

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАНЗОПТОЛА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ИЗЖОГИ У БОЛЬНЫХ С НЭРБ

Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е. А., Шакалите Ю. Д.

Новосибирский государственный медицинский университет
Медсанчасть ГУВД по Новосибирской области

РЕЗЮМЕ

В настоящее время растет интерес к современным ингибиторам протонной помпы. В статье представлены результаты исследования препарата Ланзоптол (лансопразол компании «КРКА», Словения) в исследовании приняли участие 30 человек, из них 13 женщин и 17 мужчин. В исследовании были включены больные НЭРБ, в возрасте от 18 до 65 лет, с клиническими проявлениями (изжога, регургитация, эпигастральная боль) и отсутствием при эндоскопическом исследовании язв и эрозий пищевода. Длительность заболевания составляла от 2 месяцев до 20 лет. В результате терапии были получены следующие результаты: полностью купировалась изжога за 4 недели лечения у 26 человек (87%), частично — у 4. Острая фармакологическая проба с 48-часовой рН метрией проведена 9 пациентам. В среднем процент времени с рН < 4 уменьшился в 2 раза, количество кислых рефлюксов с рН < 4 — в 4,5 раза, число длительных рефлюксов сократилось в 1,5 раза. Объединенный показатель De Meester снизился в 2 раза. По данным суточной рН-метрии скорость наступления антисекреторного эффекта в среднем составила 135 мин. Переносимость Ланзопотола хорошая, побочные эффекты не выявлены. Т. о. Ланзоптол продемонстрировал высокую скорость наступления антисекреторного эффекта и высокую клиническую эффективность при отличной переносимости.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, ГЭРБ, НЭРБ, ингибиторы протонной помпы, лансопразол, Ланзоптол.

SUMMARY

Now you can find a growing interest in modern proton pump inhibitors. This article presents results of Lanzoptol (lansoprazol company «Krka», Slovenia) drug study. This study involved 30 people including 13 women and 17 men. Study included patients with NERD aged from 18 to 65 years with clinical manifestations like pyrosis, regurgitation, epigastrium pain and in with absence of esophageal ulcers and erosions at endoscopic study. Duration of disease ranged from 2 months to 20 years. Results of the therapy: completely stopped heartburn for 4 weeks of treatment at 26 people (87%), partly — at 4. 9 patients got acute pharmacological test with 48-hour pH meter. The average time percentage at pH <4 decreased in 2 times, amount of acid esophageal reflux at pH <4 — decreased in 4,5 times, the number of long-Esophageal Reflux decreased in 1,5 times. De Meester combined ratio decreased in 2 times. According to the daily pH meter speed of antisecretory effect on the average was 135 minutes. Lanzopotol portability is good, side effects hasn't been identified. So, Lanzoptol demonstrated a high rate of antisecretory effect and high clinical efficacy with an excellent portability.

Keywords: aciddependent diseases, GERD, NERD, proton pump inhibitors, Lansoprazol, Lanzoptol.

В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) занимают важное место в лечении кислотозависимых заболеваний. Показания к их применению достаточно широки: функциональная диспепсия, язвенная болезнь, синдром Золлингера — Эллисона, НПВП-гастропатии, эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* (Hр) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

В последнее десятилетие отмечается отчетливая тенденция к росту частоты ГЭРБ, которая как нозологическая единица была утверждена в 1997 году в Генвале (Бельгия).

К основным целям лечения ГЭРБ относятся следующие:

- Обеспечение полного контроля симптомов.
- Поддержание ремиссии симптомов.

