



В.Г. Передерий, В.В. Чернявский, Л.В. Дударь
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Опыт применения препарата «Пульцет» для лечения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, пантопразол.

Во всем мире кислотозависимые заболевания (КЗЗ) по-прежнему остаются актуальной проблемой, требующей своевременных диагностики и адекватного лечения. Среди них первые места по распространенности занимают язвы двенадцатиперстной кишки и желудка, а также гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая является классическим примером КЗЗ. Эта проблема во всем мире чрезвычайно актуальна в связи с широкой распространенностью, нарушением качества жизни пациентов в связи с изжогой, а также возможными осложнениями, в частности, развитием кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода (пищевод Барретта) и его аденокарциномы [8, 14]. По данным систематического обзора популяционных исследований, распространенность изжоги и/или регургитации варьирует от 10 до 48 %. К примеру, 61 млн человек в США испытывает изжогу раз в месяц, а более 2 раз в неделю это ощущение беспокоит 18 млн американцев [11, 15]. 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 в течение 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) [5, 8, 19]. Благодаря механизму действия на молекулярном уровне (блокирование финальной фазы секреции водородных ионов, независимо от вида стимуляции рецепторного аппарата париетальной клетки) ИПП на сегодняшний день являются самыми эффективными кислотоснижающими препаратами. Кроме того, молекулярный механизм действия обуславливает низкую частоту побочных эффектов этой группы препаратов [2, 7, 9]. 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. ИПП 1-го поколения — омепразол — вышел на официальный фармацевтический рынок еще в 1988 г. и на сегодняшний день им пролечено уже несколько десятков миллионов больных. Кроме него и лансопразола, введенного в практику несколько позже, в арсенале врача-гастроэнтеролога имеются ИПП новых генераций — пантопразол и рабепразол, а в последние 5 лет для лечения КЗЗ стали использовать эзомепразол.

По конечному клиническому эффекту при КЗЗ в сопоставимых дозах все ИПП примерно одинаковы [16]. И эффективность их доказана во многочисленных строго контролируемых многоцентровых исследованиях на десятках тысяч больных. Однако по скорости наступления эффекта, длительности действия, антихеликобак-

терному ефекту и активности взаимодействия с системой цитохрома P450 между ИПП есть различия [4, 12, 13, 18]. Они обусловлены разницей в химической структуре ИПП, что отражается, прежде всего, на метаболизме и фармакокинетике: различен диапазон рН, в котором происходит их активация, разные скорость наступления и длительность эффекта, профиль межлекарственных взаимодействий и собственный антихеликобактерный эффект.

Преимущества ИПП новых поколений

- ИПП второго поколения не взаимодействуют или слабо взаимодействуют с системой цитохрома P450.
- ИПП второго поколения оказывают более выраженный и быстрый антисекреторный эффект, более стойко и длительно удерживают $\text{pH} > 4$.
- ИПП второго поколения лучше переносятся пациентами, быстрее купируют основные клинические симптомы ГЭРБ и приводят к заживлению пептических эрозий и язв.

Эталонным и наиболее изученным ИПП является омепразол — первый препарат, селективно концентрирующийся и активизирующийся в секреторных канальцах париетальных клеток и блокирующий H^+/K^+ -АТФазу путем окисления сульфгидрильных групп некоторых аминокислот ее альфа-субъединицы. Этот эффект подавляет как базальную, так и стимулированную (любым веществом) секрецию, 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, незначительно уменьшая объем желудочного сока, секрецию пепсина и внутреннего фактора, существенно не влияя на моторную функцию желудка [3, 6, 7, 17].

Поскольку омепразол и другие ИПП метаболизируются в печени, они в той или иной мере оказывают эффект 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 диазепам, фенитоина и R-варфарина в печени, способен потенцировать гепатотоксические эффекты фенацетина и ацетаминофена. При хронических заболеваниях печени биодоступность омепразола повышается примерно в 2 раза, поэтому у таких больных из-за удлинения времени его выведения дозы должны быть снижены [3, 6].

