

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Саблин О.А., Ледовская А.А.

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова»
МЧС России, Санкт-Петербург.

Ведущим направлением фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) считается подавление секреции хлористоводородной кислоты. Тем не менее в некоторых случаях даже на фоне лечения наиболее эффективными антисекреторными препаратами — ингибиторами протонной помпы (ИПП) пациента продолжают беспокоить рецидивирующие симптомы ГЭРБ или при эндоскопии определяется наличие эзофагита. Это рефрактерная ГЭРБ. Причинами неадекватного эффекта от терапии ИПП при ГЭРБ могут быть:

- ночные кислотные «прорывы»;
- влияние питания и интервала дозирования препаратов;
- уменьшение биодоступности антисекреторных средств;
- желудочная кислотная гиперсекреция;
- наличие инфекции *H. pylori*;
- резистентность пациента к ИПП;
- курение.

Наиболее частой причиной неэффективности терапии ГЭРБ являются ночные кислотные прорывы, к которым относят увеличение времени (более 1 часа) с внутрижелудочным $\text{pH} < 4$ единиц в течение ночи у пациентов с периодической изжогой на стандартной дозе ИПП дважды в день. Это состояние характеризуется неэффективным лечением ИПП ночных гастроэзофагеальных рефлюксов. Ночные симптомы при ГЭРБ чаще сочетаются с более тяжелым течением заболевания (высоким риском развития пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода, наличием внепищеводных проявлений). Большинство исследователей рассматривает сон как наиболее уязвимый период для повреждения слизистой оболочки пищевода, прежде всего из-за снижения вторичной перистальтики пищевода — клиренса (очистения) пищевода и уменьшения выработки слюны.

Так, по данным R. Tutuian, D. Castell (2004), ночные кислотные прорывы характерны для всех ИПП: омепразола, лансопрозола, пантопрозола, рабепразола (рис. 1 на цветной вклейке).

Наиболее эффективными направлениями терапии ночных кислотных прорывов являются:

- добавление к ИПП блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов;
- увеличение дозы ИПП;
- использование ИПП с ускоренным высвобождением.

Применение с этой целью блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов у больных ГЭРБ ограничено развитием тахифилаксии при длительном применении. Увеличение дозы ИПП не всегда приводит к устранению патологических ночных эпизодов снижения pH в желудке (D. Castell и соавт., 2005).

К ИПП с ускоренным высвобождением относят препараты без кишечнорастворимой оболочки, защита которых от кислой среды желудка осуществляется присутствием в их составе натрия гидрокарбоната. Это обуславливает их быстрый антисекреторный и клинический эффект.

По данным P.O. Katz и соавт. (2006), на фоне лансопрозола (30 мг/сут) или эзомепразола (40 мг/сут) в кишечнорастворимых капсулах ночные кислотные прорывы на 7-й день лечения регистрировались по данным суточной pH -метрии в 91,8% случаев, в то время как при приеме омепразола быстрого высвобождения только в 61,2% случаев.

Доказано, что высокая эффективность омепразола быстрого высвобождения при купировании ночных кислотных прорывов обусловлена не только простым суммированием антацидного эффекта гидрокарбоната натрия и антисекреторного эффекта омепразола. Натрия гидрокарбонат в этой лечебной комбинации повышает внутрижелудочный pH и стимулирует выработку гастрина (рис. 2 на цветной вклейке), что увеличивает число функционирующих протонных помп в мембране париетальных клеток. В свою очередь, омепразол защищается щелочной средой натрия гидрокарбоната от кислоты желудка, быстро всасывается в кровь и блокирует протонные помпы. Именно поэтому ИПП целесообразно назначать перед едой, утром, когда после завтрака, обеда и ужина происходит активация H^+ /

K⁺-АТФаз. Поэтому ИПП менее эффективны непосредственно перед сном.

