

А.Н. КАЗЮЛИН, академик РАЕН, д.м.н.,
профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

КАК КРИТЕРИЙ ВЫБОРА ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

В обзоре показано, что основной причиной хронического гастрита является инфекция *H. pylori*.

Причем эрадикационную терапию *H. pylori* при хроническом гастрите следует рассматривать как необходимую меру профилактики развития рака желудка, что нашло отражение в документах Маастрихтских соглашений по проведению эрадикационной терапии, в т. ч. в новых рекомендациях Маастрихт IV. Приведены выдержки из данных рекомендаций, имеющих отношение к рассматриваемой проблеме. Показано, что при выборе ингибитора протонной помпы у больных хроническим хеликобактерным гастритом решающими факторами являются высокая эффективность, позволяющая достичь эрадикации *H. pylori*, и безопасность. С позиций доказательной медицины в работе показано, что пантопразол является высокоэффективным и безопасным средством лечения хронического хеликобактерного гастрита. Его можно расценивать как средство выбора у больных, получающих одновременно несколько препаратов, а также у тяжелых больных.

Ключевые слова: хронический гастрит, заболевания, инфекция H. pylori, эрадикационная терапия, ингибиторы протонной помпы, эффективность, безопасность, лекарственные взаимодействия

Термин «хронический гастрит» (ХГ) объединяет группу заболеваний, характеризующихся воспалением слизистой оболочки желудка. Основной причиной хронического гастрита является инфекция *H. pylori*. Около 10% случаев приходится на аутоиммунный гастрит, редкие формы гастритов. Распространенность хронического гастрита как в мировой популяции, так и России очень велика и составляет от 50 до 80%. С каждым годом частота хронического гастрита среди населения РФ возрастает на 1,4% [1].

Модифицированная Сиднейская классификация предполагает подразделение хронического гастрита по этиологии и топографии морфологических изменений. Выделяют три типа гастрита [2]: неатрофический (поверхностный) гастрит; атрофический гастрит; особые формы хронического

гастрита (химический, радиационный, лимфоцитарный, эозинофильный, гранулематозный, гигантский гипертрофический, обусловленный другими инфекциями, кроме *H. pylori*). С инфекцией *H. pylori* ассоциированы неатрофический антральный гастрит и мультифокальный атрофический гастрит с вовлечением тела и антрального отдела желудка. Частота гастритических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и их выраженность повышаются с возрастом больного, а также зависят от места и условий проживания, что четко ассоциируется с инфицированностью *H. pylori* [1]. Так, в известном японском исследовании сравнивались гастробиоптаты инфицированных и неинфицированных *H. pylori* лиц молодого возраста. Обнаружено, что морфологические признаки гастрита у неинфицированных отсутствовали, в то же время у 88% инфицированных была найдена лейкоцитарная инфильтрация, у 50% — атрофия и у 38% — кишечная метаплазия СОЖ [3].

Необходимо отметить, что неуклонное прогрессирование атрофии СОЖ у пациентов с ХГ как

такое не ухудшает общее состояние больного, однако может явиться предиктором развития других, более тяжелых заболеваний. Так, развитие кишечной метаплазии и последующей дисплазии является ключевым моментом в развитии рака и лимфопролиферативных процессов в желудке [1]. Необходимо отметить, что с конца 1990-х гг. начали появляться сообщения о возможности обратного развития или прекращения прогрессирования процесса атрофии СОЖ после проведения успешной эрадикационной терапии [4]. Поэтому постулируется, что только эрадикация *H. pylori* позволяет добиваться не только регресса проявлений воспаления, но и предотвращать развитие или прогрессирование предраковых изменений СОЖ [5]. Эрадикационную терапию *H. pylori* при ХГ следует рассматривать как необходимую меру профилактики развития рака желудка [1].

Все это не могло не найти свое отражение в документах Маастрихтских соглашений по проведению эрадикационной терапии, в т. ч. в новых рекомендациях Маастрихт IV. Заседание рабочей группы по данному вопросу состоялось во Флоренции в 2010 г. [6]. Приводим выдержки из данных рекомендаций, имеющих отношение к рассматриваемой проблеме:

1. Инфекция *H. pylori* — наиболее стойкий фактор риска рака желудка. Элиминация *H. pylori* является самой перспективной стратегией снижения частоты рака желудка (1a, A).

