



Эффективность или безопасность: сбалансированный подход к терапии кислотозависимых заболеваний

В рамках Юбилейной двадцатой гастроэнтерологической недели (Москва, 6–8 октября 2014 г.) состоялся симпозиум «Эффективность или безопасность: сбалансированный подход к терапии кислотозависимых заболеваний», организованный при поддержке компании «Янссен». Этот симпозиум несколько отличался от других. Оба докладчика словно разыгрывали шахматную партию: один играл за эффективность, другой за безопасность. Не осталась в стороне и аудитория. Когда возникали спорные моменты, докладчики прибегали к интерактивному голосованию. Мероприятие было посвящено актуальным вопросам лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и собственно эффективности и безопасности применения ингибиторов протонной помпы у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Открывая симпозиум, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории исследований двигательной функции желудочно-кишечного тракта Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Москов-

ского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Александр Сергеевич ТРУХМАНОВ обратил внимание аудитории на союз «или» в названии симпозиума «Эффективность или безопасность...». Он убежден, что недопустимо в отношении лекарственных средств противопоставлять эти два понятия.

Задача гастроэнтерологов – сделать так, чтобы лечение было и эффективным, и безопасным. Но поскольку темой данного мероприятия стало именно противопоставление, в этом ключе и предстоит искать сбалансированный подход к терапии пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.



Д.м.н.
И.Б. Хлынов

Доктор медицинских наук Игорь Борисович ХЛЫНОВ (Уральский государственный медицинский университет) в начале выступления отметил, что кислотозависимые заболевания счи-

Эффективность

таются одной из ведущих проблем в клинической гастроэнтерологии. Наиболее распространенными кислотозависимыми заболеваниями в популяции являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит. Следствием бесконтрольного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) становятся НПВП-гастропатии и дуоденопатии. В патогенезе кислотозависимых заболеваний важнейшую роль играет кислотно-пептический фактор же-

лудочного сока. В регуляции секреции соляной кислоты участвуют различные химические и нейроморальные факторы. Согласно современному научному данным, секреция соляной кислоты регулируется такими рецепторами, как гистамин, ацетилхолин. Секреция соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка обусловлена трансмембранным переносом протонов, который осуществляется при помощи протонной помпы – водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (H^+/K^+ -АТФазы). Благодаря функционированию H^+/K^+ -АТФазы создается существенный концентрационный

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

градиент ионов водорода и устанавливается значительная разница в уровне pH между цитозолем париетальной клетки и просветом секреторного канала. Стимуляция рецепторов париетальной клетки (М-ацетилхолином, H₂-гистамином, G-гастрином) с помощью группы вторичных сигнальных молекул активизирует работу протонной помпы. Рецепторы для соматостатина, простагландинов, эпидермального фактора роста участвуют в обратном процессе – ингибировании кислотной продукции, в том числе стимулированной гистамином.

В основе механизма действия современных лекарственных средств при кислотозависимых заболеваниях лежат различные факторы. С точки зрения современной клинической фармакологии существует шесть основных групп антисекреторных препаратов, причем шестая группа представляет собой исследуемые препараты: М-холиноблокаторы (селективные и неселективные), блокаторы G-рецепторов, блокаторы H₂-рецепторов гистамина, простагландины, ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Докладчик отметил, что анализ клинических рекомендаций, применяемых в российской и международной гастроэнтерологии, продемонстрировал эффективность и безопасность ИПП в терапии кислотозависимых заболеваний. ИПП считаются препаратами выбора при ГЭРБ, язвенной болезни и других состояниях. Он подчеркнул, что в отношении безопасности альтернативы ИПП нет. Они занимают лидирующие позиции в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний, входят в десятку самых востребованных фармацевтических препаратов для терапии многих внутренних болезней.

