

«Нексиум» (эзомепразол) — новое слово в лечении кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта*

Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных ингибиторам протонной помпы (ИПП), интерес к ним среди врачей и пациентов не снижается. Обусловлено это большой актуальностью кислотозависимых заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также высокой эффективностью этой группы лекарственных средств в борьбе с ними. Среди препаратов базисной терапии данных заболеваний, к которым относятся М-холинолитики, блокаторы H₂-рецепторов, а также ИПП, последние по праву занимают ведущее место.

История ИПП начинается с 1979 г., когда компанией AstraZeneca был синтезирован омепразол. На сегодняшний день существует 5 поколений этих препаратов: помимо омепразола, к ним относятся лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол. Особый интерес сегодня представляет эзомепразол, разработанный компанией AstraZeneca и представленный на фармацевтическом рынке Украины оригинальным препаратом «Нексиум». Его особенностью и уникальностью является то, что это первый чистый оптический изомер среди ИПП (S-стереоизомер омепразола); все остальные представители этой группы являются смесью S- и R-изомеров (рацематами). Благодаря этому достигается улучшение фармакокинетического профиля и значительное повышение биодоступности препарата, что обеспечивает лучшее подавление продукции соляной кислоты париетальными клетками желудка.

Фармакокинетика эзомепразола

После перорального приема эзомепразол всасывается в тонкой кишке и транспортируется к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка, где путем диффузии накапливается в просвете секреторных канальцев. Там под действием кислой среды происходит переход эзомепразола в активную форму — сульфенамид, что обеспечивает связывание его с тиоловыми

группами цистеина в составе протонной помпы и ингибирование этого фермента. Результатом является снижение секреции соляной кислоты в желудке.

Эзомепразол обладает уникальной системой доставки действующего вещества — MUPS (Multiple Unit Pellet System). Это новая форма, которая обеспечивает максимальную защиту действующего вещества и одновременно быструю его доставку к месту абсорбции в двенадцатиперстной кишке. Таблетка МАПС состоит из 1 тыс. микрокапсул с активным веществом, поэтому она быстро растворяется в желудке, и ИПП без задержки поступает в двенадцатиперстную кишку, где всасывается в кровь.

При сравнении применения эзомепразола и омепразола по 20 мг в течение 5 дней было установлено, что площадь под кривой зависимости «концентрация — время» (AUC) в первом случае была на 70 % больше [2]. Это обусловлено тем, что S-стереоизомер омепразола в меньшей степени метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP2C19) в печени и имеет меньший клиренс по сравнению с R-изомером [1]. Эту особенность необходимо учитывать еще и потому, что полиморфизм гена CYP2C19 в популяции достаточно значительный, что не позволяет с большой точностью предсказывать эффективность ИПП, метаболизируемых этим ферментом, и обуславливает наличие лиц, резистентных к этим препаратам. С появлением «Нексиума» проблему удалось решить [7].

В двойном слепом исследовании у 36 пациентов средние значения AUC на 5-й день приема эзомепразола в суточной дозе 40 и 20 мг были в 5,2 раза выше, чем при приеме омепразола в дозе 20 мг/сут, и составили соответственно 12,6; 4,2 и 2,3 мкмоль/(л·ч) ($p < 0,0001$) [10]. При этом биодоступность и AUC препарата увеличиваются в течение 1-й нед применения. Так, при приеме эзомепразола в дозе 20 мг/сут биодоступность увеличилась с 50 до 68 %, а при его применении в дозе 40 мг/сут — с 64 до 89 %. Значения AUC возросли с 1,34 до 2,55 мкмоль/(л·ч) и с 4,32 до 11,21 мкмоль/(л·ч) соответственно [4].

* Здоров'я України.— 2008.— № 6/1 (додатковий).

Фармакодинамика эзомепразола

В исследовании, посвященном применению эзомепразола в дозе 20 и 40 мг/сут в течение 5 дней у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), показатели рН превышали 4,0 более длительное время, чем при терапии омепразолом в дозе 20 мг/сут (Т. Lind et al., 2000). На 5-й день среднее суточное значение рН при лечении эзомепразолом в обеих дозах также было выше, чем при использовании омепразола (4,1 и 4,9 против 3,6; $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) [10].

Идентичные результаты были получены при сравнении эффективности эзомепразола 40 мг/сут с омепразолом 40 мг/сут у пациентов с ГЭРБ. При использовании эзомепразола значение рН превышало 4,0 более длительное время, чем при применении омепразола в дозе 40 мг. На 5-й день значение рН сохранялось выше 4,0 на протяжении более 12 ч соответственно у 88 и 77 % пациентов, принимавших эзомепразол и омепразол.

