

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «БАРОЛ» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТОМ

**В.П. Шипулин, А.Н. Кожевников**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

**Ключевые слова:** кислотозависимые заболевания, ГЭРБ, ингибиторы протонной помпы, омепразол, рабепразол, «Барол».

Во всем мире кислотозависимые заболевания (КЗЗ) по-прежнему остаются актуальной проблемой, требующей своевременной диагностики и адекватного лечения. Среди них первые места по распространенности занимают язва двенадцатиперстной кишки и желудка, а также гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). В последние годы к кислотозависимым заболеваниям стали также относиться и функциональную диспепсию. К редким кислотозависимым состояниям относят патологическую гиперсекрецию при гиперпаратиреозе, гиперкальциемии, синдроме Золлингера — Эллисона.

Классическим примером КЗЗ является ГЭРБ. Эта проблема во всем мире чрезвычайно актуальна в связи с широкой распространенностью, выраженным ухудшением качества жизни пациентов в связи с изжогой, а также возможными осложнениями, в частности развитием кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода (пищевод Барретта) и аденокарциномы пищевода [7]. По данным систематического обзора популяционных исследований, распространенность изжоги и/или регургитации варьирует от 10 до 48%. К примеру, 61 млн человек в США испытывают изжогу 1 раз в месяц, а более 2 раз в неделю она беспокоит 18 млн американцев [11, 16]. Последние исследования в отношении связи рака пищевода и ГЭРБ показали, что появление изжоги и/или регургитации у пациентов чаще одного раза в неделю ассоциировано почти с 8-кратным увеличением риска аденокарциномы пищевода. А персистенция симптоматики более 20 лет повышает риск рака пищевода в 43,5 раза [14].

Основой лечения КЗЗ вообще и ГЭРБ, в частности, является антисекреторная терапия, в которой несомненными лидерами на сегодняшний день являются препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) [7, 20]. Благодаря механизму действия на молекулярном уровне (блокирование финальной фазы секреции водородных ионов независимо от вида стимуляции рецепторного аппарата париетальной клетки) ИПП являются самыми эффективными кислотоснижающими препаратами. Кроме того, молекулярный механизм действия обуславливает низкую частоту побочных эффектов этой группы препаратов. Именно благодаря высокой эффективности и безопасности ИПП быстро завоевали популярность во всем мире, а их широкое применение в клинической практике позволило достичь огромного прогресса в лечении КЗЗ.

Наиболее изучен на сегодняшний день ИПП 1-го поколения — омепразол, который вышел на официальный фармацевтический рынок еще в 1988 г. Им пролечено уже несколько десятков миллионов больных. Кроме него, в арсенале врача-гастроэнтеролога имеется лансопразол, а также ИПП 2-го поколения — пантопразол и рабепразол. В последние 5 лет для лечения КЗЗ стали использовать новый ИПП — эзомепразол. Это первый оптический изомер омепразола. Завершаются клинические испытания препарата 3-го поколения — тенатопразола.

По конечному клиническому эффекту при КЗЗ в сопоставимых дозах все ИПП примерно одинаковы [18]. И эффективность их доказана в многочисленных строго контролируемых многоцентровых исследованиях на десятках тысяч больных. Кроме того, молекулярный механизм действия обуславливает низкую частоту побочных влияний [2]. Однако по скорости наступления эффекта, длительности действия, антихеликобактерному эффекту и активности взаимодействия с системой цитохрома P450 между ИПП есть различия [4, 5, 8, 12, 15].

## **Преимущества ИПП 2-го поколения над ИПП 1-го поколения**

- ИПП 2-го поколения не взаимодействуют или слабо взаимодействуют с системой цитохрома P450.
- ИПП 2-го поколения оказывают более выраженный и быстрый антисекреторный эффект, более стойко и длительно удерживают pH > 4.
- ИПП 2-го поколения лучше переносятся пациентами, быстрее купируют основные клинические симптомы ГЭРБ и способствуют заживлению пептических эрозий и язв.

Эти различия обусловлены разницей в химической структуре ИПП, что отражается прежде всего на метаболизме и фармакокинетике: различен диапазон pH, в котором происходит их активация, отличаются скорость наступления и длительность эффекта, разные профиль межлекарственных взаимодействий и антихеликобактерный эффект.

