

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ: ПОИСК ЗОЛОТОЙ СЕРЕДИНЫ

Ежегодный международный съезд Научного общества гастроэнтерологов России в марте 2010 года отметил свое десятилетие. Он прошел со 2 по 5 марта в Центральном доме ученых. В съезде приняли участие академики РАМН, члены-корреспонденты РАМН, доктора и кандидаты медицинских наук, студенты, представители зарубежных научных организаций. В рамках съезда 4 марта 2010 года состоялся симпозиум на тему эффективности и безопасности применения ингибиторов протонной помпы, в частности, обсуждалось использование препарата Зипантола®. С докладами выступили И.В. Маев, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ; доцент Ю.А. Кучерявый, к.м.н.; А.А. Машарова, д.м.н.



Президиум симпозиума: директор ЦНИИ гастроэнтерологии, президент НОГР, проф. Л.Б. Лазебник; проф. Г.Я. Шварц

## КОГДА МОГУТ БЫТЬ НЕЭФФЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ?

В настоящее время широко обсуждается проблема клинического использования ИПП как наиболее мощных антисекреторных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний. Обычно останавливаются на вопросах их эффективности и особенностях клинического применения. Вопросы низкой эффективности ингибиторов протонной помпы – насколько часто она встречается и какими причинами может быть обу-

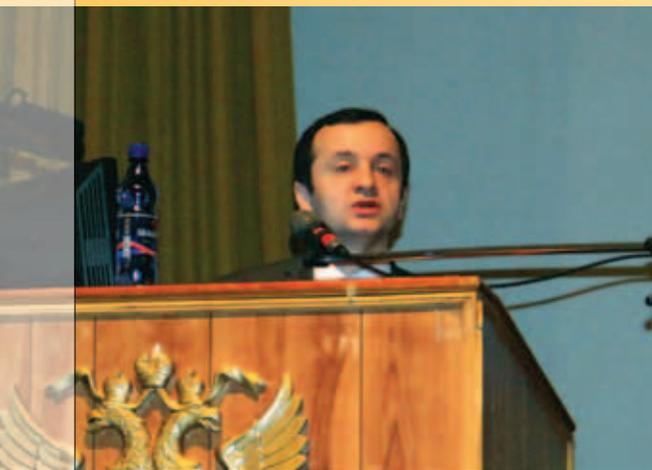
словлена – не столь часто освещают на различных мероприятиях. Можно рассматривать клиническую эффективность или неэффективность, или низкую эффективность в зависимости от того, насколько быстро и хорошо корригируются симптомы кислотозависимых заболеваний. Можно подойти к этому вопросу с точки зрения клинической оценки (персистирование симптомов), можно – с точки зрения эндоскопической оценки (отсутствие заживления язв и эрозий в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке), можно с точки зрения анализа рН-метрии (отсутствие повышения рН в желудке выше 3, в пищеводе – выше 4 на 4-5 сутки приема у больных с исходной гиперили нормацидностью).

Более правильно было бы комплексно оценивать все эти составляющие для того, чтобы говорить о низкой, высокой, средней эффективности тех или иных ингибиторов. Существуют исследования, которые свидетельствуют о том, что если мы в качестве основного критерия эффективности возьмем динамику купирования симптомов кислотозависимых заболеваний, в частности, изжоги как наиболее

часто используемого критерия, то примерно одна треть пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне стандартных курсов лечения ингибитором протонной помпы демонстрирует низкую эффективность этих препаратов.

Также проводились исследования, которые свидетельствуют: несмотря на то, что у ингибиторов протонной помпы эффективность лечения классической модели кислотозависимого заболевания относительно лучше, чем при использовании блокаторов H<sub>2</sub> гистаминовых рецепторов (H<sub>2</sub>-ГБ), тем не менее, около 42% больных продемонстрировали отсутствие выраженного улучшения симптоматики.

Больные, получающие лечение ингибиторами протонной помпы, часто в связи с низкой эффективностью вынуждены обращаться к использованию других лекарственных средств, для того чтобы дополнительно купировать симптомы. В 11% случаев дополнительно применяют H<sub>2</sub>-ГБ. В 37% случаев, по данным исследования Кроули (Crawley et al., 2000, PUNS), больные вынуждены принимать антацидные средства для



И.В. Маев, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ

того, чтобы купировать изжогу. Конечно же, все это свидетельствует о нерадужной перспективе монотерапии ингибиторами протонной помпы всех случаев кислотозависимых заболеваний.