Эффективность снижения желудочной кислотности у эзомепразола также сравнивалась с ланзопразолом (К. Rohss et al., 2000). Ежедневный прием эзомепразола 40 мг/сут обеспечивал лучший контроль желудочной секреции по сравнению с ланзопразолом в дозе 30 мг/сут [13].

В исследовании применения эзомепразола и пантопразола в дозе 40 мг/сут у пациентов с ГЭРБ среднесуточное значение рН составило 4,7 против 3,7 ($p < 0,001$) соответственно (С. Wilder-Smith et al., 2000). На 5-е сутки значение внутрижелудочного рН превышало 4,0 на протяжении 12 и 16 ч у 90 и 50 % добровольцев группы эзомепразола и только у 30 и 10 % из группы пантопразола ($p < 0,0001$ и $p < 0,001$ соответственно) [20].

Клиническая эффективность «Нексиума» Контроль уровня желудочной кислотности

Эффективность применения «Нексиума» для контроля повышенной секреции соляной кислоты изучалась в открытом многоцентровом исследовании (длительностью 12 мес), в которое включали пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона, а также с идиопатической желудочной гиперацидностью (D.C. Metz et al., 2007). Изначально использовали дозировку эзомепразола 40 мг 2 раза в сутки, которая при необходимости увеличивалась. Контроль желудочной кислотности проводился на 10-й и 20-й день, а также через 3, 6 и 12 мес после начала лечения. Полностью прошел курс лечения 21 пациент, 17 из которых через 6 мес принимали «Нексиум» в начальной дозе, у 3 она была увеличена до 80 мг 2 раза в сутки и у 1 — до 80 мг 3 раза в сутки. Эф-

фективность данной терапии (нормализация уровней кислотности) составила 94 % в 1-й группе и 100 % — во 2-й и 3-й. Через 12 мес 16 больных принимали «Нексиум» в начальной дозе, 4 — в дозе 80 мг 2 раза в сутки и 1 — 80 мг 3 раза в сутки. Эффективность в 1-й группе составила 88 %, а во 2-й и 3-й — 100 % [11].

Относительно снижения уровня желудочной кислотности особый интерес представляет исследование, в котором сравнивали эффективность эзомепразола с препаратами ИПП всех поколений (К. Rohss et al., 2004). У пациентов с ГЭРБ применяли эзомепразол 40 мг/сут, омепразол 20 мг/сут, ланзопразол 30 мг/сут, пантопразол 40 мг/сут и рабепразол 20 мг/сут в течение 5 дней. Контроль желудочной кислотности проводили в 1-й и 5-й день. Уровень рН $> 4,0$ в группе эзомепразола удерживался на протяжении более длительного периода времени по сравнению с другими ИПП как в 1-й день (эзомепразол 40,6 % против ланзопразола 33,4 %, $p = 0,0182$; эзомепразол 50,3 % против пантопразола 29,1 %, $p < 0,001$; эзомепразол 41,0 % против рабепразола 29,4 %, $p = 0,002$), так и на 5-й день (эзомепразол 57,7 % против ланзопразола 44,5 %, $p < 0,0001$; эзомепразол 69,8 % против омепразола 43,7 %, $p < 0,0001$; эзомепразол 67,0 % против пантопразола 44,8 %, $p < 0,001$; эзомепразол 59,4 % против рабепразола 44,5 %, $p < 0,0001$) после начала применения [14].

Результаты данных исследований свидетельствуют о высокой эффективности «Нексиума» для контроля уровня кислотности желудка.

ГЭРБ

В 8-недельном многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность «Нексиума» 40 мг/сут и омепразола 20 мг/сут для лечения ГЭРБ у 2425 пациентов с отрицательными серологическими анализами на *H. pylori* (J. Richter et al., 2001). Через 4 нед от начала лечения в группе эзомепразола эффективность терапии была значительно выше по сравнению с группой омепразола (81,7 и 68,7 % соответственно). Через 8 нед проведения лечения данными препаратами количество излеченных пациентов в группе «Нексиума» также было больше (93,7 против 84,2 %, $p < 0,001$) [12].

Эффективность лечения ГЭРБ эзомепразолом в суточной дозе 40 мг также сравнивалась с ланзопразолом в дозе 30 мг/сут (D. Castell et al., 2002). Испытание проводилось среди 5241 пациента с эндоскопически подтвержденным эрозивным рефлюксэзофагитом. Было показано, что эффективность лечения «Нексиумом» длительностью 4 и 8 нед была выше по сравнению с

терапией лансопразолом на протяжении того же периода [3].

