



Л.Н. Мосийчук, И.В. Кушниренко

ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины»,
Днепропетровск

Оптимизация лечения кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы

Ключевые слова

Энантиомеры, рацематы, эзофагит.

Несмотря на значительное количество препаратов, позволяющих эффективно оказывать помощь при кислотозависимых заболеваниях пищеварительной системы, поиск новых все еще продолжается. В настоящее время пристальное внимание ученых обращено на энантиомеры лекарственных форм препаратов. Известно, что стереоизомеры представляют собой химические структуры, составленные из тех же атомов, связанных той же последовательностью соединений, но с разными трехмерными структурами. Энантиомеры же представляют собой зеркальное отображение стереоизомеров и обладают идентичными физическими и химическими свойствами, за исключением реакций с другими веществами. Теория «левых» и «правых» молекул, предложенная Вант-Гоффом, стала основой стереохимии, а ее автор в 1901 году — первым Нобелевским лауреатом по химии. Энантиомеры идентичны по отношению к обычным химическим реакциям, но различия появляются, когда они присутствуют в другой хиральной молекуле или объекте. В зависимости от способности отклонять плоскополяризованный луч света вправо (по часовой стрелке) или влево (против часовой) энантиомеры соответственно делят на R (rectus) и S (sinistra). Эквимолярную смесь R- и S-энантиомеров называют рацематом.

Преобладающее большинство препаратов, представленных на фармацевтическом рынке, являются рацемическими смесями. В то же время существует много исследований, свидетельствующих о том, что каждый энантиомер может по-разному взаимодействовать с одним и тем же

участком рецептора, что обуславливает разные фармакологический эффект, фармакодинамику и фармакокинетику и может приводить к накоплению неактивного энантиомера или к быстрому устранению основного активного. Таким образом, в рацемических смесях один изомер может быть активным, в то время как другой иметь: нейтральные свойства, низкую активность, антагонистическую активность, самостоятельные полезные свойства либо самостоятельные негативные свойства [9]. В частности, разные энантиомеры имеют селективность при метаболизме печеночными цитохромами [6, 7]. Часто у второго энантиомера проявляются специфические свойства, что может изменить спектр его применения. В связи с этим многие рацематы целесообразно делить на хирально чистые компоненты: R- и S-энантиомеры. Примерами, когда активностью обладает только одна из форм вещества, могут послужить такие препараты, как левоцетиризин, левофлоксацин. S-анаприлин является мощным адренорецептором, а R-анаприлин — нет. Разные свойства энантиомеров могут быть продемонстрированы на таком широкоприменяемом препарате, как левотироксин — природный гормон щитовидной железы, его правовращающий энантиомер R-тироксин понижает уровень холестерина в крови. Бета-адреноблокатор S-карведилол в 100 раз сильнее блокирует β -рецепторы, чем R-изомер, но оба изомера примерно в равной степени блокируют α -рецепторы, R-ондансетрон более мощный, чем его S-энантиомер [5, 8, 11]. В гастроэнтерологической практике энантиомеры также находят свое применение. По данным ряда

авторов, S-энантиомер пантопразола может обеспечивать более мощный кислотоснижающий и цитопротекторный эффекты в половинной от рацемата дозе при обеспечении меньшего потенциала для нежелательных фармакологических взаимодействий [3, 10]. Так, исследованиями V.G. Rai и соавторов показана одинаковая эффективность рацемата пантопразола и S-энантиомера в отношении заживления пептических язв и эрозий, но более высокая эффективность в отношении уменьшения симптомов изжоги, отрыжки, вздутия [2].

Задачей нашего исследования стало изучение клинической эффективности левовращающего энантиомера пантопразола, представленного на украинском фармацевтическом рынке препаратом «Ультера» (Actavis).

Материалы и методы

В обследование включено 43 пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, лечившихся в клинике ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины». Из них мужчин было 26 (60,5 %). Средний возраст пациентов составил $(41,3 \pm 4,7)$ года. Диагноз верифицировали на основании данных анамнеза, жалоб, результатов объективного и инструментальных методов исследований.

Эндоскопические исследования проводили по общепринятой методике с применением фиброгастроэзофагоскопа Olympus. Для стандартизации результатов эндоскопического исследования использовали «Минимальную стандартную терминологию в эндоскопии пищеварительной системы», рекомендованную Всемирной организацией эндоскопии пищеварительной системы [1]. Степень эзофагита определяли согласно Лос-Анджелесской классификации [4].