С чем связана такая неэффективность? Безусловно, этот важный вопрос не имеет сегодня однозначного ответа. В последних исследованиях, которые были представлены на международных гастроэнтерологических симпозиумах, называется несколько причин: может быть, это связано с неправильным выбором препарата, с неверной дозировкой, с нарушением режима приема. Но, по-видимому, не только этим объясняются все случаи низкой эффективности.

Достаточно хорошо в последние годы изучены факторы, влияющие на эффективность антисекреторного действия ингибиторов протонной помпы. Их можно разделить на абсолютные и относительные. К абсолютным относятся генетически обусловленные (полиморфизм CYP2C19); клинически обусловленные (параллельный прием аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов; желчный рефлюкс; внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ): синдром Золлингера-Эллисона, ошибка в диагнозе – ГЭРБ vs эозинофильный эзофагит; функциональная изжога). Относительные факторы – это нарушение стратегии определения того или иного ингибитора протонной помпы в качестве наиболее показанного для конкретной клинической ситуации; комплаенс; выбор суточной дозировки и длительности лечения; возрастные особенности пациентов (пожилой возраст).

Комплаентность, конечно, имеет большое значение. Эффективность ИПП существенно зависит от того, какой режим сна и труда соблюдает пациент. Необходимо ограничение в потреблении жирной пищи; прекращение употребления алкоголя, курения, приема кофе и продуктов, которые стимулируют синтез соляной кислоты; дробное питание; снижение массы тела.

И все же большая часть пациентов – это больные, которым нужно назначать ингибиторы протонной помпы.

Какие ингибиторы протонной помпы оказываются более достоверно эффективными при ГЭРБ?

Все существующие в настоящее время ингибиторы можно условно разделить на четыре группы. Это группа омепразола, группа лансопразола, группа рабепразола, группа пантопразола. У пантопразола самый длительный эффект: ингибирование секреции соляной кислоты до 46 часов (рисунок 1).

Преимущества пантопразола (Зипантола®):

- длительный эффект, позволяющий принимать препарат однократно в сутки;
- лекарственная форма: таблетка;
- низкая афинность к системе цитохрома P450 обеспечивает наименьший уровень лекарственного взаимодействия среди ИПП;
- высокий уровень эффективности и безопасности.

Кроме того, пантопразол имеет максимальную pH-селективность среди ИПП, что дает лучшую переносимость. Широко известным фактом является высокий профиль безопасности пантопразола. В отличие от других ИПП, пантопразол практически не оказывает влияния на фармакокинетику других препаратов, метаболизирующихся в печени системой цитохрома P450. В многочисленных работах показано, что пантопразол не оказывает влияния на метаболизм клопидогреля, глибенкламида, нифедипина, диазема, диклофенака, карбамазепина,



**Рисунок 1. Продолжительность кислотоснижающего эффекта после однократного приема препарата**

варфарина, теофиллина и других широко используемых препаратов (таблица 1).

Это позволяет считать пантопразол (Зипантола®) наиболее безопасным ИПП.

Как повысить эффективность антисекреторной терапии? Важны:

- правильный диагноз;
- правильный выбор ИПП – максимальный прогнозируемый эффект у всех пациентов независимо от типа метаболизма;
- комплаентность (в том числе удобство приема препарата, отсутствие межлекарственного взаимодействия);
- учет возможности дуоденогастроэзофагеального рефлюкса – расширение терапии в резистентных к монотерапии ИПП случаях (препараты урсодезоксихолевой кислоты, прокинетики, антациды и адсорбенты).



**Таблица 1. Межлекарственные взаимодействия ИПП**

	омепразол	эзомепразол	лансопразол	рабепразол	ПАНТОПРАЗОЛ*
Антациды	0	-	+	0	0
Карбамазепин	+	-	-	-	0
Контрацептивы	-	-	±	0	0
Диазепам	+	+	0	-	0
Диклофенак	0	-	-	+	0
Дигоксин	0	-	-	-	0
Этанол	0	-	0	-	0
Глибенкламид	-	-	-	-	0
Метопролол	0	-	-	-	0
Кларитромицин	+	-	-	-	0
Нифедипин	+	-	-	-	0
Фенитоин	+	+	0	-	0
Пироксикам	0	-	-	0	0
Теофиллин	0	-	+	0	0
Варфарин	+	0	0	0	0

+ взаимодействия зафиксированы; ± конфликтные результаты; 0 взаимодействий нет; - данных нет

\*Blume et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. // Drug Safety. 2006; 29 (a): 769-794.