Одномоментный прием ИПП ускоренного высвобождения и антацида не всегда ведет к ускорению антисекреторного действия, так как пик концентрации омепразола в плазме крови и активация протонных помп принятым антацидом не совпадают по времени, потому что омепразол заключен в пеллеты и его абсорбция замедлена.

В исследовании D. Castell и соавт. (2005) сравнение эффектов суспензии омепразола быстрого высвобождения и пантопразола отсроченного освобождения в таблетках при лечении ночного кислотного прорыва у больных ГЭРБ показало, что увеличение стандартной терапевтической дозы пантопразола в 2 раза не всегда приводит к исчезновению ночных кислотных прорывов, в то время как на фоне омепразола быстрого высвобождения уже в дозе 20 мг/сут удается купировать эпизоды ночного закисления желудка. В этом же исследовании показано (табл. 1), что ночная внутрижелудочная кислотность после однократного приема омепразола быстрого высвобождения достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем после двукратного приема пантопразола. Процент пациентов с ночными кислотными прорывами также был достоверно ниже (53,1%) на фоне однократного приема омепразола быстрого высвобождения, чем при двукратном приеме стандартной терапевтической дозы пантопразола (75,0%).

В другом исследовании — V. Lauren и соавт. (2011) — при обследовании 88 человек было показано, что прием препарата омепразол / натрия гидрокарбонат 40 мг 2 раза в день достоверно снижает внутрипищеводное время с $\text{pH} < 4$ с $14,0 \pm 6,0$ до $0,5 \pm 0,5\%$, купирует ночные кислотные прорывы у 100% пациентов с пищеводом Барретта и позволяет контролировать эзофагеальный pH в течение 97% времени суток.

До настоящего времени в России не было зарегистрировано ни одного омепразола быстрого высвобождения, хотя подобные препараты достаточно широко используются в мире. В конце 2011 года в нашей стране зарегистрирован омепразол быстрого высвобождения, выпускаемый фармацевтической компанией *Doctor Reddy's*, — «Омес Инста». Это ингибитор протонной помпы с ускоренным антисекреторным действием — порошок для приготовления суспензии в пакетиках, содержащий 20 мг омепразола и 1680 мг натрия гидрокарбоната. Главной особенностью фармакокинетики данного препарата является то, что максимальная концентрация омепразола в плазме достигается в 5 раз быстрее (менее чем за 30 минут) и при этом ее пик почти в 2 раза выше, чем при приеме омепразола замедленного высвобождения.

Важным преимуществом препарата «Омес Инста» при лечении ГЭРБ «по требованию» является то, что препарат принимается в виде раствора и суспензия натрия гидрокарбоната практически мгновенно и эффективно купирует закисление

пищевода и изжогу. Омепразол ускоренного высвобождения имеет преимущество перед другими ИПП, используемыми до настоящего времени в России, заключающееся в том, что он применяется в форме суспензии, что позволяет использовать его при стриктурах пищевода, у пациентов с дисфагией, а также в раннем послеоперационном периоде после фундопликаций. Все вышеизложенное позволяет рассматривать омепразол ускоренного высвобождения/натрия гидрокарбонат как наиболее эффективное средство терапии ГЭРБ «по требованию» вследствие быстро развивающегося лечебного эффекта.

Для оценки эффективности лечения ГЭРБ «по требованию» омепразолом ускоренного высвобождения (препаратом «Омес Инста») во ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России в 2011–2012 гг. обследовано 17 пациентов ($40,1 \pm 11,2$ года) с симптомами ГЭРБ (изжога, кислая отрыжка, загрудинная боль). При эндоскопии пищевода у большинства пациентов (10 человек) был обнаружен неэрозивный эзофагит, у 5 — рефлюкс-эзофагит степени А–В по Лос-Анджелесской классификации, у 2 — рефлюкс-эзофагит степени С–D. Всем пациентам проведено суточное pH-мониторирование с использованием аппарата «Гастроскан-24» до и на фоне однократного приема 20 мг препарата «Омес Инста». Electroды pH-метрического зонда располагались:

I — в теле желудка;

II — в пищеводе на 5 см выше желудочно-пищеводного перехода;

III — в пищеводе на 20 см выше желудочно-пищеводного перехода.