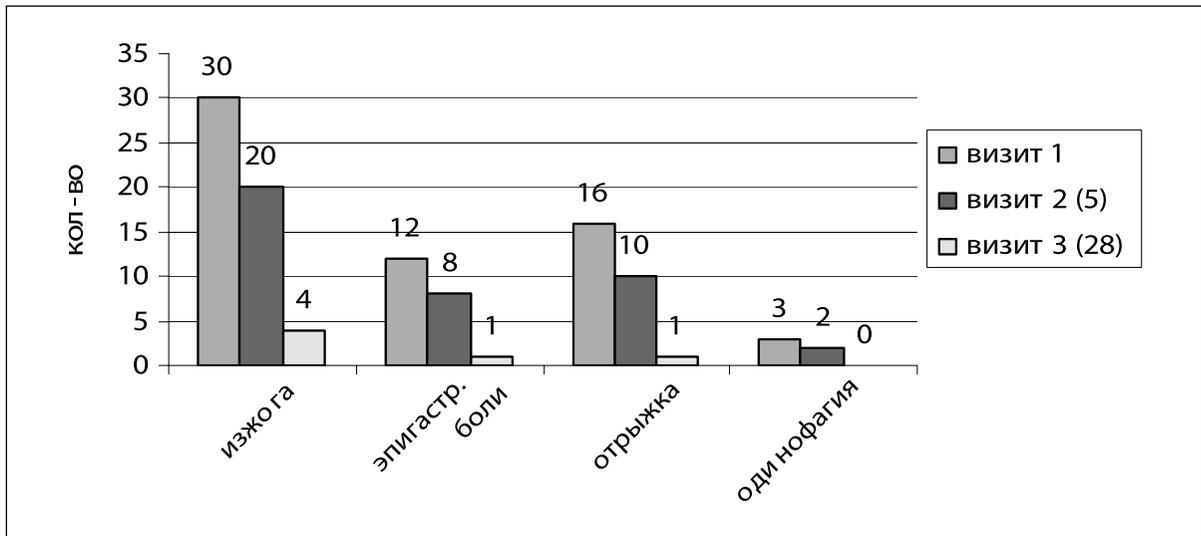


Рис. 1. Динамика клинических симптомов при лечении лансопразолом НЭРБ

- Лечение сопутствующего эзофагита и поддержание эндоскопической ремиссии.
- Лечение и профилактика осложнений.

Монотерапия ИППП позволяет достичь большинства поставленных целей. При этом ИППП лишены недостатков антисекреторных препаратов, действующих на рецепторный аппарат париетальной клетки. У них нет «феномена усталости рецепторов», поэтому они действуют длительно. Побочные явления редки, отсутствует зависимость от табакокурения и пола. Нет системности антисекреторного влияния на пищеварительные железы, присущей холинолитикам и антагонистам H_2 -рецепторов. При проведении эрадикации они увеличивают стабильность и продолжительность действия антибиотиков.

Определяющим критерием эффективности ИППП при лечении ГЭРБ считаются время поддержания внутрижелудочного pH более 4,0 и скорость его достижения [4].

Для больных, у которых симптомы не ассоциируются с эндоскопическими изменениями слизистой пищевода, был предложен термин «симптома-

тическая» ГЭРБ, впоследствии переименованный в «неэрозивную рефлюксную болезнь» — НЭРБ [2]. Так как визуальные изменения пищевода при НЭРБ отсутствуют, основным критерием эффективности терапии у этих пациентов является быстрое и стойкое купирование симптомов, и прежде всего изжоги [3]. Следовательно, пациентам с НЭРБ необходимо назначать ИППП, быстро реализующие свое действие [2].

Пища замедляет абсорбцию ИППП, что является одной из причин проявления максимальной эффективности препаратов при приеме капсул до еды. Все пероральные ИППП выпускаются в кислотоустойчивых оболочках. Имея одинаковый механизм действия, они различаются по скорости наступления антисекреторного эффекта и степени подавления кислотности. Одним из ИППП, позволяющим быстро достичь $pH > 4$, является лансопразол. Впервые он был синтезирован в 1992 году японской фирмой *Takeda* [1]. Множество различных исследований [4] выявило преимущества лансопразола в дозе 30 мг в сутки в скорости наступления антисекреторного эффекта перед другими ИППП. Согласно показаниям 24-часовой pH-метрии, проведенной у здоровых