ИПП лидируют среди рецептурных препаратов, входят в пятерку наиболее применяемых в клинической

практике. Благодаря положительным терапевтическим свойствам ИПП являются наиболее изучаемыми лекарственными средствами в гастроэнтерологии. В разных странах продолжают исследования новых молекул этого класса препаратов.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены пять основных препаратов ИПП: омепразол, эзомепразол, пантопризол, лансопризол, рабепразол. Метаболизация ИПП осуществляется посредством системы цитохрома P450. Через кровь ИПП попадает в париетальную клетку, далее в секреторные каналы, где взаимодействует с остатками цистеина. При сравнительном изучении эффективности современных ИПП отмечены различия в фармакологических характеристиках. Эффективность ИПП зависит от скорости превращения в активную форму. Как показали результаты многочисленных исследований, рабепразол переходит в активную форму намного быстрее, чем другие ИПП. Он активнее накапливается в каналах в концентрации, достаточной для ингибирования большинства протонных помп. Тем самым рабепразол обеспечивает быстрое наступление кислотосупрессивного эффекта.

Кроме того, эффективность ИПП детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19 цитохрома P450. Так, у пациентов, страдающих кислотозависимыми заболеваниями, с фенотипом быстрых метаболизаторов имеет место быстрый метаболизм ИПП. Именно поэтому антисекреторный эффект от приема ИПП у них выражен слабее, чем у пациентов с фенотипом медленных метаболизаторов. По сравнению с другими ИПП рабепразол в меньшей степени зависит от полиморфизма CYP2C19, его отличает более предсказуемое и продолжительное действие (рис. 1).



Рис. 1. Генетический полиморфизм CYP2C19: влияние на кривую «концентрация – время» (AUC) у различных ИПП при однократном приеме

Исследования сравнительной эффективности ИПП в лечении кислотозависимых заболеваний не прекращаются. Существует пять параметров сравнения эффективности ИПП: поддержание целевого значения pH, достижение и поддержание ремиссии, предотвращение осложнений и фармакоэкономический анализ.

Для определения эффективности ИПП крайне важно поддержание целевого значения pH. Только при достижении нормального уровня кислотности в просвете тела желудка (1,5–2,0 pH) можно обеспечить оптимальный терапевтический эффект при эрозии, ГЭРБ, заболеваниях, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией.

На основании метаанализа, включавшего 57 исследований, была проведена количественная оценка относительной активности пяти ИПП. Рабепразол занял первое место как наиболее активный ИПП. Относительная антисекреторная активность пантопризола, лансопризола, омепразола, эзомепразола и рабепразола составила 0,23, 0,90, 1,00, 1,60 и 1,81 соответственно¹.

В недавнем исследовании сравнивали купирование симптомов изжоги и регургитации у необследованных больных ГЭРБ на фоне приема рабепразола и эзомепразола. Показано, что терапия рабепразолом в дозе

¹ Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 65. № 1. P. 19–31.



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

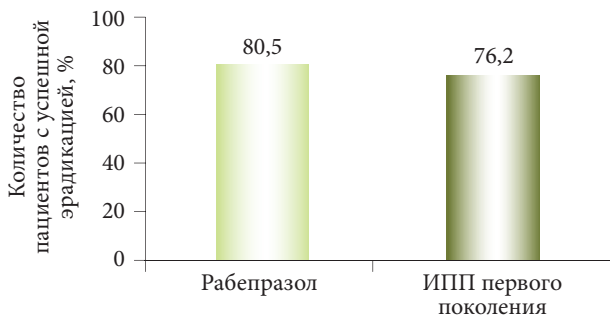


Рис. 2. Сравнительная эффективность рабепразола в антихеликобактерной терапии

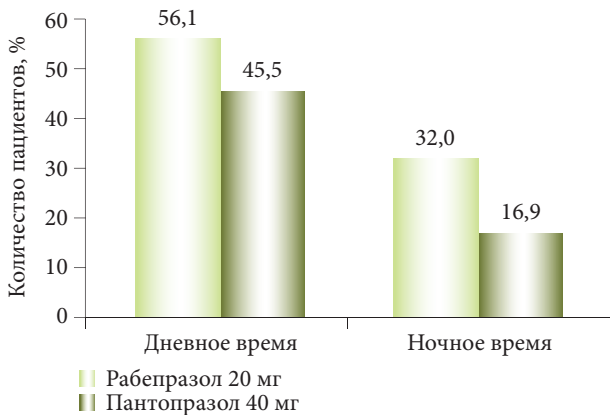


Рис. 3. Сравнительная эффективность рабепразола в поддержании pH > 4 днем и ночью

20 мг и эзомепразолом в дозе 40 мг обладает схожей эффективностью в отношении контроля симптоматики – 87 и 89% соответственно². В рандомизированном исследовании с участием 134 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) применяли препарат Париет® (рабепразол) в дозе 10 мг и эзомепразол 20 мг. Как показали результаты исследования, пациентов, достигших купирования симптомов НЭРБ на терапии Париетом, было больше – 92,5%, чем на тера-

пии эзомепразолом – 79,4%. Более высокая эффективность в снижении кислотности желудочного содержимого выгодно отличает Париет® от других ИПП³.