Эталонным и наиболее изученным ИПП является омепразол. Это первый высокоспецифичный препарат, селективно концентрирующийся и активизирующийся в секреторных каналах париетальных клеток и блокирующий H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазу путем окисления сульфгидрильных групп некоторых аминокислот ее альфа-субъединицы. Это приводит к подавлению как

базальной, так и стимулированной (любым веществом) секреции, поскольку омепразол, как и другие ИПП, воздействует не на рецепторный аппарат париетальной клетки, а на внутриклеточный фермент. Однократная доза омепразола в 20 мг ингибирует желудочную секрецию в течение 24 ч, незначительно уменьшая объем желудочного сока, секрецию пепсина и внутреннего фактора, существенно не влияя на моторную функцию желудка. Действие наступает быстро, эффект зависит от дозы, и желудочный показатель pH увеличивается примерно в течение первых 4 сут лечения, а затем стабилизируется. Через 7 сут приема суточная продукция соляной кислоты снижается более чем на 95% [5, 12, 17–20].

Омепразол эффективнее ранитидина также при тяжелых рефрактерных эрозивно-язвенных рефлюкс-эзофагитах. После 4 нед лечения полное заживление отмечалось в 50% случаев при лечении омепразолом (20 мг/сут) и только в 20% при приеме ранитидина (150 мг 2 раза/сут), а через 8 нед лечения — соответственно в 79,3 и 34,5% [20].

Поскольку омепразол и другие ИПП метаболизируются в печени, они в той или иной мере влияют на микросомальные ферменты гепатоцитов, изменяя монооксидазную активность системы цитохрома P450. Это может приводить к неблагоприятным эффектам при одновременном приеме ИПП с другими препаратами, метаболизирующимися этой же системой. Так, омепразол ингибирует метаболизм диазепамы, фенитоина и R-варфарина в печени, способен потенцировать гепатотоксические эффекты фенацетина и ацетаминофена. При хронических заболеваниях печени биодоступность омепразола повышается в 2 раза, поэтому из-за удлинения времени его выведения дозы необходимо снижать [5, 6, 10, 13, 20].

Среди других неблагоприятных эффектов омепразола обращают внимание иногда вызываемая им гипергастринемия в течение первых 2 нед лечения, а также обусловленная этим эффектом гиперплазия энтерохромаффиноподобных и эндокринных (G- и D-) клеток в слизистой оболочке желудка. В связи с этим в эксперименте интенсивно изучали возможное действие омепразола и других ИПП на возникновение карциноидных опухолей желудка. В единичных работах на крысах такой эффект был описан после 2-летнего хронического применения омепразола, однако только в дозах, более чем в 300 раз превышающих терапевтические у человека. Многочисленные исследования у людей не выявили изменений количества и соотношения энтерохромаффинных, G- и D-клеток в слизистой оболочке желудка при применении омепразола и других ИПП в рекомендуемых терапевтических дозах, а также развития карциноидных опухолей желудка [6, 18, 13, 15]. Омепразол и другие ИПП в подавляющем большинстве случаев хорошо переносятся даже в высоких дозах (360 мг/сут). Сообщений о клинически значимых побочных эффектах омепразола нет, хотя его применяли уже более чем у 100 млн больных. Противопоказаниями для назначения омепразола и других ИПП являются гиперчувствительность к препарату, беременность и период лактации.

В 1996 г. синтезирован самый быстрый и мощный ИПП — рабепразол, что стало еще одним шагом в

лечении кислотозависимых заболеваний. В лабораторных исследованиях показано, что рабепразол быстрее блокирует функции протонной помпы по сравнению с другими ИПП. Активация рабепразола при pH желудка 1,2 происходит за 1,3 мин, в то время как лансопразола и омепразола — примерно за 2 мин, а пантопразола — за 4 мин. Даже при pH 5,1 для активации рабепразола необходимо минимум 7,1 мин, в то время как омепразол и лансопразол при таком pH активируются через 1,4 и 1,5 ч, а пантопразол — через 4,7 ч. Благодаря скорости активации принятый внутрь рабепразол обеспечивает самый быстрый из всех ИПП антисекреторный эффект и является «золотым стандартом» кислотоснижающей терапии [1, 2, 12].

