об'єму шлункового соку створює умови для підвищення концентрації антибіотиків у осередку ураження та сприяє ерадикації *H. pylori*, а капсульна форма рабепразолу («Баролу») з кишковорозчинними пелетами забезпечує відсутність клінічно значущих побічних ефектів.

4. «Барол» як антисекреторний засіб у складі антигелікобактерної терапії сприяє нормалізації співвідношення агресивних і захисних чинників шлункового вмісту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Руденко Н.Н., Дорофеев А.Э., Томаш О.В. и др. Сравнительная эффективность лансопразол (ланпро)- и омепразоласоцированных антихеликобактерных схем при пептических язвах двенадцатиперстной кишки // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 1 (21).— С. 83—85.
2. Ткач С.М. Эффективность контролока при функциональной диспепсии // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 1 (21).— С. 76—79.
3. Фадеев Г.Д. Маастрихтский консенсус-2. Как пользоваться рекомендациями практическому врачу // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 1.— С. 29—31.
4. Харченко Н.В., Черненко В.В. 14-я объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя (14th United

European gastroenterology week) // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 6 (32).— С. 100—102.

5. Шептулин А.А., Киприанис В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 2.— С. 88—91.

6. Antos D., Schneider-Brachert W., Bastien E. et al. 7-day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity // *Helicobacter*.— 2006.— N 11 (1).— С. 39—45.

7. Giannini E.G., Bilardi C., Dulbecco P. et al. Can *Helicobacter pylori* eradication regimens be shortened in clinical practice? An open-label, randomized, pilot study of 4 and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin, and tinidazole // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2006.— N 40 (6).— P. 515—520.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБЕПРАЗОЛА («БАРОЛА») И ОМЕПРАЗОЛА ПРИ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЕ

Т.Д. Никула, В.А. Мойсеенко, Н.С. Милованова

Изложен опыт применения рабепразола («Барола») в составе тройной эрадикационной терапии для лечения пациентов с пептической язвой двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*. Изучены темпы рубцевания язв, эрадикационный эффект и степень морфологических изменений слизистой оболочки желудка. Рабепразолассоциированная схема антихеликобактерного лечения более эффективна (в сравнении с омепразолом) у больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки.

COMPARATIVE ESTIMATION OF CLINICAL EFFICACY OF APPLY RABEPRAZOLE (BAROL) AND OMEPRAZOLE OF THE PATIENTS WITH PEPTIC DUODENAL ULCER

T.D. Nykula, V.O. Moysyenko, N.S. Milovanova

The article presents an experience of usage of rabeprazole (Barol) as a component of triple therapy in the treatment of patients with *H. pylori*-associated duodenal ulcer. The rate of ulcer scarring, eradication effect and degree of gastric mucosa morphological changes were studied. Rabeprazole-associated scheme of anti-helicobacter treatment in patients with peptic duodenal ulcer appeared to be more effective (in comparison with omeprazole).