Контроль расположения электродов pH-метрического зонда проводился рентгеноскопическим методом.

Для оценки скорости купирования симптомов больным однократно назначалось 20 мг омепразола ускоренного высвобождения («Омес Инста») при возникновении изжоги. При этом оценивалось время, прошедшее до полного купирования изжоги.

Повторный прием ИПП обследованными больными осуществлялся не ранее чем через 5–7 дней после предшествующего приема препарата.

Анализ результатов суточного pH-мониторирования обследованных больных показал, что на фоне однократного приема 20 мг омепразола ускоренного высвобождения общее количество эпизодов симптомов ГЭРБ достоверно ($p < 0,05$) снижалось со 100 до 15%. При этом средняя скорость купирования изжоги составила 9,9 минуты. У больных на фоне приема препарата достоверно ($p < 0,05$) уменьшалось количество гастроэзофагеальных рефлюксов с $66,0 \pm 10,7$ до $13,6 \pm 6,6$, отмечалась нормализация показателя общего процента

Таблица 1

ВНУТРИЖЕЛУДОЧНАЯ КИСЛОТНОСТЬ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВЕЧЕРНЕГО ПРИЕМА ОМЕПРАЗОЛА БЫСТРОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ И ДВУКРАТНОГО ПРИЕМА ПАНТОПРАЗОЛА			
Параметр	ОБВ 40 мг 1 раз в сутки	Пантопразол 40 мг 2 раза в сутки	P
Средний pH в желудке	4,7	1,7	< 0,001
Процент времени с pH > 4 в желудке	54,7	33,9	< 0,001
Процент пациентов с ночными кислотными прорывами	53,1	75,0	0,035

Примечание: ОБВ — омепразол быстрого высвобождения / натрия гидрокарбонат.

Таблица 2

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ СУТОЧНОГО pH-МОНИТОРИРОВАНИЯ ДО И НА ФОНЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА 20 МГ ОМЕПРАЗОЛА УСКОРЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ				
Параметры	Норма	До лечения	После лечения	p
Среднее количество эпизодов симптомов, %		100	15	< 0,05
Средняя скорость купирования изжоги, минут		—	9,9	
Средний процент времени с pH в пищеводе < 4, %	4,5	10,7 ± 3,9	1,1 ± 2,1	< 0,05
Среднее число ГЭР	47	66,0 ± 10,7	13,6 ± 6,6	< 0,05
Число ГЭР длительностью более 5 минут	3,5	5,2 ± 0,9	0	
Пищеводный клиренс, минут	< 20	19,0 ± 12,0	8,3 ± 5,2	
Показатель De Meester	< 14,7	36,9 ± 16,9	7,7 ± 6,2	< 0,05

Примечание: * p < 0,05 — достоверность различий между группами.