Пантопризол стали применять в клинике с 1994 г. В нейтральной или слабокислой среде он более стабилен, чем другие ИПП, а под воздействием сильнокислой среды быстро активируется. Такая рН-зависимая активация обеспечивает более высокую селективность против париетальной H^+/K^+ -АТФазы, чем у омепразола и лансопризола. Пероральный прием пантопризола (от 20 до 60 мг/сут на протяжении 5–7 сут) обеспечивает стойкую дозозависимую ингибицию базальной, ночной и 24-часовой секреции у здоровых с незначительной дополнительной ингибицией при повышении дозы до 80–120 мг. Повышение интрагастрального $\text{pH} > 3$ у здоровых длится 8 и 14 ч после приема 40 и 60 мг пантопризола соответственно. У пациентов с дуоденальной язвой после приема 40 мг пантопризола интрагастральный pH остается выше 3 в течение 19 ч, что является достаточным для достижения клинического эффекта. Пероральный прием 40 мг пантопризола более эффективно ингибирует ночную секрецию, чем 40 мг омепразола [1, 9, 13].

В сравнении с омепразолом, заживление желудочных язв после 4 нед приема пантопризола достоверно выше (88 против 77 %). По скорости купирования основных симптомов при кислото-зависимых заболеваниях пантопризол эффективнее, чем омепразол [13, 18]. Клиническая эффективность пантопризола при лечении дуоденальных язв и рефлюкс-эзофагитов примерно такая же, как и у других ИПП [16].

Пантопризол имеет более низкую афинность к печеночной цитохром P450-ферментной системе, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с другими препаратами [10]. Это значительно расширяет область его применения, так как врач может назначать, а пациент — принимать его с любыми медикаментами, будучи, как правило, уверенными в том, что не изменится их действие в сторону усиления, ослабления или извращения.

Не так давно на фармацевтическом рынке Украины появился препарат с доказанной биоэквивалентностью — «Пульцет» фирмы «Нобель», действующим веществом которого является пантопризол. Нами проведено сравнительное исследование клинической эффективности лечения пациентов с ГЭРБ препаратом «Пульцет» и омепразолом. Сравнивали быстроту купирования симптоматики и скорость заживления эрозий при эндоскопически позитивной ГЭРБ.

Материалы и методы

Пролечено 62 пациента (38 мужчин и 24 женщины) с эндоскопически позитивной ГЭРБ. Критериями включения в исследование были:

1) рефлюкс-эзофагит легкой степени, 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. Видеоэзофагогастроуденоскопию проводили с помощью систем EVIS-160, EVIS-140 (Olympus, Япония). В I группу вошел 31 пациент с рефлюкс-эзофагитом (19 мужчин и 12 женщин). Степень А, по Лос-Анджелесской классификации, была у 20 человек, В — у 11. Вторую группу составили 31 (19 мужчин и 12 женщин) пациент, из которых эзофагит степени А был у 23, степени 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

^{13}C -уреазного дыхательного теста (инфракрасный спектрофотометр IRIS, Wagner, Германия). В I группе «*H. pylori*-позитивными» были 17 человек, во II — 14. Достоверных отличий по частоте инфицированности *H. pylori* между группами не было. Основной жалобой пациентов была ежедневная изжога, провоцирующаяся приемом пищи и/или наклонами туловища, или физическими нагрузками. Лечение проводили в соответствии с рекомендациями Генвальского консенсуса по диагностике и лечению ГЭРБ 1999 г. [8]. Пациенты I группы (n = 31) принимали препарат «Пульцет» в дозе 40 мг/сут в течение 30 сут, во II группе также в течение 30 сут назначали омепразол в дозе 20 мг/сут. Для определения антисекреторного эффекта «Пульцета» у 15 пациентов I группы на 1-е и 7-е сутки проведен 24-часовой интрагастральный рН-мониторинг. Контрольная гастроскопия выполнена пациентам обеих групп через месяц лечения. Статистическая обработка проводилась с помощью общепринятых правил вариационной статистики с использованием компьютерной программы «Статистика».

