

УДК: 616.33/323 :616-073:616-08:615

Сучасні підходи до діагностики та лікування нічного кислотного прориву у хворих на ГЕРХ

І. Л. Кляритська, Г. П. Балабанцева

*Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, Сімферополь***Ключові слова:** Нічний кислотний прорив, H₂-гистаміноблокатори.

Нічний кислотний прорив (НКП) представляє собою фармакодинамічний феномен часткового відновлення секреції шлункової кислоти ночами на тлі прийому інгібіторів протонної помпи (ІПП). У зв'язку з тим, що НКП є багато в чому незрозумілий феномен, цей фармакологічний ефект є джерелом великої кількості суперечливих досліджень та думок в останні 10 років.

Оригінальний опис НКП визначає його як феномен зниження інтрагастрального рН менше 4 ночами протяжністю більше 1 години безперервно на тлі прийому подвійних доз ІПП [1]. Як показали подальші дослідження, якщо повністю дотримуватися цього визначення, то НКП будуть мати від 70% до 80% пацієнтів, що приймають ІПП двічі на день [1-3]. Тому без будь-яких підтверджуючих даних в подальшому ця концепція була розширена за рахунок включення до поняття НКП всіх нічних епізодів відновлення секреції, незалежно від дози ІПП.

У першому оригінальному дослідженні були обстежені 45 пацієнтів, яким проводився інтрагастральний рН-моніторинг на тлі прийому подвійних доз ІПП. При цьому протягом нічного періоду, який визначався з 22 години вечора до 6 години ранку, НКП було визначено у 70% пацієнтів [1]. Цей фармакологічний феномен відзначався з однаковою частотою як серед пацієнтів, що приймали омепразол, лансопразол, пантопразол і рабепразол, так і серед здорових суб'єктів і пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Автори оригінальної статті виявили, що початок НКП залежить від часу прийому вечірньої дози ІПП: найчастіше він починався через 6-7 годин після прийому вечірньої дози. У пацієнтів, що приймали одну дозу ІПП перед сніданком, початок НКП відзначається значно рані-

ше, зазвичай до опівночі [6]. Відмінними особливостями пацієнтів з кислотним гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР) під час НКП є зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера і неефективна моторика стравоходу [2, 3]. У деяких дослідженнях було показано, що НКП залежить від наявності інфекції *Helicobacter pylori*. Так, *H. pylori*-позитивні пацієнти, що приймають ІПП, мають значно меншу частоту НКП і кращий контроль за інтрагастральним рН у порівнянні з *H. pylori*-негативним суб'єктами [7, 8, 9]. Хоча клінічне значення цих спостережень до кінця не ясні, ці дані можуть свідчити на користь протективної ролі інфекції *Helicobacter pylori* при ГЕРХ.

Потенційне клінічне значення НКП, так само як його лікування, до теперішнього часу точно не визначено. Більшість дослідників вважають, що НКП сам по собі не має клінічного значення до тих пір, поки він не асоціюється з кислотним ГЕР, що відбувається в появі симптоматики або ерозивних ушкоджень стравоходу. Деякі автори вважають, що термін НКП взагалі є помилковим і його вживати не слід, з огляду на те, що зазвичай підвищення нічної кислотної секреції спостерігається між північчю та 06.00 годинами, коли немає доступного препарату для пригнічення секреції кислоти. Клінічне значення НКП оповите безліччю протиріч, в багатьох випадках воно переоцінюється. Є величезна варіабельність і невисока Передбачувальна цінність наявності кислотного ГЕР під час НКП, зокрема, він залежить від тяжкості рефлюкс-езофагіту, тиску нижнього стравохідного сфінктера (НПС) та кліренсу стравоходу. Не менше 50% пацієнтів з ГЕРХ і стравоходом Барретта і / або склеродермією мають нічний кислотний вплив на стравохід під час НКП, в порівнянні з тільки 10-15% пацієнтів ГЕРХ без

стравоходу Барретта і лише 2% здорових суб'єктів. Тобто, фактично лише невелика кількість пацієнтів з неускладненою ГЕРХ має патологічний вплив кислоти ночами [2]. Пацієнти зі зниженим тиском НПС і порушеною моторикою стравоходу демонструють ГЕР під час НКП у 8 разів частіше, ніж ті, у яких цих аномалій немає [3].