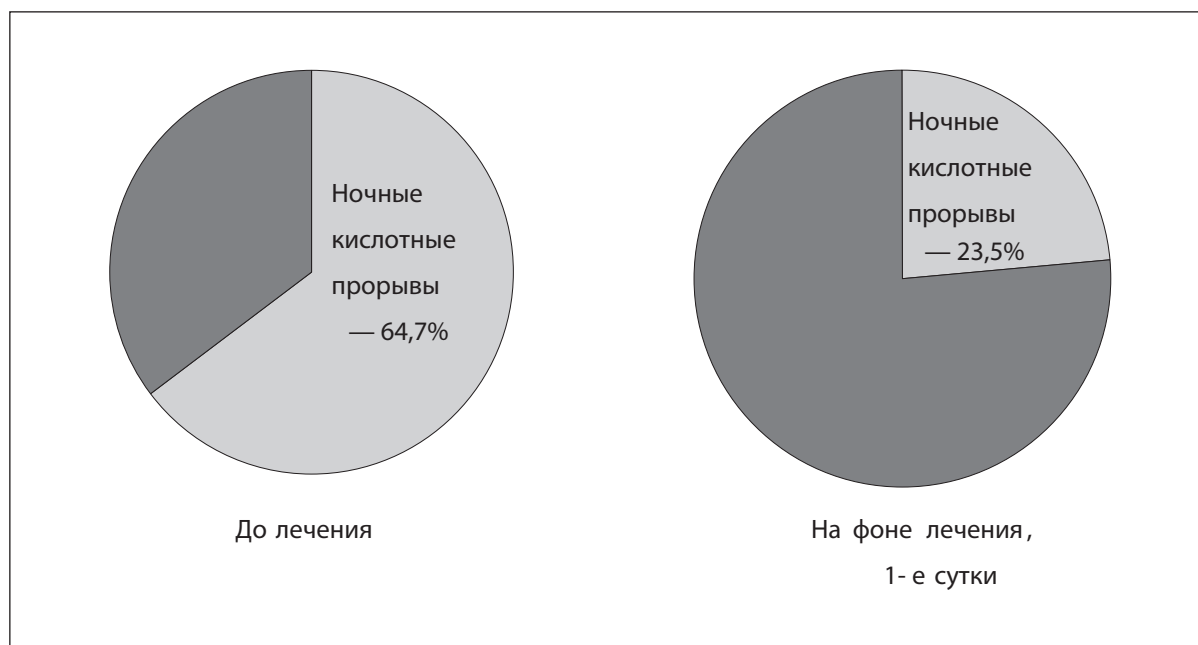


Рис. 4. Частота выявления ночных кислотных прорывов у обследованных пациентов до и на фоне терапии омепразолом ускоренного высвобождения (1-е сутки).

времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе с $10,7 \pm 3,9$ до $1,1 \pm 2,1\%$. Сравнительный анализ значений по оценке времени, в течение которого pH пищевода трансформируется из кислого в нейтральный (скорость убывания химического раздражителя из полости пищевода в желудок), показал, что на фоне однократного приема 20 мг препарата «Омес Инста» отмечается нормализация показателя De Meester (с $36,93 \pm 16,9$ до $7,7 \pm 6,2$) и уменьшение значений пищеводного клиренса (с $19,0 \pm 12,0$ до $8,3 \pm 5,2$ минуты).

На pH -граммах в теле желудка при однократном приеме 20 мг препарата омепразола ускоренного высвобождения (рис. 3 на цветной вклейке) в большинстве случаев регистрировалось практически немедленное повышение pH и развитие плато на уровне 4–5 единиц pH , а затем дальнейшее повышение pH в течение 30–60 минут до уровня 6,0–6,5 единицы pH . Динамика внутрипищеводного pH у большинства пациентов характеризовалась исчезновением эпизодов закисления pH после приема омепразола ускоренного высвобождения.

Ночные кислотные прорывы при первичном обследовании выявлялись у 64,7 обследованных больных (рис. 4). На фоне приема омепразола ускоренного высвобождения отмечалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшение частоты выявления ночных кислотных прорывов до 23,5%.

Таким образом, кислая желудочная секреция у большинства пациентов ГЭРБ имеет тенденцию к восстановлению в ночной период даже на фоне двукратного приема ИПП. Задержка реализации кислотосупрессивного эффекта ИПП, использующихся до настоящего времени в России, имеет негативное влияние на эффективность терапии ГЭРБ «по требованию» и способность оперативно купировать симптомы заболевания. Омепразол ускоренного высвобождения — препарат «Омес Инста» имеет ряд преимуществ перед другими ИПП, использующимися до настоящего времени в России, обусловленные тем, что:

- принимается независимо от приема пищи;
- даже при приеме 1 раз в день в большинстве случаев эффективно купирует ночные кислотные «прорывы»;
- применяется в форме суспензии, что позволяет использовать его при стриктурах пищевода и у пациентов с дисфагией;
- характеризуется быстрым наступлением кислотосупрессивного эффекта, что обеспечивает препарату «Омес Инста» существенные преимущества при терапии ГЭРБ по «требованию» и для оперативного купирования симптомов ГЭРБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Castell D., Bagin R., Goldlust B. et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — № 21, № 12. — P. 1467–1474.
2. Katz P., Koch F., Ballard E. et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — № 25, № 2. — P. 197–205.
3. Tutuian R., Castell D. Nocturnal acid breakthrough — approach to management // Med. Gen. Med. — 2004. — № 6, № 4. — P. 11.
4. Gerson L., Mitra S., Sato T. et al. Control of Intra-Esophageal pH in Patients With Barrett's Esophagus on Zegerid (Omeprazole-Sodium Bicarbonate) 40 mg Twice Daily // Gastrointest. Endoscop. — 2011. — Vol. 73, № 4. — P. AB280.

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

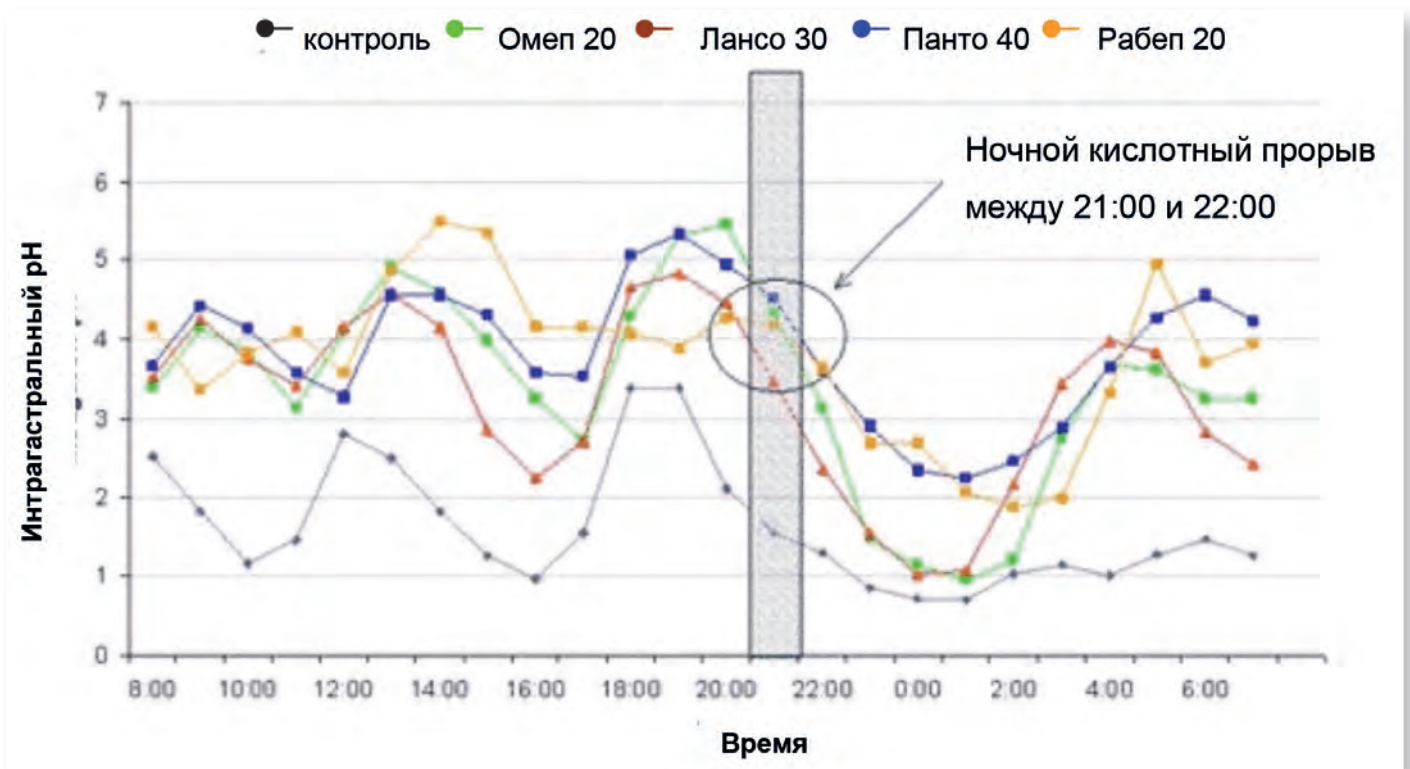


Рис. 1. 24-часовая pH метрия при однократном приеме ИПП. Начало ночного кислотного прорыва между 21:00–22:00 на фоне приема ИПП (R. Tutuian, D. Castell, 2004).