Необходимым условием эффективного лечения заболеваний, вызванных инфекцией *H. pylori*, является эрадикация этой инфекции. В состав всех международно рекомендованных схем эрадикации входят ИПП [4, 9, 10, 12, 19]. Исследования показали, что ИПП 1-го поколения (омепразол) создают оптимальный для эрадикации уровень pH лишь к 4–5-м суткам терапии в связи с медленным конвертированием в активную форму, тогда как рабепразол, ингибитор 2-го поколения, конвертируется максимально быстро, и его антисекреторный эффект становится оптимальным для эрадикации уже в 1-е сутки лечения [1, 12, 19]. Рабепразол обладает уникальными фармакологическими свойствами. Уже первая его доза обеспечивает 88% от возможного подавления кислотной секреции. Препарат в более выраженной степени угнетает общую кислотность по сравнению с омепразолом как в течение суток, так и в периоды, связанные с приемами пищи. Показатель 24-часовой внутрижелудочной кислотности при этом после приема рабепразола уменьшается на 66%, тогда как после приема омепразола — только на 35% [1]. Кроме того, рабепразол обладает наибольшей самостоятельной антихеликобактерной активностью. В лабораторных исследованиях (*in vitro*) показано, что минимальная ингибирующая концентрация рабепразола в 30 раз меньше, чем омепразола [9].

Следует подчеркнуть, что быстрота и полнота ингибирования секреции соляной кислоты никак не отражаются на безопасности рабепразола, наоборот, благодаря тому, что метаболизируется он в основном неферментным путем, этот препарат безопасен в отношении как побочных эффектов, так и межлекарственных взаимодействий. В отличие от омепразола, рабепразол имеет более низкую аффинность к печеночной цитохром P450-ферментной системе, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с феназепамом, диазепамом, дигоксином, теофиллином, карбамазепином, диклофенаком, фенитоином, варфарином, нифедипином, метопрололом или этанолом, что значительно расширяет область применения. Кроме того, в отличие от омепразола он не снижает эффективности гормональных контрацептивных препаратов. Его фармакокинетика существенно не меняется при совместном приеме антацидов, дигоксина или теофиллина [2].

Таким образом, основными преимуществами рабепразола являются: быстрота проявления максимального эффекта (действие первой дозы) и улуч-

шение качества жизни пациентов с момента начала лечения, отсутствие «прорыва гастроэзофагеального рефлюкса», стандартная доза для больных любого возраста, а также с сопутствующей патологией, отсутствие взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися печеночной ферментной системой цитохрома P450. Продолжительный прием рабепразола не вызывает гиперплазии энтерохромаффинных клеток, метаплазии и дисплазии желудочного эпителия. Препарат хорошо переносится пациентами и имеет минимальное количество побочных эффектов. Таким образом, рабепразол можно считать наиболее перспективным из ИПП.

Нами было проведено сравнительное исследование клинической эффективности лечения пациентов с ГЭРБ рабепразолом («Барол» компании «Мега Лайф-сайенсиз Пти Лтд») и омепразолом, целью которого было сравнить быстроту купирования симптоматики и скорость заживления эрозий при рефлюкс-эзофагите.

#### Материалы и методы исследования

Пролечено 56 пациентов (32 мужчины и 24 женщины) с эндоскопически позитивной ГЭРБ. Критерии включения в исследование: 1) рефлюкс-эзофагит, выявляемый при эндоскопии; 2) согласие пациента. Критерии исключения: 1) непереносимость ингибиторов протонной помпы; 2) прием ИПП на момент обращения к врачу; 3) беременность; 4) тяжелые сопутствующие заболевания (сердечная недостаточность, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность; 5) отказ пациента. Видеоэзофагогастродуоденоскопию проводили с помощью систем EVIS-160, EVIS-140 (Olympus, Япония). В первую группу вошли 30 пациентов с рефлюкс-эзофагитом (16 мужчин и 14 женщин). Степень А по Лос-Анджелесской классификации была выявлена у 19 человек, В — у 11. Вторую группу составили 26 (16 мужчин и 10 женщин) пациентов. Эзофагит степени А был у 18 пациентов, В — у 8. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, а также исходному уровню желудочной секреции, установленному при базальной топографической экспресс-рН-метрии (с помощью системы регистрации внутриполостного рН «Оримет», Украина). Инфицированность *H. pylori* устанавливали с помощью <sup>13</sup>C-уреазного