В исследовании применения «Нексиума» в режиме «по требованию» длительностью 6 мес основной задачей было определить эффективность поддерживающей противорецидивной терапии ГЭРБ с помощью эзомепразола (N. Talley et al., 2002). Пациентов в количестве 721 человек с эндоскопически негативной ГЭРБ разделили на 3 группы: эзомепразола 20 мг/сут ($n = 282$), 40 мг/сут ($n = 293$) и плацебо ($n = 146$). При этом больные могли отказаться от предложенного лечения в случае его неэффективности. Обе дозы эзомепразола были значительно эффективнее по сравнению с плацебо. Около 90 % пациентов закончили 6-месячный курс лечения в группах «Нексиума», отметив положительную динамику и повышение качества жизни, в то время как в группе плацебо частота прекращения лечения превышала 40 %. При этом у большинства пациентов, принимавших «Нексиум», в последующем не отмечалось жалоб со стороны верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [16].

В двух испытаниях со сходными дизайнами (D. Johnson et al., 2001; N. Vakil et al., 2001) также ставилась задача определить эффективность поддерживающей противорецидивной терапии ГЭРБ с помощью эзомепразола. Была показана высокая эффективность «Нексиума» в половинной суточной дозе (20 мг) для профилактики рецидивов ГЭРБ после проведенного успешного стартового лечения [8, 18].

Исходя из результатов этих исследований, можно говорить о высокой эффективности «Нексиума» не только в лечении ГЭРБ, но и в профилактике ее рецидивов. Симптоматическая терапия «Нексиумом» «по требованию» может выступать как более эффективная и безопасная альтернатива стандартному длительному приему ИПП предыдущих поколений.

Хеликобактерассоциированная язвенная болезнь

В рандомизированном многоцентровом исследовании проводилось сравнение эффективности терапии «Нексиумом» и омепразолом у 374 пациентов с клинически активной дуоденальной язвой, инфекционная природа которой была подтверждена дыхательным тестом (I.M. Subei et al., 2007). Пациенты получали эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки или омепразол в той же дозе, а также амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки и кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед. При этом в группе омепразола через 7 дней продолжали монотерапию этим препаратом еще в течение 3 нед, а больным, получавшим эзомеп-

разол, назначали плацебо на тот же период. Эндоскопический контроль состояния язвенного дефекта проводился через 4 и 8 нед после начала лечения. При этом частота заживления язвы была сравнима в обеих группах и составила через 4 нед 74 и 76 %, а через 8 нед — 87 и 88 % в первой и второй группах соответственно, что свидетельствует о высокой эффективности «Нексиума» в комплексной терапии хеликобактерассоциированной язвенной болезни. Недельный курс применения эзомепразола позволил достичь результатов, аналогичных 3-недельному курсу лечения омепразолом [15].

Эффективность эзомепразола в схемах антихеликобактерной терапии изучалась еще в двух исследованиях (Z. Tulassay et al., 2001; S. Veldhuyzen van Zanten et al., 2000). В первом исследовании принимали участие пациенты с обострением язвенной болезни, а во втором — с ремиссией. Схемы лечения были аналогичны таким в предыдущем исследовании. Через 4 нед после прекращения терапии частота эрадикации *H. pylori* у больных с обострением язвенной болезни, получавших «Нексиум» в течение 7 дней и омепразол на протяжении 28 дней, по данным дыхательного теста и гистологического исследования составила 86 и 88 % соответственно, а рубцевание язвенного дефекта наблюдалось в 91 и 92 % случаев. У больных с пептической язвой в фазе ремиссии частота эрадикации *H. pylori* составила 89,7 и 87,8 % в группах эзомепразола и омепразола соответственно [17, 19].

Гастропатии, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)

Эффективность «Нексиума» в терапии пациентов с жалобами на дискомфорт, боли в эпигастрии и изжогу после длительного приема НПВП изучалась в клинических исследованиях NASA2 (Nexium AntiInflammatory Symptom Amelioration) и SPACE2 (Symptom Prevention by Acid Control with Esomeprazole) (C. Hawkey et al., 2007). В испытаниях приняли участие 604 пациента, которые по медицинским показаниям длительно принимали НПВП. Они были разделены на группы эзомепразола 20 и 40 мг/сут, а также плацебо. По прошествии 6 мес в группах «Нексиума» первоначальные симптомы сохранились лишь в 29 ($p = 0,006$) и 26 % ($p = 0,001$) случаев, тогда как в группе плацебо — в 39 %. Эти результаты свидетельствуют об эффективности эзомепразола в лечении осложнений длительной терапии НПВП. Применение «Нексиума» может значительно повысить качество жизни пациентов, вынужденных принимать НПВП [6].