Дослідження з вивчення кореляції між наявністю НКП і підвищеним кислотним впливом на стравохід нечисленні і демонструють слабку кореляцію. Так, асоціація інтраезофагеального рН з НКП вивчалася в групі з 22 суб'єктів, як у здорових волонтерів ($n = 9$), так і у пацієнтів з ГЕРХ ($n = 13$) [10]. Кожен учасник отримував різні дози антисекреторних засобів. НКП був зафіксований у 91% суб'єктів, які отримували ІПП двічі на день (вранці та ввечері), у 82% пацієнтів, які отримували ІПП двічі на день (перед сніданком і перед обідом), у 82% пацієнтів, які отримували ІПП кожні 8 годин незалежно від прийому їжі, і у 59% пацієнтів, які отримували ІПП двічі на день до їжі в поєднанні з H₂-гистаміноблокаторов на ніч. Контроль за симптоматикою був відзначений у всіх 13 пацієнтів з ГЕРХ, хоча кореляції між НКП і кислотних впливом на стравохід відзначено не було. Грунтуючись на цьому маленькому дослідженні, легко дійти висновку, що НКП є ізольованим шлунковим феноменом, який не пов'язаний з придушенням кислотного впливу на стравохід або контролем симптомів. Тобто, переважна більшість пацієнтів на тлі прийому ІПП мають НКП, проте не мають патологічного кислотного рефлюксу або нічної симптоматики. Таким чином, у пацієнтів з неускладненою ГЕРХ, зокрема у тих, у яких механізми очищення стравоходу не порушені, НКП має невелике клінічне значення.

У пацієнтів з ускладненнями ГЕРХ, зокрема, з стравоходом Барретта, які часто мають знижений тиск НПС або порушення моторики стравоходу, резонно припустити, що нічний кислотний вплив на стравохід під час НКП може вносити свій внесок у розвиток дисплазії і аденокарциноми, роблячи НКП важливою складовою у цій групі пацієнтів. Докази того, що тривалий прийом ІПП знижує ризик дисплазії у пацієнтів з стравоходом Барретта, також підтримують цю точку зору [11]. Пацієнтам, у яких зберігаються нічні симптоми припускають наявність ГЕР, незважаючи на прийом подвійних доз ІПП, необхідно проводити функціональні стравохідні тести і тривалий рН-моніторинг для визначення того, чи зберігається рефлюкс, і пов'язаний він з порушенням механізму очищення стравоходу. У цій групі для зменшення числа нічних ГЕР і патологічного кислотного впливу на стравохід хворим повинно проводитися лікування НКП.

Єдиної думки про ефективність різних лікувальних заходів при НКП немає. Більшість дослідників вважають, що за наявності нічного ГЕР ключовим моментом є модифікація стилю життя: рекомендується не споживати велику кількість їжі за 2-3 години до сну, оскільки переповнений шлунок перед

сном провокує нічні рефлюкси. Як вже зазначалося вище, більшість ГЕР відзначаються в перші години і в першій половині ночі, тому у цьому вразливому періоді краще мати порожній шлунок. Зазвичай пацієнтів просять намагатися спати на лівому боці, тому що частота рефлюксів під час сну в цій позиції менше, ніж коли пацієнт спить на правому боці, животі або спині [12]. На жаль, незаперечна користь від модифікації способу життя і дієти часто утруднена через низьку прихильність до цієї більшості пацієнтів. Як показує практичний досвід, більшості пацієнтів краще насолоджуватися рефлюксогенною їжею і звичками, використовуючи при цьому значно більш ефективну медикаментозну терапію.