2. Имеются убедительные доказательства, что инфекция *H. pylori* обладает прямым мутагенным эффектом на моделях животных и клеточных линиях (C).

3. Влияние факторов окружающей среды уступает влиянию инфекции *H. pylori* на риск рака желудка (1a, A).

4. Гистопатологические изменения на морфологическом уровне указывают, что:

■ рак желудка редко развивается при отсутствии хронического гастрита;

■ распространенность и тяжесть гастрита вместе с атрофией ассоциируются с развитием рака (2b, A);

5. Механизмы на функциональном уровне указывают, что:

■ атрофический гастрит тела желудка вызывает гипохлоргидрию;

■ гипохлоргидрия способствует росту не *H. pylori*-организмов, которые способны продуцировать метаболиты с канцерогенным потенциалом (2c, A).

6. Эрадикация *H. pylori* устраняет воспалительный ответ, замедляет и может прекратить прогрессирование атрофии. В некоторых случаях атрофия может уменьшиться (1a, A).

■ Распространенность хронического гастрита как в мировой популяции, так и России очень велика и составляет от 50 до 80%. С каждым годом частота хронического гастрита среди населения РФ возрастает на 1,4%.

7. Существуют убедительные доказательства, что эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка (1c, A).

8. Риск рака желудка может быть более эффективно уменьшен с помощью эрадикационной терапии до развития предраковых состояний (1a, A).

9. Эрадикация *H. pylori* для профилактики рака желудка экономически оправдана в определенных группах с высоким риском (3, B).

10. Эрадикация *H. pylori* приносит дополнительные клинические и экономические выгоды в дополнение к профилактике рака желудка (1a — 4 для разных болезней).

11. Эрадикация *H. pylori* для профилактики рака желудка может использоваться в следующих случаях:

■ родственники первой степени родства членов семей с раком желудка;

■ пациенты с предшествующим раком желудка, которым проведено эндоскопическое лечение или субтотальная резекция желудка;

■ пациенты с тяжелым пангастритом, гастритом преимущественно тела желудка, выраженной атрофией;

■ пациенты с хроническим гастритом и сниженной кислотностью более 1 года;

■ пациенты с выраженными средовыми факторами риска рака желудка (интенсивное курение, высокая экспозиция пыли, угля, кварца, цемента и/или работа в карьере);

■ *H. pylori* позитивные пациенты со страхом рака желудка (1a — 4).

12. Эрадикация *H. pylori* для профилактики рака желудка должна проводиться в популяциях с высоким риском (1c, A).

Необходимо отметить, что в соответствии с рекомендациями Маастрихт IV комбинация антибиотиков в схемах эрадикационной терапии выбирается в соответствии с местными особенностями резистентности (2b, B). Ингибиторы протонной помпы (ИПП) служат базисными препаратами большинства схем эрадикационной терапии, однако у пациентов с явлениями выраженной атрофии СОЖ и ахлогидрий возможно исключение из схемы эрадикации ИПП с заменой на препарат висмута. Следует учитывать, что длительное лечение ИПП у пациентов с *H. pylori* ассоциируется с развитием гастрита преимущественно тела желудка. Ускоряется процесс потери специализированных желез, приводящий к атрофическому гастриту (1c, A).

■ В соответствии с рекомендациями Маастрихт IV комбинация антибиотиков в схемах эрадикационной терапии выбирается в соответствии с местными особенностями резистентности (2b, B).

Следует также учитывать, что в большом числе случаев больные ХГ страдают полиорганной патологией, принимают большое число часто жизненно важных препаратов. Эта ситуация существенно увеличивает потенциал для их различных взаимодействий, которые являются распространенной причиной неудачного лечения и побочных реакций препарата. Потенциальный риск нежелательного лекарственного взаимодействия при одновременном приеме двух лекарств составляет 6%, при пяти — 50%, а при восьми он достигает 100% [7].

Ни одна из имеющихся схем антихеликобактерной терапии не приводит к 100%-ной эрадикации, большинство из них дают побочные эффекты. Консенсусом Маастрихт IV было подтверждено уменьшение эффективности тройной схемы эради-

кационной терапии за последние 13 лет (с 1995 по 2008 г.) с 90,6 до 74,8%.