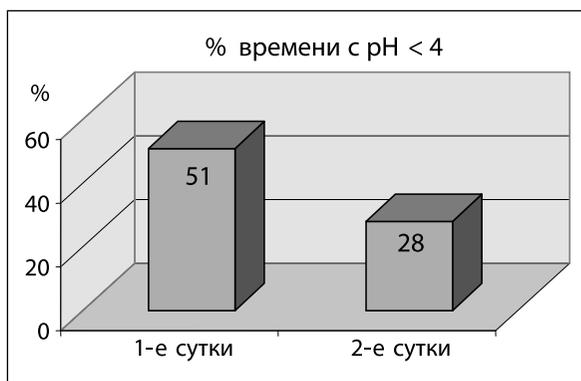


Рис. 2. Острая фармакологическая проба — 48-часовая pH-метрия с лансопразолом. Процент времени с pH < 4

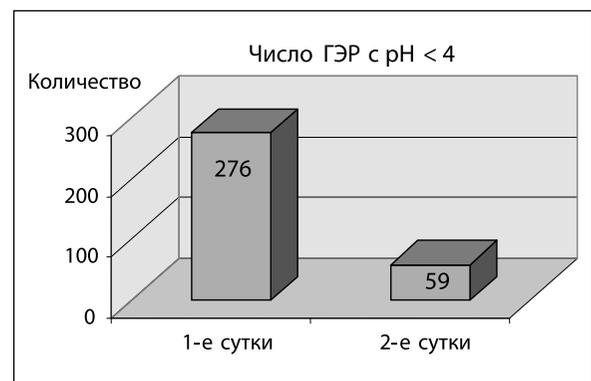


Рис. 3. Острая фармакологическая проба — 48-часовая pH-метрия с лансопразолом. Число рефлюксов с pH < 4

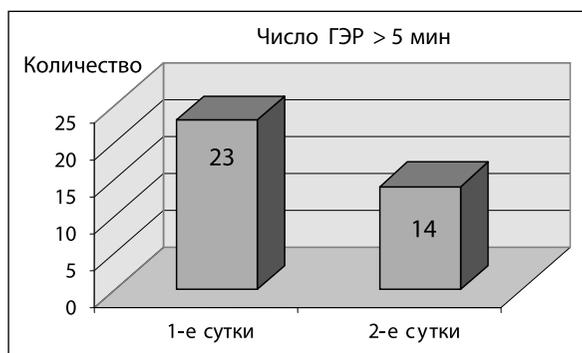


Рис. 4. Острая фармакологическая проба — 48-часовая рН-метрия с лансопразолом. Число рефлюксов длительностью более 5 минут

добровольцев, время достижения максимальной концентрации при приеме 30 мг лансопразола (t_{max}) составляет $1,6 \pm 0,8$ часа в первый день приема, среднее значение рН через 5 часов после приема первой дозы — 3,61 в первый день и 4,73 — во второй день приема. По данным ряда других исследований, среднее значение рН при приеме 30 мг лансопразола составило 4,6 и время достижения рН > 4 после разовой дозы лансопразола — 130 мин [7].

Доля времени с рН > 4 при приеме лансопразола без пищи — 61,5%, с пищей — 56,2%, что соответствует наиболее высоким значениям среди всех известных ИПП [8]. Кроме того, у лансопразола высокая биодоступность — 80–91% благодаря высокой липофильности и практически полному связыванию с белками плазмы — 97% [1; 9]. Это дает преимущество в скорости наступления клинического эффекта. Лансопразол имеет одно из самых высоких значений площади под кривой «концентрация — время» (AUC), с которыми связывают кислотоингибирующую способность ИПП. Она составляет в первые сутки 2139 ± 1697 , на пятые сутки — 2118 ± 1400 [4].

Нами проведено исследование, цель которого — оценить клиническую эффективность препарата лансопразол у больных с НЭРБ.

Лансопразол — европейский генерический препарат лансопразола, производимый компанией КРКА, используемый более чем в 33 странах в течение 12 лет и появившийся на российском рынке в 2007 году. Среди дженериков лансопразола он является самым назначаемым в Европе. За время применения он был назначен более чем 28 миллионам пациентов.