Широкое использование ИПП в клинической практике обусловлено помимо прочего их антихеликобактерным эффектом. В метаанализе (2012 г.), включавшем 35 исследований (5998 пациентов), изучали влияние антисекреторной терапии на повышение уровня эрадикации *Helicobacter pylori*. Данная работа продемонстрировала достоверные преимущества антисекреторного эффекта рабепразола перед ИПП первых генераций в ходе антихеликобактерной терапии (80,5 против 76,2% соответственно) (рис. 2)⁴.

В последнее время клиницисты особое внимание уделяют такому серьезному заболеванию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как пищевод Барретта, которое характеризуется появлением цилиндрического метаплазированного эпителия в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, что повышает риск развития аденокарциномы пищевода. Для лечения и профилактики патологических состояний ЖКТ необходимо применять эффективные препараты, снижающие риск развития осложнений. В многоцентровом проспективном когортном исследовании (2013 г.) убедительно продемонстрировано снижение на 75% риска неопластической прогрессии при приеме ИПП у пациентов с пищеводом Барретта, которое не зависело от возраста, пола, наличия эзофагита, гистологической картины, а также применения других лекарственных препаратов. Отме-

чено, что в отношении снижения риска развития аденокарциномы пищевода Париет® эффективнее эзомепразола в три раза⁵.

И.Б. Хлынов подчеркнул, что Париет® (рабепразол) обладает самой высокой скоростью наступления антисекреторного эффекта среди ИПП – 7 мин. Для сравнения: скорость наступления эффекта омепразола – 1 ч 30 мин, лансопразола – 1 ч 24 мин и пантопразола – 4 ч 42 мин. Скорость наступления антисекреторного эффекта ИПП обусловлена значениями pH, при которых 50% препарата все еще трансформируется в активный метаболит и связывается с протонными помпами. Для рабепразола этот показатель наиболее высокий по сравнению с другими ИПП. Высокая скорость активации и прочность связывания рабепразола обеспечивают его мощный антисекреторный эффект, быстрое действие и безопасность.

У пациентов с ГЭРБ важны показатели pH > 4 не только днем, но и ночью. В сравнительном исследовании эффективности рабепразола 20 мг и пантопразола 40 мг доказано, что при высокой безопасности пантопразол по эффективности уступает Париету как в течение дня, так и ночью (рис. 3)⁶.

Сегодня в исследованиях фармакодинамики препаратов обязательно участие полиморбидных пациентов, в частности пациентов с избыточной массой тела. Как показывают результаты исследования препарата Париет®, на его эффективность практически не влияют различия между нормальной или избыточной массой тела. Он оказывает лучший антисекреторный

² Eggleston A., Katelaris P.H., Nandurkar S. et al. Clinical trial: the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary care-prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29. № 9. P. 967–978.

³ Miner P., Sloan S., Filippone J. et al. Significant heartburn relief after the first dose of rabeprazole sodium in non-erosive reflux disease (NERD) patients // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 118. P. A19.

⁴ McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. № 5. P. 414–425.

⁵ Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W. et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 11. № 4. P. 382–388.

⁶ Miner P., Delemos B., Xiang J. et al. Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and oesophageal acid exposure: a randomized study in gastro-oesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 31. № 9. P. 991–1000.

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

эффект у лиц с избыточной массой тела по сравнению с другими ИПП. Применение пантопразола у этой категории больных подразумевает коррекцию терапии в рамках сопутствующей патологии.

И.Б. Хлынов отметил, что результаты клинических и фармакологических исследований позволяют сделать вывод, что пантопризол менее эффективен, чем рабепразол, несмотря на относительную безопасность.