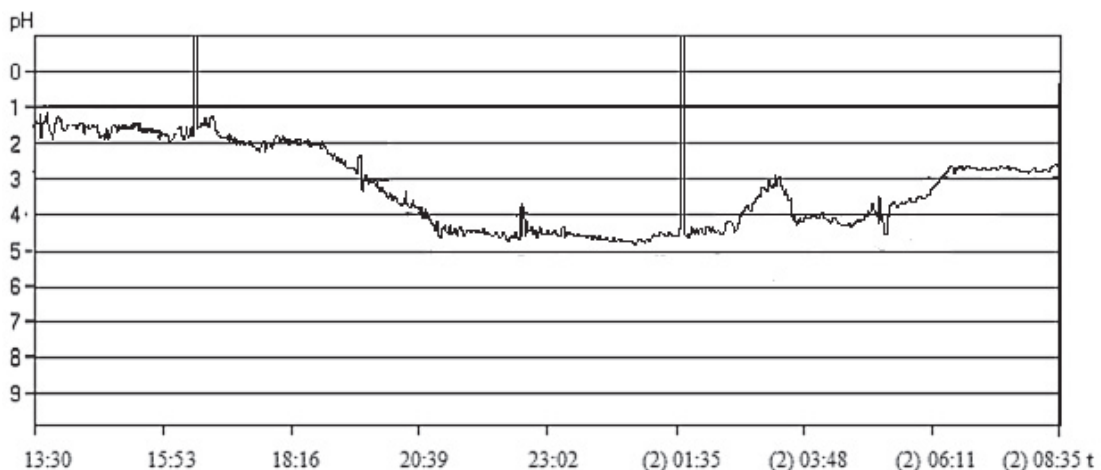


Рис. 1. Типичная рН-грамма пациента, принимавшего «Пульцет», в 1-е сутки лечения

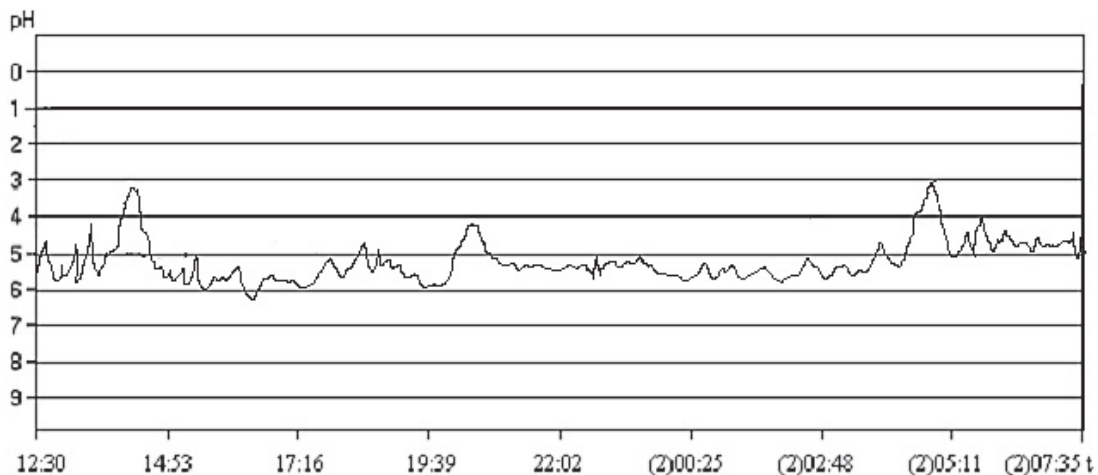


Рис. 2. Типичная рН-грамма пациента, принимавшего «Пульцет», на 7-е сутки лечения

Результаты и обсуждение

По данным многочасового рН-мониторинга, начало кислотоингибирующего действия пантопразола отмечено в среднем через 5,2 ч после приема первой дозы. Продолжительность действия первой таблетки составляла в среднем 8,9 ч (рис. 1).

На 7-е сутки лечения интрагастральный показатель рН превышал 4,0 в среднем в течение 17,8 ч (рис. 2), что является достаточным кислотоингибирующим эффектом для заживления эрозий пищевода [5].