дыхательного теста (инфракрасный спектрофотометр IRIS, Wagner, Германия). Достоверных отличий по частоте инфицированности *H. pylori* между группами не было. В основном больные жаловались на ежедневную изжогу, провоцируемую приемом пищи и/или наклонами туловища, физическими нагрузками. Лечение проводили в соответствии с рекомендациями Генвальского консенсуса по диагностике и терапии ГЭРБ 1999 г. [7]. Пациенты 1-й группы (n = 30) принимали «Барол» по 20 мг/сутки в течение 30 сут, 2-й также в течение 30 сут назначали омепразол по 20 мг/сут. Контрольную гастроскопию выполнено пациентам обеих групп через месяц лечения. Статистическую обработку данных проводили с помощью общепринятых правил вариационной статистики с использованием компьютерной программы «Статистика».

#### Результаты и их обсуждение

У пациентов 1-й группы (принимали «Барол») исчезла изжога в среднем за (1,4 ± 0,8) сут, 2-й (омепразол) — за (5,1 ± 1,9) сут. Отличие по скорости купирования симптомов достоверны (P < 0,05). Ночная изжога в начале лечения наблюдалась у 1 пациента 1-й (3,3%) группы и у 7 (26,9%) из 2-й. Исчез рефлюкс-эзофагит, по данным контрольной гастроскопии, у 28 пациентов 1-й группы (93,3%), у 2 больных регрессировал эзофагит от степени В к степени А. Во 2-й группе заживление слизистой оболочки отмечено у 19 (73,1%) пациентов, у 6 — регрессия от степени В к степени А, у одного пациента улучшения не отмечено. Отличия в частоте заживления эзофагита между группами достоверны (P < 0,05). Клинически значимых побочных эффектов не зарегистрировано.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преимуществах препарата «Барол» в плане скорости наступления и полноты клинического эффекта.

#### Выводы

1. «Барол» обеспечивает быстрое купирование изжоги (1—2 сут) у больных с рефлюкс-эзофагитом.
2. «Ночные прорывы» кислотности при лечении «Баролом» наблюдаются реже, чем омепразолом.
3. Клиническая эффективность 30-суточного курса лечения ГЭРБ «Баролом» превышает таковую при терапии омепразолом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никонов Е.Л., Алексеевко С.А., Колтунов С.С., Петренко В.Ф. Сравнительная характеристика антисекреторного эффекта ингибиторов протонной помпы по данным суточного мониторинга интрагастрального рН у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1998.— № 5, Т. 8, прил. 5.— С. 302.
2. Симон В.А. Цитохром P450 и взаимодействие лекарственных веществ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 6.— С. 25—30.
3. Andersson T. Omeprazole drug interaction studies // Clin. Pharmacokinet.— 1991.— 21.— P. 195—212.
4. Axon A. The role of acid inhibition in the treatment of *H. pylori* infection // Scand. J. Gastroenterol.— 1994.— 29, suppl. 201.— P. 16—23.

5. Chiba K., Kobayashi K., Manabe K. et al. Oxidative metabolism of omeprazole in human liver microsomes // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1993.— 266.— P. 52—59.
6. Chiverton S., Howden C., Burget D. et al. Omeprazole/20 mg daily given in the morning or evening: a comparison of effects on gastric acidity, and plasma gastrin omeprazole concentration // Aliment. Pharmac. Therap.— 1992.— 6.— P. 679—684.
7. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — Genval Workshop Report.— 1999.— 44, suppl. 2.— P. 1—16.
8. Ekstrem P., Unge P., Carling L. et al. Lansoprazole versus omeprazole in active duodenal ulcer — a healing study // Gastroenterol.— 1993.— 104.— P. A74.
9. Fujiyama K., Fujioka T., Kodama, Nasu M. Effect of E3810, a novel proton pump inhibitor, against *Helicobacter pylori* // Am. J. Gastroenterol.— 1994.— 89, suppl.— P. 1371. Abstract.