Активное вещество ИПП разрушается при воздействии кислого содержимого. Одним из общепринятых основных способов его защиты является капсульное покрытие. Дополнительным уникальным способом защиты от желудочного содержимого у лансоптола является форма выпуска в виде таблеток — сферических микроскопических частиц размером от 0,5 до 1,5 мм. В отличие от многих других фармацевтических фирм субстанция лан-

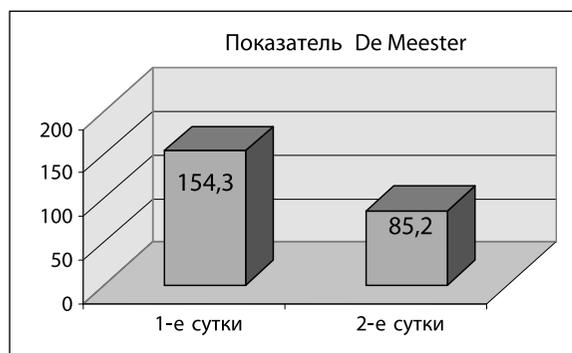


Рис. 5. Острая фармакологическая проба — 48-часовая рН-метрия с лансопразолом. Показатель De Meester

зоптола производится на современном заводе в Ново Место (Словения). Уникальная технология синтеза субстанции лансопразола и технология производства таблеток представлены к патентной защите в Международную организацию по защите интеллектуальной собственности (World Intellectual Property Organization — WIPO) в Европе, Азии, США и Японии в 2006 году.

Преимущества таблеток перед классическими твердыми формулами следующие:

- Более однородное распределение в желудочно-кишечном тракте и, следовательно, уменьшение числа местных побочных эффектов.
- Более быстрое достижение максимальных уровней в крови.
- Низкая вариабельность фармакодинамических параметров.
- Оптимальная стабильность и выход активной субстанции.
- Более быстрое высвобождение, растворение и всасывание вещества.
- Минимальное негативное влияние на эффективность повреждения защитной оболочки.

В исследование были включены больные НЭРБ в возрасте от 18 до 65 лет с клиническими проявлениями (изжога, регургитация, эпигастральная боль) и отсутствием при эндоскопическом исследовании язв и эрозий пищевода.

Критерии исключения следующие: признаки пищевода Барретта, наличие заболеваний желудка (язвенная болезнь, эрозивный гастрит, дуоденит) в фазе обострения, наличие симптомов «тревоги» — анемия, немотивированное похудание, ускорение СОЭ, кровь в стуле, лихорадка, прием ингибиторов протонной помпы перед поступлением.

В ходе исследования осуществлялось три визита. При первом визите проводились оценка клинических симптомов, суточная рН-метрия с оценкой базальной секреции и острая фармакологическая проба (прием 30 мг лансоптола на вторые сутки

с продолжением суточного мониторинга рН в течение последующих 24 часов). Со второго дня пациенты принимали лансопразол в дозе 30 мг в сутки 1 раз в день до еды в течение 4 недель. В первые и вторые сутки по данным рН-метрии оценивались следующие параметры: частота рефлюксов, в том числе с рН < 4, процент времени с рН < 4, число рефлюксов длительностью более 5 минут, обобщенный показатель De Meester — расчетный интегративный показатель повреждения пищевода под воздействием кислоты. По данным острой фармакологической пробы, оценивалось время достижения целевого значения рН после приема 30 мг лансопразола. Второй визит проводился на 5–7-й день с начала терапии, третий — через 4 недели с оценкой клинических симптомов.

Оценка эффективности препарата проводилась по следующим критериям:

- скорость наступления антисекреторного эффекта лансопразола (анализ рН-метрии, острой фармакологической пробы);
- степень (полное, частичное, потребность в других препаратах) купирования изжоги;
- переносимость препарата.

В исследовании приняли участие 30 человек, из них 13 женщин и 17 мужчин. Длительность заболевания составляла от 2 месяцев до 20 лет. У 9 человек при эндоскопическом исследовании изменений слизистой выявлено не было, у 21 — отек и гиперемия слизистой оболочки пищевода. 19 человек изжога беспокоила только в дневное время, у 11 возникала также и в ночные часы.

В результате терапии были получены следующие результаты (рис. 1). Полностью купировалась изжога за 4 недели лечения у 26 человек (87%), частично — у 4. Среди 26 пациентов время полного купирования изжоги колебалось от 1 до 27 дней (в среднем — $8,3 \pm 3,5$ дня).