Актуальной задачей на сегодняшний день представляется поиск более действенных режимов терапии инфекции *H. pylori*. Зачастую именно выбор того или иного ИПП имеет значение для практического применения.

В результате одновременного применения ИПП и ряда лекарственных средств отмечено повышение концентрации препаратов в плазме крови и снижение их выведения, в результате чего могут развиваться симптомы токсического действия медикаментозных средств, с которым взаимодействует ИПП. В то же время при одновременном применении ИПП и лекарственных средств может возникнуть снижение абсорбции препарата, с которым взаимодействует ИПП, с другой стороны, в ряде случаев совместный прием может привести к повышению концентрации ИПП и возникновению побочных эффектов или передозировки ИПП.

Соответственно, при выборе ИПП у больных хроническим хеликобактерным гастритом решающими являются два аспекта: 1) высокая эффективность, позволяющая достичь эрадикации *H. pylori* при использовании первой же схемы и избежать назначения других схем лечения с удлинением времени назначения ИПП; 2) у пожилых больных с полиорганной патологией, получающих большое число жизненно важных препаратов, существенную роль играет безопасность препарата. Подобный подход, очевидно, будет способствовать повышению экономической целесообразности предложенной тактики лечения ХГ, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*.

Все ИПП представляют собой 2-пиридилметилсульфонилбензимидазолы, различающиеся природой и положением заместителей, расположенных в пиридиновом и бензольном кольцах. Исключение составляет эзомепразол, который представляет собой чистый S-омепразол. Изменение положения и структуры заместителей в молекулах ИПП приводит к изменениям в пиридиновом кольце, что сказывается на значении рК азота этого кольца.

Все замещенные бензимидазолы являются слабыми основаниями, т. е. они способны связывать



Nycomed: a Takeda Company

КОНТРОЛОК —

КОГДА КОНТРОЛЬ
ЖИЗНЕННО
НЕОБХОДИМ

Сокращенная информация по назначению: язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит (в т.ч. связанный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ (т.е. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь); синдром Золлингера-Эллисона; эрадикации *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами; лечение и профилактика стрессовых язв, а так же их осложнений (кровоотечение, перфорация, пенетрация). **Противопоказания:** гиперчувствительность, диспепсия невротического генеза, злокачественные заболевания ЖКТ. Препарат нельзя назначать детям, т.к. данных о его клиническом применении в педиатрической практике нет. С осторожностью: беременность, период лактации, печеночная недостаточность. **Способ применения и дозы:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит. По 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 2-4 недели при язвенной болезни ДПК и 4-8 недель при язвенной болезни желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori*. По 40 мг 2 раза в сутки. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, связанные с приемом НПВП. По 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Профилактика на фоне длительного применения НПВП — по 20 мг в сутки. Рефлюкс-эзофагит. По 20-40 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Противорецидивное лечение — по 20 мг в сутки. Внутривенное применение препарата Контролок рекомендовано в случаях, когда невозможен пероральный прием препарата. Рекомендованной дозой является 40 - 80 мг в сутки. В случае применения препарата в суточной дозе свыше 80 мг, доза может быть разделена и вводиться дважды в день. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг пантопразола. **Побочное действие:** аллергические реакции (кожная сыпь, зуд и гиперемия кожи), эрозивные реакции, включая эрадикационный шок, головная боль, диарея, тошнота, боли в верхней части живота, запор, метеоризм, болезненное напряжение, молочный желез, гипертермия; очень редко — депрессия, слабость, головокружение, нарушение зрения. Во время применения пантопразола у одного пациента из миллиона может появиться тяжелое гепатоцеллюлярное повреждение с желтухой или нарушение функции печени. Полная информация содержится в инструкции по применению.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Полная информация в инструкции по применению.

ООО «Никомед Дистрибушин Сенс», 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,

тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.nycomed.ru.

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011г.

Регистрационное удостоверение

Флаконы: ЛРС-004368/08-070608

Таблетки: П №011341/01-280408

H⁺ в кислой среде. Механизм действия ИПП независимо от их структуры одинаков: все они (а вернее, соединения, образующиеся из них в кислой среде) ковалентно связываются с SH-группами а-субъединицы H, K-АТФазы за счет образования S-S-связи 450 [8, 9].