Фармакологічні впливи з метою зменшення патологічного впливу кислоти включають використання антацидів, прокінетичних агентів, антагоністів H₂-рецепторів та інгібіторів протонної помпи (ІПП). Незважаючи на те, що хірургічні підходи мають певну роль при рефрактерній ГЕРХ, ефективність сучасної медикаментозної терапії робить необхідність хірургічних втручань порівняно рідкісною [13].

Антациди ефективні в швидкому полегшенні печії і, незважаючи на те, що вони для тривалого лікування ГЕРХ застосовуються рідко, вони можуть забезпечувати стійкий контроль стравохідної кислотності протягом приблизно 90 хвилин [14]. На диво, незважаючи на більш високий кислотонейтралізуючий ефект рідких антацидів у порівнянні з таблетками, практичний досвід показує, що таблетовані жувальні антациди демонструють велику клінічну ефективність, ніж рідкі суміші. Це може бути пов'язано з більш тривалим контактом антациду і слини зі слизовою дистальною частиною стравоходу. Незважаючи на ефективність антацидів в лікуванні гострої печії, пацієнти, які потребують їх частому і тривалому застосуванню для купірування хронічних симптомів, часто мають виражену ерозивну ГЕРХ і тому для більшості осіб із цієї групи потрібно більш агресивне лікування, орієнтоване в першу чергу на зниження продукції кислоти [15,16].

Прокінетичні агенти до цих пір займають невідзначену терапевтичну нішу, хоча і показали себе як цінного додаткового лікування ГЕРХ, зокрема при асоціації з симптомами, викликаними розладами моторики [13]. Зважаючи на заборони FDA на клінічне застосування цизаприду і його вилучення з роздрібних аптек, цей корисний препарат більше не доступний в якості терапії ГЕРХ як регулятор моторної функції стравоходу і шлунку. У таких випадках все ще можливе призначення метоклопраміду, проте добре відомі неврологічні побічні ефекти серйозно обмежують його тривале застосування при ГЕРХ. Більш перспективним є застосування нових прокінетиків, таких як мозапрід, ітопрід і прукалопрід, вивчення ефективності яких при ГЕРХ триває. Мотиліди (агоністи рецепторів мотіліна), отримані з еритроміцину, показали невтішні дані з огляду на слабку ефективність і частого раннього розвитку звикання.

В даний час загальноприйнято, що основною метою в лікуванні ГЕРХ є максимально тривале підтримання інтрагастрального рН вище 4 з тим, щоб зменшити шкідливу дію шлункового рефлюксата на дистальний стравохід [17]. Цього можна досягти шляхом застосування ІПП та H₂-гистаміноблокаторів, які, без сумніву, є двома найбільш часто призначаються терапевтичними групами при помірній або тяжкій печії, пов'язаній з ГЕРХ [13].

H₂-гистаміноблокатори, прийняті в стандартних дозах, знижують секрецію кислоти на 60-70%, діючи шляхом конкурентного зв'язування з H₂-рецепторами парієтальних клітин [18]. Вони пригнічують як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти, знижуючи кислотозависиму пептичну активність. H₂-гистаміноблокатори були історичною основою терапії ГЕРХ і протягом багатьох років визнавалися як золотий стандарт її лікування, зокрема, симптоматичного лікування печії. Ефективність H₂-гистаміноблокаторів завжди була тим показником, з яким, у кінцевому рахунку, порівнювалася ефективність усіх нових сполук. В даний час для клінічного використання доступні три H₂-гистаміноблокатори - ранітидин, фамотидин і нізатидин. Без сумніву, антагоністи H₂-рецепторів і в даний час залишаються корисними агентами в лікуванні симптомів неускладненої ГЕРХ, демонструючи також значну ефективність при загоєнні ерозивного езофагіту легкого або помірного ступеня тяжкості.