В условиях постоянного увеличения стоимости фармацевтической помощи экономический аспект

лечения приобретает особую актуальность. Суть фармакоэкономического анализа заключается в сравнении затратной стоимости лечения при разных методах терапии. Фармакоэкономический анализ предполагает оценку эффективности ИПП – время наступления клинической ремиссии, заживление эрозий, язвенного дефекта, предупреждение рецидивов.

В ретроспективном фармакоэкономическом исследовании изучали эффективность курсовой и поддерживающей терапии ГЭРБ разными препаратами ИПП у 1000 пациен-

тов. Наиболее эффективным и наименее затратным режимом лечения ГЭРБ оказался прием препарата Париет® в дозе 20 мг.

В заключение И.Б. Хлынов отметил, что ИПП – самый перспективный класс препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний. Результаты клинических исследований показали, что чем эффективнее ИПП, тем выше клинический результат терапии. ИПП, безусловно, являются препаратами выбора в клинической практике для лечения кислотозависимых заболеваний.

Безопасность

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ), начальник управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ, главный гастроэнтеролог г. Новосибирска Марина Федоровна ОСИПЕНКО рассказала о безопасности применения ИПП.

Говоря о безопасности или побочных эффектах ИПП, следует обсуждать вопросы, связанные с инфекциями, развитием остеопороза, дефицитом макро- и микроэлементов и витаминов, а также приемом ИПП при беременности. В 2010 г. британские ученые провели исследование, в котором фиксировали назначение ИПП во время беременности. Из 840 968 беременных 5082 женщины получали ИПП. Отмечено 174 случая рождения детей с дефектами развития. Однако анализ результатов исследования показал, что применение ИПП в первом триместре беременности не ассоциировано с риском рождения детей с дефекта-

ми развития, поскольку ИПП относятся к препаратам с достаточно высокой степенью безопасности⁷.

Данные метаанализов частоты побочных эффектов ИПП в сравнении с плацебо и антагонистами H₂-рецепторов свидетельствуют о том, что количество побочных эффектов ИПП практически не отличается от частоты побочных эффектов в группе пациентов, получающих плацебо.

Профессор М.Ф. Осипенко представила результаты метаанализов, касающиеся развития респираторных инфекций при приеме ИПП. Частота респираторных инфекций при использовании ИПП достоверно не возрастает на фоне их применения⁸. Таким образом, назначение ИПП пациентам не ассоциировано с клинически значимым риском развития пневмонии.

При использовании ИПП может возникнуть риск развития клостридиальной инфекции (*Clostridium difficile*), поскольку при угнетении кислотопродукции на фоне длительного применения антисекреторных средств в результате значительного снижения барьерных свойств желу-



Профессор
М.Ф. Осипенко

дочного сока создаются условия для развития условно патогенной микрофлоры в разных отделах ЖКТ. В ходе исследований выяснилось, что риск заболеваемости инфекциями, вызванными *S. difficile*, у пациентов с длительной терапией ИПП выше (74%), чем у пациентов, принимающих препараты H₂-блокаторов (53%). При высоких дозах ИПП риск возрастает вдвое. Продолжение приема ИПП на фоне инфицирования *S. difficile* повышает риск повторной инфекции на 42%⁹.

При длительном приеме ИПП возрастает риск развития переломов у женщин в постменопаузе. Переломы могут быть обусловлены остеопорозом, который скорее всего

⁷ Pasternak B., Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 22. P. 2114–2123.

⁸ Sultan N., Nazareno J., Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Can. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 22. № 9. P. 761–766.

⁹ Linsky A., Gupta K., Lawler E.V. et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection // Arch. Intern. Med. 2010. Vol. 170. № 9. P. 772–778.



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

гастроэнтерология

связан с нарушением всасывания кальция и торможением остеокластогенеза. Профилактика переломов у женщин в постменопаузе, длительно принимающих ИПП, показана при наличии других факторов риска. Назначать профилактику остеопороза и переломов в группах лиц, принимающих ИПП, нецелесообразно.

Одно из самых тяжелых и крайне редких осложнений приема ИПП является дефицит всасывания магния. Долгое время считалось, что ИПП замедляют всасывание магния. Однако сегодня известно, что ИПП блокируют фермент, благодаря которому магний вовлекается в обменный процесс. Этот редкий побочный эффект связан с генетическим дефектом обмена магния, а не с самим элементом всасывания. Гипомагниемия – потенциально опасное осложнение (судороги, аритмия, гипотензия), которое крайне редко отмечается при длительном применении ИПП у пожилых людей.