Лекарственные формы ИПП покрыты кислотоустойчивой оболочкой и начинают всасываться в тонком кишечнике. Молекулы замещенных бензимидазолов не имеют заряда и гидрофобны, поэтому они довольно легко проникают через мембраны клеток. Попав в кровь, замещенные бензимидазолы быстро перераспределяются между различными тканями. При попадании в раствор, значение pH которого ниже pK азота пиридинового кольца, они протонируются, причем H⁺ связывается с атомом азота пиридинового кольца. Связывание H⁺ делает молекулу положительно заряженной, из-за чего она не способна проникать через мембраны. Вследствие этого протонированные ИПП накапливаются в тех компартментах клеток, которые имеют pH ниже значения pK для данного ИПП. В клеточных канальцах pH составляет 0,8—1,0, поэтому ИПП в первую очередь накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток. Их концентрация там может в 1 000 раз превышать концентрацию в крови [8, 9].

Концентрирование ИПП в секреторных канальцах париетальных клеток является фактором обеспечения избирательности их действия, объясняющим их высокую безопасность, которая является специфичным свойством, характерным для данного класса лекарственных средств, поскольку они являются предшественниками лекарства, т. е. они неактивны в той форме, в которой употребляются.

S-S-связь ковалентна. По этой причине замещенные бензимидазолы являются необратимыми ИПП. Устранение ингибирования после ковалентного связывания тетрациклического сульфенамида происходит лишь после того, как молекула протонного насоса элиминируется путем протеолиза.

Накапливаясь в секреторных канальцах париетальной клетки, ИПП конвертируются в сульфена-

мидные производные, необратимо блокируя фермент, связываясь посредством ковалентной связи в 813-й позиции с молекулами цистеина K⁺/H⁺-АТФазы. Блокада протонной помпы приводит к приостановлению синтеза соляной кислоты вне зависимости от природы и силы стимулирующих париетальную клетку факторов. В то же время пантопразол связывается с двумя молекулами цистеина протонной помпы (813 и 822), оказывая гораздо более интенсивное воздействие на H⁺/K⁺-АТФазу. Цистеин 822, который глубже погружен в транспортный домен желудочного кислотного насоса, является важнейшим звеном в обеспечении устойчивости связывания и длительности блокады протонного насоса, что ведет напрямую к блокаде продукции соляной кислоты [10]. Возможно, именно поэтому в результате более прочной связи с K⁺/H⁺-АТФазой у человека полупериод угнетения секреции кислоты после приема пантопразола составляет около 46 часов, лансопразола — около 15 часов, омепразола и рабепразола — около 30 часов [11, 12]. Следовательно, пантопразол вызывает самое длительное угнетение секреции кислоты по сравнению с другими препаратами этого класса.

В эксперименте на крысах, которым вводили различные ИПП, прекращение действия препаратов определяли по восстановлению активности протонного насоса после инкубации в течение 1 часа с такими восстановителями, как дитиотреитол или глутатион. Полная реактивация АТФазной активности после ее угнетения *in vivo* омепразолом, эзомепразолом и рабепразолом происходила через 1 час, на 60—70% восстанавливалась активность после ее угнетения лансопразолом. Однако за этот срок реактивации после введения пантопразола отмечено не было [13]. Возможно, это обусловлено связыванием пантопразола с цистеином 822.

Другим эффектом, обеспечивающим длительный и выраженный антисекреторный эффект пантопразола, является достоверно ($p < 0,05$) наибольшая величина площади под кривой, описывающей зависимость концентрации препарата в крови от времени (AUC) по сравнению с другими ИПП [14]. Так, для пантопразола величина данного показателя

$12,0 \pm 3,5$ моль/(л/ч), для рабепразола — $2,0 \pm 0,8$; для лансопразола — $5,0 \pm 1,7$; для омепразола — $1,3 \pm 0,3$; для эзомепразола — $5,2 \pm 1,4$ моль/(л/ч) соответственно. Благодаря высоким значениям AUC создается возможность ингибировать пантопразолом протонный насос в течение дня.