Тим не менш, протягом останніх 15 років, як в результаті більш високої клінічної ефективності, так і в результаті агресивного маркетингу, на перше місце в лікуванні ГЕРХ вийшли ІПП з уповільненим вивільненням, що розглядаються в даний час в якості золотого стандарту кислотознижувальні терапії. ІПП забезпечують більш виражене і довгострокове придушення кислотності, ніж H₂-гистаміноблокатори. Так, при прийомі однієї щоденної дози омепразолу в кінцевому рахунку досягається більш ніж 90% придушення 24-годинної секреції кислоти [19]. Сучасні ІПП, такі як Лансопразол, Рабепразол, пантопразол і езомепразол забезпечують ще більш швидке і ґрунтовне придушення кислотопродукції, ніж омепразол. Оскільки ці заміщені бензimidазолі є слабкими кислотолабільними підставами (рН ~ 4.5), вони вимагають захисту від шлункової кислоти. Сучасні ІПП, що випускаються в ентросолюбильній оболонці, абсорбуються в 12-палій кишці, перетворюються в активний сульфонамід і транспортуються в парієтальні клітини, де блокують їх протонні помпи. У зв'язку з цим, початок дії ІПП щодо повільне. Хоча деяке полегшення симптоматики відзначається вже в 1-й день, зазвичай для досягнення стійкого ефекту потрібно близько 5 днів.

Оскільки ІПП блокують тільки активні протонні помпи (від 70% до 80% їх загальної кількості), для максимального ефекту потрібна активація цих помп, яка максимальна перед їжею (стимулюється виглядом і запахом їжі, звуками, проковтуванням та

ін стимулами). У зв'язку з цим, хоча їжа і має різні ефекти на біодоступність кожного ІПП, їх рекомендується приймати на порожній шлунок з подальшим прийомом їжі через 15-60 хвилин. Це підтверджується деякими дослідженнями, присвяченими ефектів ранкового прийому їжі на контроль інтрагастрального рН. Так, в одному з них, здорові суб'єкти отримували 20 мг омепразолу або 30 мг лансопразолу о 8 годині ранку (за 15-30 хвилин до сніданку) протягом 7 днів, що порівнювалося з такими ж дозами, прийнятими натщесерце без подальшого сніданку (аж до обіду). Кращий денний контроль за рН (інтрагастральний рН більше 4) був значно більш виражений, коли ІПП приймалися натщесерце до сніданку, ніж просто натщесерце при відсутності сніданку [20].

Індивідуальна варіабельність кислотознижувального ефекту ІПП залежить від багатьох чинників, включаючи їх абсорбцію, метаболізм системою цитохрому Р450 і генетичний поліморфізм, який може ускладнювати очікуваний індивідуальний дозовий ефект. ІПП з уповільненим вивільненням краще контролюють рН (кислотність) в денний час з майже універсальним відновленням невеликий кислотної продукції в період сну. Хоча багато пацієнтів для поліпшення контролю за нічним рН намагаються приймати всю денну дозу ІПП 1 раз на день перед обідом, на денний рН час прийому дози ІПП не впливає [21].

Однак терапія ІПП не позбавлена певних недоліків, які включають порівняно повільний початок дії, деяку нестійкість антисекреторних ефектів (особливо для омепразолу), синдром рикошету, що полягає у відновленні гіперсекреції кислоти та посилення симптомів після припинення їх тривалого використання [22, 23]. У мета-аналізі [24] було продемонстровано, що приблизно у двох третин пацієнтів з рефлюксними симптомами не досягається адекватний контроль симптоматики після першої дози ІПП і приблизно половину хворих турбують симптоми після трьох днів терапії стандартними дозами ІПП. За даними недавнього огляду [26], незважаючи на те, що більшість ІПП призначається один раз на добу, значна частина пацієнтів вживає ці препарати два рази на день. Пацієнти, які отримують терапію ІПП, часто продовжують відчувати симптоми ГЕРХ і доповнюють прописані їм ІПП іншими препаратами, що використовуються при ГЕРХ. Один з 4 пацієнтів не задоволений результатами терапії ГЕРХ за допомогою ІПП [25]. Насправді, незважаючи на їх клінічну ефективність, при одноразовому прийомі, доступні у наш час ІПП не можуть адекватно контролювати внутрішньошлункової кислотності протягом ночі у значної частини, як здорових осіб, так і пацієнтів з ГЕРХ, у яких ступінь полегшення симптомів залишається субоптимальний [21]. Зокрема, НКП, як вже зазначалося вище, продовжує залишатися важливою проблемою, оскільки на додаток до того, що він зумовлює розвиток симптоматики, він також вносить вклад у