Профессор М.Ф. Осипенко затронула такой важный вопрос, как побочные эффекты лекарственных препаратов. В ходе отечественного исследования эффективности и безопасности ИПП показано, что у препарата Париет® (рабепразол) и пантопразола побочные эффекты при восьминедельном курсе приема минимальные по сравнению с другими ИПП¹⁰.

Назначение длительной терапии пантопразолом хорошо переносятся пациентами с ГЭРБ, у которых в ряде случаев наблюдается лишь умеренная гипергастринемия, не ассоциированная с трансформацией слизистой оболочки желудка.

Что касается побочных эффектов, включенных в официально зарегистрированную аннотацию к использованию препарата, их значительно больше у дженериков Париета, чем у оригинальной молекулы рабепразола. Возможно, это связано с су-

щественными различиями между дополнительными компонентами, входящими в состав таблетированных или капсулированных форм рабепразола.

При общем сходстве препаратов ИПП имеются и различия, например в межлекарственных взаимодействиях, которые минимальны у рабепразола и пантопразола, минимальном количестве побочных эффектов у рабепразола в отличие от других ИПП. Изменения метаболизма при болезнях печени также редко наблюдаются на фоне приема рабепразола. Пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени нормально переносят рабепразол натрия в дозе 20 мг/сут.

Профессор М.Ф. Осипенко подчеркнула важность проблемы, связанной с возможным изменением эффектов лекарственных средств при совместном приеме с ИПП. У препарата Париет® (рабепразол) достоверно меньше межлекарственных взаимодействий, чем, например, у эзомепразола. Из всех имеющихся ИПП рабепразол является препаратом выбора при лечении пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводится антитромбоцитарная терапия клопидогрелом. Благодаря фармакокинетическим свойствам препарата Париет® (рабепразол) в терапии больных кислотозависимыми заболеваниями, в первую очередь ГЭРБ с патологией печени, почек, в том числе пожилых, не требуется специального подбора доз. Докладчик представила вниманию аудитории клинический случай: больной 62 лет, страдающий алкогольной болезнью печени, на стадии цирроза в исходе алкогольного гепатита, с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, с иммунной цитопенией, асцитом, печеночной энцефалопатией 1-й степени, рефлюкс-эзофагитом. В анамнезе пациента ГЭРБ в течение многих лет, эрозивный эзофагит. При лечении в хирургическом отделении

у пациента в течение семи дней использовали зонд Блэкмора, что вызвало травматизацию пищевода. Пациента внесли в лист ожидания на трансплантацию печени.

В данной ситуации перед клиническими врачами неизбежно возникает вопрос: показаны ли данному пациенту ИПП? Наличие воспалительного процесса способно усугубить состояние варикозно расширенных вен пищевода, поэтому пациенту показан прием ИПП. Таким образом, ему назначают схему, включающую терапию цирроза печени, изменение образа жизни, а также медикаментозное лечение препаратами пропранолол, Верошпирон, орнитин аспаргат, Дюфалак и Париет® в дозе 20 мг в сутки.

Профессор М.Ф. Осипенко отметила, что Париет® (рабепразол) обеспечивает выраженное и продолжительное купирование основных симптомов и особенно эффективен для предотвращения осложнений кислотозависимых заболеваний.

Заключение

Завершая симпозиум, профессор А.С. Трухманов высказал мнение, основанное на собственном клиническом опыте. Париет® является не только эффективным, но и безопасным препаратом для лечения кислотозависимых заболеваний. Как показали результаты клинических исследований, Париет® в основной дозе 20 мг и в дозе 10 мг эффективен и безопасен. На фоне приема препарата значительно повышается качество жизни пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, что обусловлено высокой скоростью наступления клинического эффекта. У пациентов, применяющих препарат Париет®, наблюдается существенная положительная динамика основных проявлений кислотозависимых заболеваний. ●

Подготовила А. Горчакова

¹⁰ Старостин Б.Д. Оптимизация лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 4. С. 4–10.