10. Goh K., Parasatki N., Tan K. et al. Omeprazole may kill *H. pylori* // *Am. J. Gastroenterol.*— 1991.— 86.— P. 124.
11. Heading R.C. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1999.— 231.— P. 3—8.
12. Hokari K. et al. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection and CYP2C19 genetic polymorphism // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol. 15, N 9.— P. 1479—1484.
13. Koop H., Kuli S., Flug M. et al. Comparison of 24-h intragastric pH and 24-h gastrin profiles during therapy with the proton pump inhibitors pantoprazole and omeprazole // *Gut.*— 1994.— 35, Suppl. 4.— P. 79.
14. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— 340.— P. 825—831.
15. Lee H., Hakanson R., Karlsson A. et al. Lansoprazole and omeprazole have similar effects on plasma gastrin levels, enterochromaffin-like cells, gastric cells and somatostatin cells in the rat stomach // *Digestion.*— 1992.— 51.— P. 125—132.
16. Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // *Gastroenterol.*— 1997.— 112.— P. 1448—1456.
17. McColl K., Nujumi A., Dorrian C. et al. *H. pylori* and hypergastrinemia during proton pump inhibitors therapy // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1992.— 27.— P. 93—80.
18. McTavish D., Buckley M., Heel R. Omeprazole. An update review of its pharmacology and therapeutic use acid-related disorders // *Drugs.*— 2004.— 42.— P. 138—170.
19. Verdu E., Armstrong D., Frazer R. Interaction between *H. pylori* infection and acid inhibition by omeprazole // *Hepato-gastroenterol.*— 1994.— 41.— P. 94.
20. Wang C., Wang T., Lai K. et al. Double-blind comparison of omeprazole 20 mg and ranitidine 300 mg in duodenal ulcer // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1992.— 7.— P. 572—576.

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТА «БАРОЛ» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З РЕФЛЮКС-ЕЗОФАГІТОМ

**В.П. Шипулін, О.М. Кожевніков**

Проведено порівняльне дослідження клінічної ефективності лікування пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою рабепразолом («Барол» компанії «Мега Лайфсайенсиз Пті Лтд») і омепразолом, метою якого було порівняти швидкість усунення симптоматики і загоєння ерозій. Зникнення печії в пацієнтів першої групи (які лікувалися препаратом «Барол») відбувалося в середньому за  $(1,4 \pm 0,8)$  доби, другої групи (омепразол) — за  $(5,1 \pm 1,9)$  доби. Відмінність за швидкістю усунення симптомів достовірні ( $P < 0,05$ ). Нічна печія на початку лікування спостерігалася в 1 (3,3%) пацієнта першої групи й у 7 (26,9%) — другої. Зникнення рефлюкс-езофагіту за даними контрольної гастроскопії відбулося в 28 (93,3%) пацієнтів першої групи, в 2 пацієнтів спостерігалася регресія езофагіта від ступеня В до ступеня А. В другій групі загоєння слизової було відзначено в 19 (73,1%) пацієнтів, у 6 — регресія від ступеня В до ступеня А, в 1 пацієнта поліпшення стану слизової не відбулося. Відмінності в частоті загоєння езофагіту між групами достовірні ( $P < 0,05$ ). Таким чином, отримані дані свідчать про переваги препарату «Барол» щодо швидкості настання і повноти клінічного ефекту порівняно з омепразолом.

## AN EXPERIENCE OF THE USE OF BAROL PREPARATION FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH REFLUX-ESOPHAGITIS

**V.P. Shipulin, A.N. Kozhevnikov**

The study has been held to compare the clinical efficacy of rabeprazole (Barol of Mega Lifesciences Pti. Ltd) and omeprazole in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease, based on the rate of symptoms removal and erosions healing. The heartburn elimination in patients of the first group (treated with Barol) was gained on average after  $(1.4 \pm 0.8)$  days of treatment, and in the the second group (omeprazole) – after  $(5.1 \pm 1.9)$  days. The difference of the rate of symptoms removal was significant ( $P < 0.05$ ). The night-time heartburn at the beginning of treatment was observed in 1 (3.3 %) patient of the first group and in 7 (26.9%) subjects in the second group. The removal of reflux-esophagitis based on the data of control gastroscopy was observed in 28 (93.3 %) patients of the first group, 2 patients demonstrated esophagitis regression from stage B to stage A. In the second group mucosa healing was marked in 19 (73.1%) patients, and in 6 subjects – esophagitis regression from stage B to stage A. One patient did not show the improvement of mucosa status. The difference in the incidence of esophagitis healing was significant between groups ( $P < 0.05$ ). Thus the data obtained show the prevalence of Barol preparation as regards the quickness and completeness of the clinical effect in comparison with omeprazole.