По сравнению с другими ИПП аффинитет пантопразола к метаболизирующей системе цитохрома P-450 очень низкий. Метаболизм ИПП происходит в печени при участии двух изоформ цитохрома P-450 — CYP2C19 и CYP3A. Большая часть омепразола метаболизируется посредством фермента CYP2C19, а меньшая (около 10%) через CYP3A4. У последующих генераций ИПП эта зависимость также сохраняется, но выражена меньше. Так, например, у рабепразола имеется неферментативный путь. Пантопразол метаболизируется в основном CYP2C19 (подсемейство цитохрома P-450) и в меньшей степени CYP 3A4, 2D6 и 2C9. В ряде проведенных на людях исследований было показано отсутствие фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия пантопразола и медикаментов, метаболизирующихся в основном CYP2C19, CYP2C9, CYP3A, CYP3A4 или другими изоферментами CYP. Соответственно, способность пантопразола взаимодействовать с другими, одновременно введенными препаратами очень мала из-за его низкого аффинитета к метаболизирующему изоферменту цитохрома P-450 [8, 9], что выгодно отличает данный ИПП от других препаратов этой группы (табл. 1). Так, лекарственные взаимодействия с пантопразолом не были выявлены в ходе более 50 исследований.

При удвоении дозы ИПП, имеющих нелинейную фармакокинетику, их концентрация в сыворотке крови непредсказуема. Это может привести к неадекватному контролю секреции кислоты или оказать влияние на безопасность использования препарата. Применение пантопразола, обладающего линейной фармакокинетикой, дает возможность оптимального лечения, которое соответствует тяжести заболевания и общему состоянию больного. Препарат не требует коррекции дозы у пожилых лиц, при печеночной и почечной недостаточности, в отличие от омепразола и эзомепра-

зола не аккумулируется в организме после приема повторных доз [8, 9].

Вероятно, именно эти свойства пантопразола и определили большую клиническую эффективность и безопасность данного ИПП в ряде исследований, проведенных с позиций доказательной медицины.

Эффективность режимов ПКМ (пантопразол, кларитромицин и метронидазол) и ПАК (пантопразол, амоксициллин и кларитромицин) практически одинакова. В рандомизированном многоцентровом исследовании эффективности и безопасности этих однедельных режимов был четко показан высокий уровень эрадикации *H. pylori* (ПКМ — 96%, ПАК — 94%) [15].

■ Ни одна из имеющихся схем антихеликобактерной терапии не приводит к 100%-ной эрадикации, большинство из них дают побочные эффекты.

Был произведен метаанализ рандомизированных исследований, имеющихся в электронных базах Cochrane, MEDLINE, EMBASE и CINAHL (январь 1982 г. — сентябрь 2002 г.). Поиск производился по ключевым словам *Helicobacter* или *pylori* и *pantoprazole*. Также производился ручной поиск абстрактов, опубликованных с 1995 по 2002 г. в материалах The International Workshop on Gastroduodenal Pathology and *Helicobacter pylori* (EHPG), American Digestive Disease Week (DDW) and United European Gastroenterology Week (UEGW). В анализ были включены 12 исследований. Частота успешной эрадикации при назначении больным тройной терапии с включением пантопразола составила 83%, при использовании других ИПП (омепразол и лансопразол) она была 81%. Правда, необходимо отметить разнородность включенных схем эрадикации, доз ИПП и длительности проведения терапии, что снижает ценность данной работы [16].

Высокая эффективность использования пантопразола подтверждается исследованиями последних лет. На нашей кафедре проведено исследование, в которое были включены 105 пациентов с ЯБ

двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, рандомизированных на 2 группы. В 1-й группе 35 пациентам были назначены пантопразол, амоксициллин, кларитромицин в стандартных дозировках в течение 7 дней. Во 2-й группе 70 пациентам были назначены омепразол, амоксициллин, кларитромицин в стандартных дозировках в течение 7 дней. В группе пантопразола у 29 (82,9%) из 35 пациентов в контрольные сроки была достигнута эрадикация инфекции *H. pylori*. Тем самым превзойден минимально допустимый уровень эффективности антихеликобактерной терапии в 80%. В группе омепразола частота эрадикации была значительно и достоверно ниже (47 из 70 пациентов, что составило 67,1%; $p < 0,05$) [8].

В проспективном рандомизированном исследовании, включившем 592 пациента с инфекцией *H. pylori*, получали схему ПАК (пантопразол, амоксициллин, кларитромицин или метронидазол) в течение 14, 10 или 7 дней. У больных, получавших 14-дневную схему, частота успешной эрадикации была достоверно выше, чем при 7- и 10-дневных схемах, причем величина показателя intention to treat составила 80%, показателя per-protocol — 90% [17].