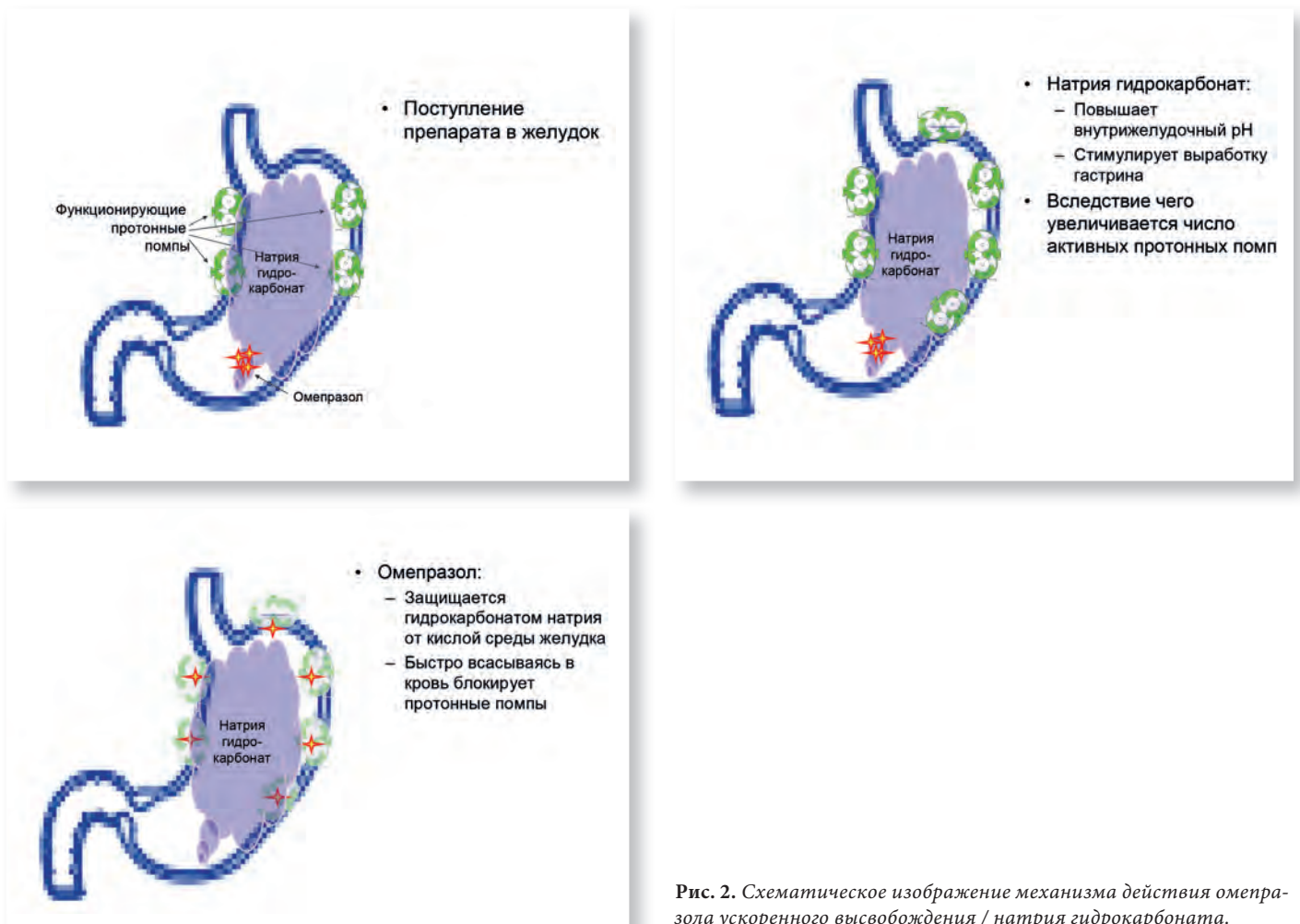


Рис. 2. Схематическое изображение механизма действия омепразола ускоренного высвобождения / натрия гидрокарбоната.

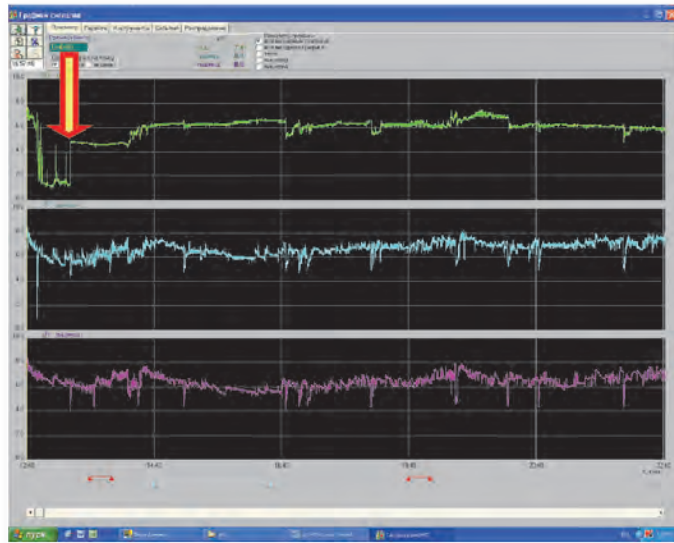
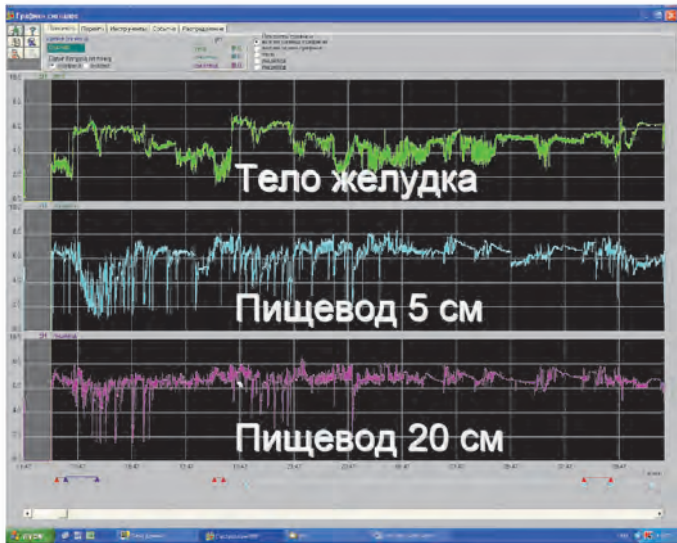


Рис. 3. Суточная рН-грамма больного ГЭРБ до (А) и на фоне (В) однократного приема 20 мг омепразола ускоренного высвобождения (отмечено стрелкой).

Обозначения:

тело желудка — рН-грамма с электрода, расположенного в теле желудка;

пищевод 5 см — рН-грамма с электрода, расположенного в пищеводе на 5 см выше желудочно-пищеводного перехода;

пищевод 20 см — рН-грамма с электрода, расположенного в пищеводе на 20 см выше желудочно-пищеводного перехода.