Острая фармакологическая проба с 48-часовой рН метрией проведена 9 пациентам. Получены следующие результаты. В среднем процент времени с рН < 4 уменьшился в 2 раза (рис. 2), количество кислых рефлюксов с рН < 4 — в 4,5 раза (рис. 3),

число длительных рефлюксов сократилось в 1,5 раза (рис. 4). Объединенный показатель De Meester снизился в 2 раза (рис. 5). По данным суточной рН-метрии во второй день пробы, скорость наступления антисекреторного эффекта колебалась от 1 часа 10 мин до 6 часов и в среднем составила 2 часа 15 мин (135 мин), что согласуется с результатами других исследований. Дополнительные лекарства для купирования изжоги применяли 3 человека (антациды).

Переносимость лансопразола хорошая, побочные эффекты не выявлены.

В целом все ИПП хорошо переносятся пациентами. Крайне редко у лансопразола (сопоставимо с плацебо) отмечаются следующие нежелательные явления: диарея — менее чем в 4% (3,7%), головная боль — в 2,5%, тошнота — в 2,2%, кожные реакции — в 2%, головокружение — в 1,8% [6]. У лансопразола нет клинически значимых взаимодействий с часто применяемыми преднизолоном, варфарином, фенитоином, индометацином, ибупрофеном, пропранололом, диазепамом, они не превышают 0,1 на 1 млн проданных упаковок [6].

При печеночной или почечной недостаточности максимальная суточная доза лансопразола не должна превышать 30 мг; прием при беременности разрешен только в случае крайней необходимости; лансопразол не рекомендуется применять кормящим матерям из-за поступления препарата в грудное молоко. Пожилым лицам коррекция дозы не нужна. Во многих странах лансопразол разрешен к применению в раннем детском возрасте, для чего выпускается в соответствующих дозировках.

Таким образом, лансопразол быстро, надежно и эффективно ингибирует желудочную секрецию и купирует основные симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, прежде всего изжогу. Основная фармакологическая особенность лансопразола — высокая скорость антисекреторного эффекта, поэтому он относится к разряду самых быстрых ИПП [1; 4]. Более быстрое начало действия лансопразола дает преимущества как в скорости купирования симптомов ГЭРБ, так и в терапии «по требованию».

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова Н. В. Лансопразол: особенности клинической фармакологии ИПП//Клин. гастроэнтерол. и гепатол. — 2008. — Т. 1, № 3. — С. 205–211.
2. Лазебник Л. Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиология, клинические аспекты, вопросы лечения//Гастроэнтерология. — 2005. — Т. 3. — С. 2–6.
3. Саблин О. А., Бакушкин И. А. Клинические и фармакоэкономические аспекты лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни//Consilium medicum. — 2004. — Т. 3. — С. 1–4.
4. Толман К. Г., Тойбель Й., Варрингтон С. Сравнение эффективности влияния однократного и повторного приема лансопразола и рабепразола на внутрижелудочное рН в течение 24 часов у здоровых добровольцев//Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 23. — С. 1–5.
5. Dean B. B., Gano A., Knight K. et al. Эффективность ингибиторов протонной помпы при неэрозивной рефлюксной болезни//Клин. гастроэнтерол. и гепатол. — 2008. — Т. 1, № 3. — С. 176–181.
6. Labenz J., Petersen K. U., Rosch W. et al. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interaction occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and rabeprazole//Alim. Pharm. Ther. — 2005. — Vol. 21, № 3. — P. 269–275.
7. Matheson A. J., Jarvis B.//Drugs. — 2001. — Vol. 61. — P. 1801–1833.
8. Meyer B. H. et al.//Eu J. Clin. Pharmacol. — 1997. — Vol. 52, Suppl. — A85.
9. Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. Acid suppression therapy: Where do we go from here?//Dig. Dis. — 2006. — Vol. 24. — P. 11–46.
10. Micromedex. Micromedex Healthcare Series. — 2006. — Vol. 129. — P. 9.