Для многочасового рН-мониторинга электрод размещали в дистальном отделе пищевода. Обязательным условием для первого исследования была отмена антисекреторного препарата не менее чем за 4 сут до первичного исследования. Оценку результатов осуществляли по методике В.М. Чернобрового. Программное обеспечение системы компьютерной рН-метрии дает возможность рассчитывать процент времени с уровнем рН < 5 за весь период мониторингования.

Многочасовой рН-мониторинг проводили в начале исследования, через 2 и 6 нед после лечения. Первую группу составили 28 пациентов, которым в комплекс лечения включали ингибитор протонной помпы S-пантопризол «Ультера» по 20 мг/сут однократно утром. Второй группе пациентов (n = 15) в составе базовой терапии был назначен рацемат пантопразола в стандартной

дозе 40 мг/сут. Продолжительность лечения составила 6 нед.

Для пациентов обеих групп наиболее характерными были болевой и диспепсический синдромы. Типичной локализацией болевого синдрома была загрудинная и надчревная области. На боль жаловались 19 (67,9 %) и 11 (73,3 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. В спектре диспепсических проявлений преобладали такие симптомы, как изжога, отрыжка воздухом, горечь во рту, тяжесть в надчревной области после еды, частота выявления которых в обеих группах до лечения достоверно не отличалась.

В результате лечения у преобладающего большинства пациентов наблюдалась положительная динамика. Частота купирования диспепсических явлений у пациентов обеих групп представлена на рис. 1.

Итак, у пациентов обеих групп происходило эффективное купирование основных диспепсических

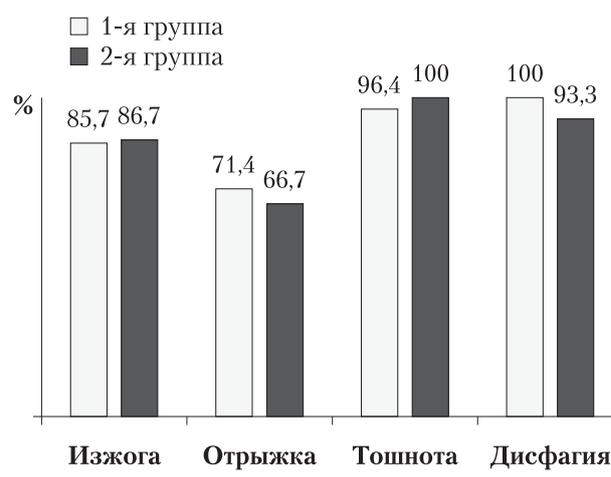


Рис. 1. Частота купирования диспепсических проявлений у пациентов обеих групп в результате лечения

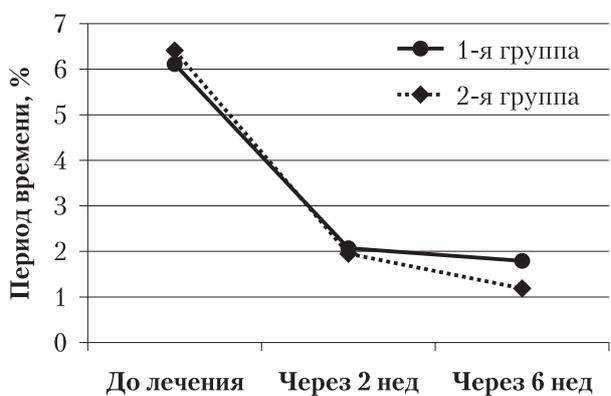


Рис. 2. Динамика периода времени с уровнем рН < 5 в пищеводе, по данным многочасового рН-мониторинга, %

ких проявлень в результаті лікування. Сохранення епізодів изжоги у 4 (14,3 %) пацієнтів 1-ї групи і у 2 (13,3 %) – 2-ї супроводжалося значительним зменшенням частоти її виникнення.

Результати многочасового рН-моніторингу у пацієнтів представлені на рис. 2.

Динаміка показателів рН-моніторингу свідчить про наявність «кислих» рефлюксів в дистальному відділі шлунка у пацієнтів обох груп. Час з рівнем рН < 5 становило (6,41 ± 0,8) і (6,11 ± 0,7) % в 1-й і в 2-й групах відповідно. Через 2 нед лікування відзначалося достовірне зниження цього показателя в обох групах (р < 0,01), однак достовірної різниці між групами цей показатель не мав. При контрольному дослідженні через 6 нед лікування відзначалося ще більш значительне зниження часу з рівнем рН в шлунку < 5,0 по с

порушенню з показателями до лікування. При цьому в першій групі рівень зниження був в 1,5 рази вище (р > 0,05).