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОЙНОЙ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ I ЛИНИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТОВ ПАНТОПРАЗОЛА И ОМЕПРАЗОЛА



Ю.А. Кучерявый, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ, к.м.н.

Одной из важнейших проблем в настоящее время остается лечение язвенной болезни терапией I линии и продолжающееся снижение ее эффективности, что отчасти определяется, безусловно, растущей резистентностью *H. pylori* к стандартным препаратам – антибиотикам эрадикационных схем: кларитромицину и метронидазолу. Но в достаточно большом количестве работ, которое из года в год увеличивается, отмечается другая потенциальная возможность снижения эффективности – это недостаточный кислотосупрессивный эффект базовых антихеликобактерных средств. И именно поэтому прослеживается общая тенденция, которая имеется и на мировом фармакологическом рынке, и у нас – это назначение более современ-

ных ингибиторов протонной помпы и изучение в крупных исследованиях новых препаратов.

В новых работах прослеживается тенденция по увеличению суточной дозы ингибиторов протонной помпы. И в некоторой степени эффективность терапии может зависеть от выбора более удобного и безопасного ингибитора протонной помпы. Безусловно, compliance очень важна, потому что некоторые пациенты, к сожалению, иногда забывают принимать препараты, и эти пропуски могут иметь определенное значение, влияя на безусловную эффективность терапии.

Как известно, все ингибиторы протонной помпы – замещенные бензимидазолы, отличающиеся радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. Все они накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки рядом с мишенью – протонной помпой. Претерпевают ряд изменений: протонирование, превращение в активное вещество – сульфонамид, который необратимо блокирует ковалентную связь с цистеинами H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы. ИПП обеспечивают активное, мощное и длительное подавление кислотной продукции независимо от природы стимулирующего фактора. Специфичным действием всех ингибиторов протонных помп является достаточно высокая безопасность.

В чем причина выбора пантопразола (Зипантола®) в качестве тестируемого средства? Это более современный препарат, синтезированный после омепразола и лансопразола. Синтезирован в 1994 г. в Германии. Не так давно хорошо себя зарекомендовал в клинических исследова-

ниях. Является, как и все имеющиеся на российском рынке ингибиторы, необратимым ингибитором и прекрасно растворим в воде. У него есть некоторые преимущества: быстрая абсорбция из желудочно-кишечного тракта, что принципиально важно; всасывание не зависит от приема пищи, то есть препарат можно принимать до еды, во время или даже после, если пациент забыл это сделать, и эффективность препарата не страдает – это важнейшее преимущество пантопразола (Зипантола®).

Фармакокинетика пантопразола:

- быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта;
- биодоступность около 77%, с приемом пищи не связана;
- максимальная концентрация в плазме 2–3 мкг/мл достигается через 2,5 часа и не меняется при многократном приеме;
- метаболизм пантопразола (Зипантола®) происходит в основном в печени;
- выводится преимущественно почками (около 80%) в виде метаболитов;
- период полувыведения – около часа.

Была проведена работа, посвященная использованию пантопразола (Зипантола®) в тройных схемах эрадикационной терапии I линии. Исследование на базе 7-дневной схемы, датированное 1999–2000 гг., показывает 84–90%, а то и более эффективности эрадикации в стандартной терапии I линии. Применение (2009 г.) 14-дневных схем дает более 80% эрадикации.

Целью работы являлась сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у больных язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки при применении пантопразола (Зипантола®)

или дженериков омепразола в схеме тройной эрадикации. В исследование были включены 105 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в возрасте от 18 до 60 лет. Критерии включения в исследование: наличие одной или более дуоденальных язв (вне зависимости от размера) по данным ЭГДС; подтвержденное наличие *H. pylori*; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: осложнения язвенной болезни; сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); ранее проведенная эрадикационная терапия I линии; прием любых антибиотиков в течение 1 месяца до начала текущего исследования; прием макролидов в течение 1 года до начала исследования; оперативные вмешательства на пищеводе, желудке или ДПК; тяжелые заболевания различных органов и систем (сердечная, почечная, печеночная, дыхательная недостаточность); известная гиперчувствительность к препаратам используемых групп; одновременный прием аспирина или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); беременность или лактация; психические расстройства, злоупотребление алкоголем.

Пациенты были разделены на две группы.