В настоящее время большой интерес представляет последовательная терапия. Недавно проведено проспективное контролируемое исследование, включившее 409 пациентов с инфекцией *H. pylori*. 1-я группа получала 10-дневную последователь-

Таблица 1. Профиль фармакологических лекарственных взаимодействий с участием различных ингибиторов протонной помпы

Сопутствующий препарат	Эффект ингибитора протонной помпы на сопутствующий препарат				
	Эзомепразол	Лансопразол	Омепразол	Пантопразол	Рабепразол
Антациды	?	П/д	Нет	Нет	Нет
Фенозон (антипирин)	?	↑ клиренса	↓ клиренса	Нет	?
Кофеин	?	Нет	П/д	Нет	?
Карбамазепин	?	?	↓ клиренса	Нет	?
Оральные контрацептивы	?	П/д	?	Нет	?
Циклоспорин	?	?	П/д	Нет	?
Цинакальцет	?	?	?	Нет	?
Диазепам	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса	Нет	Нет*
Диклофенак	?	?	Нет	Нет	?
Дигоксин	?	?	↑ абсорбции	Нет**	↑ абсорбции
Этанол	?	Нет	Нет	Нет	?
Глибенкламид	?	?	?	Нет	?
Левотироксин	?	?	?	Нет	?
Метопролол	?	?	Нет	Нет	?
Напроксен	?	?	Нет	Нет	?
Нифедипин	?	?	↑ абсорбции ↓ клиренса	Нет***	?
Фенпрокоумон	?	?	↓ клиренса	Нет	?
Фенитоин	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса	Нет	Нет
Пироксикам	?	?	Нет	Нет	?
Такролимус	?	↓ клиренса	?	Нет	Нет
Теofilлин	?	П/д	Нет	Нет	Нет
Варфарин	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса●●	Нет	Нет

Примечания: * С десметиловым метаболитом диазепама эффект проявляется только на фоне дефицита CYP2C19.

** β-ацетилдигоксин.

*** Только для нифедипина пролонгированного высвобождения.

● П/д — противоречивые данные.

●● Только для R-варфарина.

? Нет данных [9].

ную терапию, включавшую прием пантопразола в дозе 40 мг в день и амоксициллина в дозе 1 000 мг дважды в день в течение 5 дней с последующим приемом пантопразола, кларитромицина 500 мг и метронидазола дважды в день в течение последующих 5 дней. В другой группе использовалась тройная терапия первой линии, включавшая пантопризол в дозе 40 мг в день, амоксициллин 1 000 мг и кларитромицин 500 мг дважды в день в течение 14 дней. Отмечено существенное преобладание успешной эрадикационной терапии при использовании последовательной схемы. Показатель *intention to treat* был 85,9 (176/205) и 75,0% (153/205) соответственно ($p = 0,006$). Показатель *per protocol* равнялся 92,6 (175/205) и 85% (153/204) соответственно ($p = 0,019$) при отсутствии разницы частоты нежелательных побочных эффектов (18,9 и 13,3% соответственно, $p = 0,143$) [18]. Обращает на себя внимание, что применение пантопразола в стандартной тройной схеме также позволило превысить минимально допустимый уровень эффективности антихеликобактерной терапии при анализе *per protocol*.

На наш взгляд, уместным было упомянуть о ряде исследований последних лет, подтверждающих описанные выше данные о высокой безопасности препарата, его низком метаболическом взаимодействии с другими лекарственными веществами.

Одним из важнейших компонентов первичной, вторичной и третичной профилактики в кардиологии и кардиохирургии является постоянный прием антитромботических средств. В то же время ряд ИПП могут ухудшать антитромботический эффект данных препаратов. Так, омепразол может значительно снижать ингибирующий эффект клопидогрела на рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂, увеличивая число пациентов, резистентных к клопидогрелу.

Безопасность сочетания антитромботических препаратов и пантопразола доказана при наблюдении за здоровыми волонтерами и кардиологическими больными. В проспективном рандомизированном перекрестном исследовании, включившем 20 здоровых волонтеров, доза пантопразола составляла 80 мг/сут, клопидогрела — 600 мг в качестве

однократной нагрузочной дозы, затем 75 мг в день. Причем пантопризол, используемый в высоких дозах, совершенно не изменял фармакодинамические эффекты клопидогрела [19].