Выводы

Эзомепразол («Нексиум») — это первый ингибитор протонной помпы, синтезированный в виде оптического изомера. Такая особенность препарата дает возможность устранить главный недостаток ИПП — значительную вариабельность метаболизма. Эзомепразол («Нексиум») в клинических исследованиях превосходил омепразол и другие препараты группы ИПП по

эффективности при лечении основных кислото-зависимых заболеваний верхних отделов желудочнокишечного тракта и при этом хорошо переносился пациентами. Применение «Нексиума» позволило предложить пациентам новую эффективную схему для профилактики рецидивов ГЭРБ (терапию «по требованию»). Все это делает «Нексиум» препаратом выбора среди ИПП.

Подготовил Дмитрий Демьяненко

Список литературы

- Andersson T., Bredberg E., Sunzel M. Pharmacokinetics (PK) and effect on pentagastrin stimulated peak acid output (POA) of omeprazole and its 2 optical isomers, S-omeprazole/esomeprazole and R-omeprazole // *Gastroenterology*.— 2000.— N 118.— P. 1210.
- Andersson T., Rohss K., HassanAlin M. Pharmacokinetics (PK) and doseresponse relationship of esomeprazole (E) // *Gastroenterology*.— 2000.— N 118.— P. A1210.
- Castell D., Kahrilas P. et al. Esomeprazole provides more effective healing than lansoprazole in GERD patients with erosive esophagitis // *Gut*.— 2001.— Vol. 49 (suppl. III).— P. A3363.
- HassanAlin M., Andersson T., Bredberg E. et al. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2000.— N 56.— P. 665—670.
- Hasselgren G., HassanAlin M., Andersson T. et al. Pharmacokinetic study of esomeprazole in the elderly // *Clin. Pharmacokinet.*— 2001.— N 40.— P. 145—150.
- Hawkey C.J., Talley N.J., Scheiman J.M. et al. Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated upper gastrointestinal symptoms: the NASA2 and SPACE2 studies // *Arthritis Res. Ther.*— 2007.— N 9.— P. R17.
- Horai Y., Kimura M., Furuie H. et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— N 15.— P. 805—812.
- Johnson D., Benjamin S., Vakil N. et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, doubleblind, placebocontrolled study of efficacy and safety // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— N 96.— P. 27—34.
- Junghard O., HassanAlin M., Hasselgren G. The effect of AUC and Cmax of esomeprazole on acid secretion and intragastric pH // *Gastroenterology*.— 2000.— N 118.— P. A17.
- Lind T., Rydberg L., Kyleback A. et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— N 14.— P. 861—867.
- Metz D.C., Sostek M.B., Ruzsniowski P. et al. Effects of esomeprazole on acid output in patients with Zollinger–Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— 102 (12).— P. 2648—2654.
- Richter J., Kahrilas P., Johanson J. et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— N 96.— P. 656—665.
- Rohss K., ClaarNilsson C., Rydholm H. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than lansoprazole 30 mg // *Gastroenterology*.— 2000.— N 118.— P. A20.
- Rohss K., Lind T., WilderSmith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastroesophageal reflux symptoms // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2004.— N 60.— P. 531—539.
- Subei I.M., Cardona H.J., Bachelet E. et al. One week of esomeprazole triple therapy vs. 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in *Helicobacter pylori* positive patients // *Dig. Dis. Sci.*— 2007.— N 52 (6).— P. 1505—1512.
- Talley N., Venables T., Green J. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the longterm management of patients with endoscopynegative GERD: a placebocontrolled trial of ondemand therapy for 6 months // *Gastroenterology*.— 2000.— N 118.— P. A658.
- Tulassay Z., Kryszewski A., Dite P. et al. One week of treatment with esomeprazolebased triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2001.— N 3.— P. 1457—1465.
- Vakil N., Shaker R., Johnson D. et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive esophagitis: a 6-month, randomized, doubleblind, placebocontrolled study of efficacy and safety // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— N 15.— P. 927—935.
- Veldhuyzen van Zanten S., Lauritsen K., Delchier J.C. et al. Oneweek triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— N 14.— P. 1605—1611.
- Wilder-Smith C., Rohss K., Lundin C. Esomeprazole (E) 40 mg provides more effective acid control than pantoprazole (P) 40 mg // *Gastroenterology*.— 2000.— N 118.— P. A22.