розвиток ерозивного езофагіту [27]. Всі сучасні ІПП мають короткий період напіврозпаду (1-1.5 години) і навіть при повторному прийомі ІПП перед вечірнім прийомом їжі (між 5 і 7 годинами до опівночі), препарат не здатний інгібувати заново синтезовані і включені в секреторну мембрану протягом нічного періоду кислотні помпи [28]. Поточний прийом ІПП не забезпечує таку ж швидкість контролю кислотності і зниження вираженості симптомів, як доступні Н2-істаміноблокатори. Зокрема, омепразол може вимагати декількох днів для досягнення максимальної кіслотосупресії, а у значної частини популяції реєструється неадекватна антисекреторна відповідь навіть при прийомі його постійних стандартних доз. Як вже було зазначено, фактично у більшості пацієнтів на денному прийомі омепразолу (навіть у значних дозах) спостерігається нічний кислотний прорив [2, 29].

Саме через те, що для всього класу ІПП характерний неповний контроль за НКП, Н2-гистаминоблокатори, мабуть, тепер грають нову роль у веденні ГЕРХ: вони застосовуються для підвищення ефективності контролю за нічним кислотним проривом. Більше, ніж у 70% пацієнтів визначається поліпшення нічної симптоматики при додаванні Н2-гистаминоблокаторів при дворазовому режимі дозування ІПП, підкреслюючи тим самим клінічне значення контролю за секрецією кислоти в нічний час [30].

Проведені дослідження показали, що Н2-гистаминоблокатори в поєднанні з ІПП сповільненого вивільнення можуть посилювати контроль за нічним рН. Одна доза Н2-гистаминоблокаторів (ранітидин, 150 або 300 мг) на ніч + прийом ІПП двічі на день покращує контроль за нічним рН [29]. Ефективність Н2-гистаминоблокаторів проявляється вже після першої дози, підтримується протягом першого тижня і схильна до різних варіацій рН з часом. Особливості комбінованого застосування ІПП та Н2-гистаминоблокаторів вивчалися у двох контрольованих дослідженнях.

В одному проспективному дослідженні 23 здорових суб'єкта і 20 пацієнтів з ГЕРХ [31] брали 20 мг омепразолу двічі на день протягом 2-х тижнів, а потім додатково їм призначали Н2-гистаминоблокаторів (300 мг за 1 годину перед сном) протягом 28 днів. Інтрагастральний рН-моніторинг проводився через 1, 7 та 28 днів після додавання Н2-гистаминоблокаторів на ніч. Середній час рН менше 4 вночі було схожим і у пацієнтів, і у добровольців, тому групи були об'єднані і виділено 4 різних типи реакції. У першій групі було виявлено зниження базисної ефективності Н2-гистаминоблокаторів, тобто, розвиток толерантності. У другій (21%) відзначався стійка відповідь на Н2-гистаминоблокатори, тобто, толерантність була відсутня. У третій групі під час всього лікування НКП взагалі не відзначалися. Всі ці 3 групи пацієнтів були Н.рyлогі-позитивними. У четвертій групі (26% пацієнтів) відзначалася непередбачувана від-

повідь з різною частотою НКП в різні періоди всього дослідження. Загалом, статистичних відмінностей через 28 днів після додаткового призначення Н2-гистаминоблокаторів відзначено не було.