Исчезла изжога у пациентов I группы (принимали «Пульцет») в среднем за $(4,7 \pm 1,8)$ сут, II (омепразол) — за $(5,0 \pm 1,9)$ сут. Отличия по скорости купирования симптомов недостоверны ($p > 0,05$). Ночная изжога в начале лечения наблюдалась у 3 пациентов I группы ($9,7 \% \pm 5,3 \%$) и у 7 из II ($22,5 \% \pm 7,5 \%$). Исчез рефлюкс-эзофагит, по данным контрольной гастроскопии, у 27 пациентов I группы ($87,1 \% \pm 6,0 \%$), у 4 наблюдалась регрессия эзофагита от степени В к степени А. Во II группе заживление слизистой оболочки отмечено у 20 пациентов ($64,5 \% \pm 8,4 \%$), у 7 — регрессия от степени В к степени А, у 4 сос-

тояние не улучшилось. 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 «Пульцет» в плане скорости наступления и полноты клинического эффекта и сходны с данными, полученными ранее. Кроме того, относительно невысокая стоимость этого препарата делает его доступным для пациентов в Украине.

Выводы

Пантопразол («Пульцет») — эффективный антисекреторный препарат, который обладает достаточным для лечения ГЭРБ кислотоингибирующим эффектом в стандартной дозе.

«Пульцет» обеспечивает быстрое купирование изжоги у больных с ГЭРБ.

«Ночные прорывы» кислотности при лечении «Пульцетом» наблюдаются реже, чем при терапии омепразолом.

Клиническая эффективность 30-суточного курса лечения эрозивной ГЭРБ «Пульцетом» превышает таковую при лечении омепразолом.

Список литературы

1. Никонов Е.Л., Алексеев 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.— Т. 8, № 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. Bell N., Burget D., Howden C. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease // Digestion.— 1992.— 51, suppl. 1.— P. 59—67.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // Drugs.— 1996.— 51, 3.— P. 460—482.
10. Hartman M., Bliesath H., Zech K. et al. Lack of induction of CYP1A2 activity in man by pantoprazole // Gut.— 1995.— 37, suppl. 2.— P. 363.
11. Heading R.C. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review // Scand. J. Gastroenterol.— 1999.— 231, suppl.— P. 3—8.
12. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y. et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans // Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet.— 1998.— 23.— P. 19—26.
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. 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 // Gastroenterology.— 1997.— 112.— P. 1448—1456.
16. McDonagh M.S., Carson S. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors Final Report July.— 2006.— P. 1—96.
17. 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.
18. Sachs G., Shin J. Differential reversal of inhibition of gastric H,K-ATPase following pantoprazole or omeprazole administration // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— 96.— P. S71. Abstr. 223.
19. 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.

В.Г. Передерій, В.В. Чернявський, Л.В. Дудар

Досвід застосування препарату «Пульцет» для лікування хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба — дуже поширене захворювання. Основу лікування становить кислотнознижувальна терапія. Препаратами вибору є інгібітори протонної помпи. У статті наведено результати порівняльного дослідження ефективності лікування 62 пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою за допомогою пантопразолу («Пульцет») і омепразолу. Отримані дані свідчать про переваги пантопразолу щодо швидкості й повноти терапевтичного ефекту.

V.G. Perederiy, V.V. Cherniavskiy, L.V. Dudar

The experience of Pulcet using for the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease

Gastroesophageal reflux disease is one of most widespread diseases. The acid suppressive therapy is the basis of gastroesophageal reflux disease treatment. Proton pump inhibitors are medicines of choice. This article presents the results of the comparative investigation of the pantoprazole (Pulcet) efficacy in the treatment of 62 patients with gastroesophageal reflux disease. The received data suggest the pantoprazole superiority in rapidity and completeness of therapeutic effect.

Контактна інформація

Чернявський Володимир Володимирович, к. мед. н., асистент кафедри
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17
Тел. (44) 235-62-35