I группа (ПАК): 35 пациентов, которым были назначены пантопразол (Зипантола®) – 40 мг 2 раза в день; амоксициллин – 1000 мг 2 раза в день;

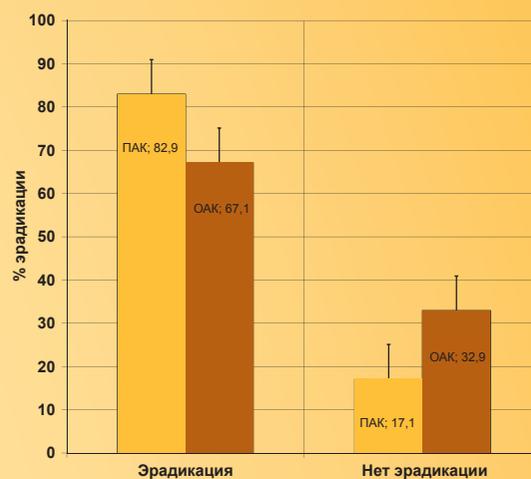
кларитромицин (Кларексид) – 500 мг 2 раза в день, курс – 7 дней.

II группа (ОАК): 70 пациентов, которым были назначены омепразол – 20 мг 2 раза в день; амоксициллин – 1000 мг 2 раза в день; кларитромицин (Кларексид) – 500 мг 2 раза в день, курс – 7 дней.

После окончания однонедельного курса терапии разрешалось принимать антацидные средства, если сохранялись болевой и/или диспепсический синдромы.

Анализ эффективности проводился двумя методами: гистобактериоскопическим с окраской по Гимзе и быстрого уреазного теста. Эрадикация считалась достигнутой при отрицательных результатах обоих примененных методов. Комплаентность составила 95,2% (100 человек из 105). Из исследования выбыл 4 пациента из II группы и 1 пациент из I группы. В процессе лечения были отмечены побочные действия препаратов (диарея), требующие отмены препарата.

В группе больных, принимающих в качестве базисного препарата пантопразол (Зипантола®), у 29 пациентов из 35 (82,9%) через 6-8 недель (контрольные сроки) была достигнута эрадикация инфекции *H. pylori* (рисунок 2). Тем самым превзойден уровень эффективности антихеликобактерной терапии в 80% случаев, рекомендованный III Маастрихтским соглашением и Американским колледжем гастроэнтерологов как минимальный уровень. В группе больных, принимающих другой ИПП – омепразол, частота эрадикации была значительно и достоверно ниже, чем при использовании пан-



**Рисунок 2.** Эффективность эрадикационной терапии

топразола (Зипантола®) (эрадикация достигнута у 47 пациентов из 70, что составляет 67,1%).

## ВЫВОДЫ

- Эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у больных ЯБ ДПК при применении пантопразола (Зипантола®) достоверно выше (82,9% против 67,1%), чем при использовании дженериков омепразола в схеме тройной эрадикационной терапии I линии, и полностью соответствует современным требованиям.

- При проведении эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у больных ЯБ в качестве базового ИПП можно рекомендовать использование пантопразола (Зипантола®) за счет большей эффективности и безопасности по сравнению с дженериками омепразола.



# ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ПОЖИЛЫХ: ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ



А.А. Машарова, старший научный сотрудник ЦНИИ гастроэнтерологии, д.м.н.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у пожилых людей имеет особенности в своем течении и лечении. Хотелось бы представить результаты моей докторской работы.

У пожилых можно выделить два основных типа течения или варианта гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, определяемые давностью симптомов ГЭРБ. Первый тип – можно назвать его «молодой»: заболевание обнаруживается в молодом возрасте, развивается эволюционно и протекает более благоприятно (чаще встречается эндоскопически негативная форма и/или неэрозивный рефлюкс-эзофагит). Второй тип – заболевание возникает в пожилом возрасте, характеризуется большей частотой эрозивно-язвенных рефлюкс-эзофагитов, которые наблюдаются чаще на фоне грыжи пищеводного

отверстия диафрагмы, при меньшей выраженности кислого и большей щелочного гастроэзофагеальных ресурсов. Далее мы проанализировали взаимосвязь количества сопутствующих заболеваний пожилых и стадии ГЭРБ. Оказалось, что у больных старших возрастных групп с ростом сопутствующих заболеваний увеличивается и степень тяжести рефлюкс-эзофагита. Мы очень подробно разбирали, зависит ли это от самой сопутствующей патологии или лекарственного взаимодействия, и все это учитывали в своем анализе.

Структура сопутствующих заболеваний у наших стационарных больных: если у молодых преобладает сочетание заболеваний ГЭРБ с заболеваниями холецистопанкреатодуоденальной области: холециститом, панкреатитом, то у пожилых больных – это преимущественное сочетание заболеваний сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь, артериальная гипертония.