В іншому дослідженні 60 пацієнтів приймали 20 мг омепразолу або 30 мг лансопризолу два рази на день і результати лікування порівнювалися з 45 пацієнтами, які брали такі ж дози ІПП, але у поєднанні з Н2-гистаминоблокаторами на ніч (300 мг ранітидину, 40 мг фамотидину або 300 мг Нізатидін) більше 28 днів [32]. У 27% пацієнтів, які додатково отримували Н2-гистаминоблокаторів, зафіксований більш тривалий період рН > 4 під час сну, у 32% більше 90% усього нічного періоду супроводжувалися рН > 4, а у решти ступінь контролю за рН була менша. Одинадцять пацієнтів були протестовані на обох режимах. Час інтрагастрального рН > 4 без додавання Н2-гистаминоблокаторів відзначалося у 54,6% хворих, а при їх додаванні на ніч - у 96,5% пацієнтів ($P = 0,001$). Таким чином, комбінована терапія з додаванням Н2-гистаминоблокаторів виявилася більш ефективною, ніж призначення ІПП 2 рази на день ($P < 0,001$).

На перший погляд, ці два дослідження показали протилежні результати. Перше, невелике за розмірами дослідження, припустило, що толерантність розвивається швидко і додавання Н2-гистаминоблокаторів на ніч до подвійних доз ІПП з часом не забезпечує стійкого контролю за інтрагастральною рН. Друге дослідження, навпаки, показало переваги тривалого додавання Н2-гистаминоблокаторів на ніч. Насправді ж, ці дослідження дуже схожі. Так, 21% пацієнтів зі стійкою відповіддю в першому дослідженні в великій мірі можна порівняти з 27% хворих у другому дослідженні. Істотне число хворих мали стійкий ефект в обох дослідженнях, хоча у багатьох достовірного ефекту і не відзначалося. Тотальний кислотний контроль (100% часу інтрагастральна рН більше 4) в обох дослідженнях спостерігався рідко. Мабуть, толерантність до Н2-гистаминоблокаторів, додається на ніч, має місце, однак вона не універсальна. Тривалий кислотознижувальний ефект відзначається у частини хворих, але не в більшості. Важливість тривалого амбулаторного рН-моніторингу для документування контролю за кислотністю і уникнення непотрібного емпіричного додавання Н2-гистаминоблокаторів на ніч у пацієнтів, які важко піддаються лікуванню, не викликає сумніву.

Фармакодинамічні дослідження визначили ієрархію контролю за рН шляхом прийому ІПП перед сніданком, додавання Н2-гистаминоблокаторів на ніч, підвищення монотерапії ІПП до подвійних доз і додавання Н2-гистаминоблокаторів на ніч (таблиця 1). Тривале поліпшення симптомів при додаванні Н2-гистаминоблокаторів на ніч до ІПП, прийнятою вранці, не задокументовано; ця стратегія застосовується, в основному, тільки з економічних причин. Вважається, що Н2-гистаминоблокатори найбільш ефективні, коли призначаються як необхідне базис-

Табл. 1

Ієрархія контролю за інтрагастральною рН при проведенні антисекреторної терапії [33]

Ефективність	Лікування
Більш низька	ІПП 1 раз в день ІПП утрім, Н2- гистаміноблокатори на ніч ІПП 2 раза в день
Більш висока	ІПП 2 раза в день + Н2- гистаміноблокатори на ніч

не лікування на ніч [33].

Таким чином, і в еру ІПП до цих пір знаходиться місце для Н2-гистаміноблокаторів. Комбіноване застосування Н2-гистаміноблокаторів та ІПП для контролю НКП продовжує вдосконалюватися. Вже розроблені швидко розчинні таблетки для орального застосування, що містять фіксовані дози комбінації ІПП та Н2-гистаміноблокаторів (продукт, названий ОХ17) і в даний час в Європі проводиться друга фаза клінічних випробувань цієї лікарської форми [34, 35]. Також була запатентована комбінація Н2-гистаміноблокаторів з новим ІПП - тенатопразолом [36]. У перехресному клінічному дослідженні була перевірена гіпотеза про те, що спільне призначення фамотидину в дозі 10 мг на добу і омепразолу (20 мг на добу) призводить до швидкого початку кіслотосупресії без втрати ефективності ІПП. На перший день фамотидин і омепразол у комбінації поліпшили тривалість і час досягнення внутрішньошлункового $\text{pH} > 4$ у порівнянні з омепразолом [37].