■ Пантопризол является высокоэффективным и безопасным средством лечения хронического хеликобактерного гастрита.

Продолжением вышеописанной работы явилось рандомизированное перекрестное исследование, включившее 34 пациентов, перенесших за месяц до начала наблюдения острый инфаркт миокарда. После месяца «отмывки» больные получали в течение месяца 40 мг омепразола или пантопризола и ИПП назначались в перекрестном дизайне. Наблюдалось значительное снижение эффекта клопидогрела на фоне приема омепразола, единицы реакции P2Y₁₂ (PRU) увеличились с 202 ± 52 до 235 ± 58 ($p < 0,001$). На фоне приема пантопризола эффективность клопидогрела сохранялась ($PRU = 215 \pm 54$, $p = 0,16$). В период без ИПП 26% пациентов были резистентны к клопидогрелу ($PRU > 240$), на фоне приема омепразола величина показателя у них увеличилась на 45% против 23% на фоне употребления пантопризола. Был сделан вывод, что в отличие от омепразола пантопризол не вступает в лекарственные взаимодействия с клопидогрелом [20].

Необходимо упомянуть сравнительное исследование, включившее 44 пациента со стабильной стенокардией после чрескожной имплантации стентов, получавших стандартную двойную терапию аспирином и клопидогрелом. 23 пациента, наряду со стандартной терапией, получали 20 мг пантопризола в течение месяца. 21 больному назначалась только стандартная двойная антитромботическая терапия. Функция тромбоцитов оценивалась с помощью импедансной агрегометрии. Анализ полученных данных выявил совершенное отсутствие влияния пантопризола на эффект антитромботической терапии [21].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании изучалось взаимодействие однократно введенного внутривенно диазепама на фоне 11-дневного приема 40 мг эзомепразола или пантопразола у здоровых людей. У лиц, получавших эзомепразол, величины AUC, C_{max} и t_{1/2} диазепама были выше на 28,0, 31,4 и 41,1% соответственно по сравнению с принимавшими пантопразол. Фармакодинамические параметры в группе эзомепразола были значительно хуже по сравнению с группой пантопразола. Авторы сделали вывод о возможности нежелательного взаимодействия эзо-

мепразола и дилтиазема и высоком профиле безопасности пантопразола [22].

Вышеперечисленные данные позволяют нам сделать ряд выводов. Пантопразол является высокоэффективным и безопасным средством лечения хронического хеликобактерного гастрита. Данный препарат можно расценивать как средство выбора у больных, получающих одновременно несколько препаратов, а также у тяжелых больных. Данный препарат не ухудшает антитромботический эффект у кардиологических больных, перенесших кардиохирургические вмешательства.



ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. Что мы знаем о хроническом гастрите // Фарматека. 2011. №10. С. 10—17.
2. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994 // Am J Surg Pathol. 1996. Vol. 20. P. 1161—1181.
3. Asaka M., Kimura T., Kato M. et al. Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development. Cancer. 1996;73:2691—94.
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772—81.
5. Correa P., Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori* // Gastroenterology. 2007. Vol. 133. p. 659—72.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert G.P., Graham D., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J. The European *Helicobacter* Study Group (EHSg). Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV / Florence Consensus Report // Gut. 2012. Vol. 61. p. 646—664.
7. Johnson A.G., Seidemann P., Day R.O. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1994 Oct;32 (10): 509—32.
8. Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А. Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии 1-й линии при использовании препаратов пантопразола и омепразола // Леч. врач. 2010; 2: 92—5.
9. Антоненко О.М. Место ингибиторов протонной помпы в профилактике стрессовых повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // Consilium medicum. 2009. №1.
10. Modlin I. & Sachs G. Acid Related Diseases, Schnetztor-Verlag GmbH, Konstanz 1998.
11. Gedda K., Besancon M., Lorentzon P., Sachs G. Turnover of the gastric H⁺, K⁺(+)-adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion // Gastroenterology. 1995. Vol. 109. p. 1134—1141.
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 Metab. Pharmacokinet // 1998. Vol. 23 (1). p. 19—26.
13. Sachs G., Shin J.M., Pratha V., Hogan D. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors // Drugs Today (Barc). — 2003. — Vol. 39, Suppl A. p. 11—14.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.