Висновки

«Ультера» купірує клінічні прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Її ефект порівняємо з таким рацемічної суміші пантопразолу.

«Ультера» ефективно знижує тривалість «кислих» періодів в дистальному відділі шлунка, що свідчить про його хороше кислото-супресивне дію.

Перевагою препарату є його висока ефективність в половинній дозі порівняно з рацемічним пантопразолом, що робить його перспективним для лікування кислото-залежних захворювань препаратом вибору.

Список літератури

1. Минимальная стандартная терминология в эндоскопии пищеварительной системы: Пособие для врачей / Е.Д. Федоров, С.Ю. Орлов, П.Л. Чернякевич [и др.] — М.: Бизнес-школа «Интел-Синтез», 2001.— 80 с.
2. Comparative clinical trial of S-pantoprazole versus racemic pantoprazole in the treatment of gastro-esophageal reflux disease / V.G. Pai, N.V. Pai, H.P. Thacker [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2006.— N 12 (37).— P. 6017—6020.
3. Comparison of the effects of pantoprazole enantiomers on gastric mucosal lesions and gastric epithelial cells in rats / H. Cao, M. Wang, J. Jia [et al.] // J. Health Sci.— 2004.— Vol. 50, N 1.— P. 1—8.
4. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los-Angeles classification / L. Lundell, J. Dent, J. Bennett [et al.] // Gut.— 1999.— N 45 (2).— P. 172—180.
5. Hutt A.J. The chiral switch: The development of single enantiomer drugs from racemates / A.J. Hutt, J. Valentova // Acta facultatis pharmaceuticae universitatis comenianae.— Tomus L.— 2003.— N 50.— P. 7—23.
6. Interactions between the S- and R-isomers of omeprazole in human cytochrome P450 enzymes: major role of CYP2C19 and CYP3A4 / X.-Q. Li, L. Weidolf, R. Simonsson [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 2007.— Vol. 315, N 2.— P. 777—787.
7. Is the required therapeutic effect always achieved by racemic switch of proton-pump inhibitors? / Q. Zhou, X.-F. Yan, W.-Sh. Pan [et al.] // World J. Gastroenterol.— 2008.— N 14 (16).— P. 2617—2619.
8. McConathy J. Stereochemistry in drug action. primary care companion / J. McConathy, M.J. Owens // J. Clin. Psychiatry.— 2003.— N 5.— P. 70—73.
9. Patil P.A. Development of safer molecules through chirality / P.A. Patil, M.A. Kothekar // Indian J. Med. Sci.— 2006.— N 60 (10).— P. 427—437.
10. Pharmacodynamic comparison of pantoprazole enantiomers: inhibition of acid-related lesions and acid secretion in rats and guinea-pigs / H. Cao, M.W. Wang, L.X. Sun [et al.] // J. Pharm. Pharmacol.— 2005.— N 57 (7).— P. 923—927.
11. Ranade V.V. Chiral cardiovascular drugs: an overview / V.V. Ranade, J.C. Somberg // Am. J. Ther.— 2005.— N 12.— P. 439—459.

Л.М. Мосійчук, І.В. Кушніренко

Оптимізація лікування кислото-залежних захворювань травної системи

У статті досліджується проблема енантіомерів лікарських форм препаратів. Енантіомер пантопразолу — препарат «Ультера» (Actavis) — має хороший клінічний ефект при ГЕРХ завдяки кислото-супресивній дії. Перевагою препарату є можливість застосування половинної щодо рацемічного пантопразолу дози.

L.N. Mosychuk, I.V. Kushnirenko

Optimization of treatment if the acid-dependent disorders of digestive system

The article examines the problem of the enantiomers of medicinal products' formulations. Enantiomer of pantoprazole — preparation Ultera (Actavis) — shows a good clinical efficacy at GERD due to its high acid-suppressive action. The advantage of this formulation is the possibility of using of a half dose as regards the racemic pantoprazole.

Контактна інформація

Мосійчук Лідія Миколаївна, д. мед. н., заст. директора
49074, м. Дніпропетровськ, просп. Газети «Правда», 96

Стаття надійшла до редакції 25 січня 2010 р.