Проведя ряд очень серьезных статистических исследований, мы пришли к выводу, что у пожилых больных ГЭРБ факторами, влияющими на тяжесть рефлюкс-эзофагита, являются следующие моменты: принадлежность к мужскому полу (рефлюкс-эзофагит тяжелее протекает у мужчин), короткий анамнез заболевания, наличие грыжи пищеводного отрезка диафрагмы, прием противовоспалительных препаратов, употребление алкоголя, табакокурение, наличие ишемической болезни сердца, а также полиморбидность.

Мы проанализировали эффективность 3-летней терапии. Все больные принимали ингибиторы протонной помпы. Через 8 недель наблюдения обнаружили, что частота эндоскопических ремиссий у молодых больных выше. И когда

мы изменили сроки терапии, то через 12 недель увидели, что фактически различий по наступлению клинко-эндоскопической картины не наблюдалось. Если у больных моложе 60 лет клинко-эндоскопическая ремиссия фактически на одном уровне, то у пожилых имелась тенденция к увеличению, то есть удлинение сроков терапии ингибиторами протонной помпы повышает и увеличивает количество наступлений клинко-эндоскопической ремиссии у пожилых больных. Мы сделали вывод, что у молодых больных можем использовать обычную дозу ингибиторов протонной помпы, и у тех, у кого не наступил прирост эффективности, ее нужно повышать, тогда как у пожилых как раз ингибиторы протонной помпы можно оставить на обычных дозах, однако сроки терапии нужно увеличивать. Совершенно очевидно, что реактивность слизистой оболочки у пожилых снижена, поэтому мы пришли к такому выводу.

Каких-либо проблем со здоровьем у пожилых больных мы не наблюдали, хотя сейчас широко обсуждается связь терапии ИПП с повышением кишечных инфекций, с папилломами, остеопорозом и т. д. Катастрофических изменений с нашими больными не происходило: все было стабильно. И если наблюдались какие-то проблемы (пищевая токсикоинфекция), то всегда была связь: допустим, человек съел на улице пирожок в летнее время. Это не было связано с приемом ингибиторов протонной помпы.

Что касается использования препарата Зипантола®, мы выяснили, что к седьмому дню терапии препаратом (40 мг/сут.) его эффективность нарастает. Это очень хороший показатель.

При лечении пожилых больных очень важен спектр безопасности препарата. Пантопразол (Зипантола®) не оказывает влияния на метаболизм дигоксина.

Пожилые больные с сердечной недостаточностью часто болеют гастроэзофагеальной язвенной болезнью, эти заболевания отягощают течение друг друга, и очень важно, что пантопразол (Зипантола®) не оказывает влияния на этот сердечный гликозид. Также пантопразол (Зипантола®) не оказывает влияния на метаболизм нифедипина.

Мы знаем, что у пожилых больных очень часто лечат гипертонию препаратами нифедипинового ряда, и отсутствие лекарственного взаимодействия с нифедипином делает пантопразол (Зипантола®) действительно препаратом выбора в лечении больных пожилого возраста.

Эксперты Американского общества кардиологов, Американского общества гастроэнтерологов и Американской ассоциации сердца разработали консенсус по оптимизации длительной терапии антитромбоцитарными средствами в свете проблемы повышенного риска желудочно-кишечных осложнений при лечении этими препаратами. При этом авторы акцентируют внимание на том, что большое количество этих осложнений обусловлены не столько влиянием антиагрегантов, сколько суммированием неблагоприятных побочных эффектов в случае, если антитромбоцитарные препараты принимаются вместе с нестероидными противовоспалительными препаратами, а это удел многих пожилых больных.

Пантопразол (Зипантола®) оказывает менее выраженное влияние на фармакокинетическую активность клопидогреля, чем омепразол. Двойная антиагрегантная терапия клопидогрелем и аспирином повышает риск желудочно-кишечных кровотечений, поэтому логично сочетать ее с приемом ингибиторов протонных помп (ИПП) для защиты слизистой оболочки желудка и кишечника. Однако показано, что наиболее часто применяемый ИПП – омепразол – снижает антиагрегантную активность клопидогреля.

Также полученные результаты связаны с тем, что пантопразол (Зипантола®) в меньшей степени ингибирует фермент CYP2C19, который выполняет ключевую роль при метаболизме клопидогреля.

Таким образом, пантопразол (Зипантола®) может быть использован как препарат выбора при лечении ГЭРБ, являясь эффективным и наиболее безопасным препаратом при необходимости проведения длительной антисекреторной терапии у больных пожилого возраста.

**Материал подготовила**  
**Я. Соловьева**