В даний час розробляються й інші нові стратегії вдосконалення та посилення кіслотознижувальної терапії, спрямовані на контролювання НКП, такі як створення нових лікарських форм ІПП з модифікованим вивільненням (як пролонгованим, так і негайним) і створення принципово нових ІПП.

Так, форми з продовженим вивільненням ІПП стають в зростаючій мірі важливою стратегією, яка використовується фармацевтичними компаніями, оскільки вони будуть корисні для потенційного придушення секреції кислоти в нічний час з огляду на їх контрольованого і тривалого вивільнення [34]. Ця стратегія в даний час активно розробляється кількома фармацевтичними компаніями у вигляді нових технологій, що дозволяють синтезувати форми омепразолу з уповільненим і контрольованим вивільненням, спрямовані специфічно на ПКС (хроно-НКП-технологія, АсуFormTM-технологія). Ця форма приймається з вечірнім прийомом їжі, при цьому препарат залишається в шлунку протягом 4-6 годин, а потім вивільняється його друга доза, сприяє тому, що пік вмісту препарату в крові досягається в 2-3 години ранку, коли зазвичай виникає НКП.

Подібні стратегії використані при розробці декслансопразола - версії R-ізомеру лансопразолу з модифікованим вивільненням [38]. Дослідження з вивчення фармакокінетики декслансопразола продемонстрували, що його плазмові концентрації характеризуються двома різними піками, що виникають через 1-2 і 4-5 годин після прийому, відповідно

[38]. З попереднього аналізу результатів двох РСІ очевидно, що обидві дозування декслансопразола (60 і 90 мг) мали перевагу над стандартними формами лансопразолу (30 мг) при загоєнні ерозивних езофагітів [39, 40, 41]. Зараз також розробляється версія з уповільненим вивільненням рабепразолу, яка в даний час знаходиться на другій фазі клінічних випробувань [35].

На протипагу класичним кишковорозчинними формам ІПП сповільненого вивільнення, що мають потенційні недоліки у затримці абсорбції ІПП та початку дії, FDA нещодавно схвалила форму омепразолу негайного вивільнення (ОНВ), яка демонструє поліпшену фармакокінетику і фармакодинаміку в порівнянні зі стандартними препаратами [42]. Ці форми (доступні у вигляді саше, капсул або жувальних таблеток) складаються з чистого порошку омепразолу з кішечконерастворимим покриттям (40 або 20 мг в дозі) і 1680 мг натрію бікарбонату (що містить 460 мг натрію). Антисекреторний ефект ОНВ не тільки більш швидкий, ніж спостерігається у класичних ІПП, а й забезпечує значно більш ефективний контроль 24-годинний кіслотності в порівнянні з лансопразолом і пантопразолом (при одноразовому ранковому прийомі), а також більш ефективний контроль нічної секреції кислоти в порівнянні з лансопразолом і езомепразолом (при одноразовому прийомі перед сном) [42-44].

В даний час вивчається також комбінація ІПП з хімічним «активатором кіслотної помпи» (VB101), що дозволяє при лікуванні ГЕРХ отримувати незалежний від прийому їжі антисекреторний ефект. Оральне призначення цих сполук людям демонструє активність, подібну з комбінацій пентагастрин з омепразолом або пантопразолом, що виражається в збільшенні кіслотознижувальні ефекту [45].

Крім нових модифікованих форм відомих препаратів, продовжується пошук і синтез принципово нових ІПП. Так, антисекреторна активність ілапразола, синтезованого в Південній Кореї і є бензоімідазоловим з'єднанням, у два-три рази перевершує таку у омепразолу, а період його напіврозпаду у два-три рази довше. Незважаючи на те, що препарат вже надійшов на ринок в Південній Кореї, в США в жовтні 2007 року була закінчена тільки 2 фаза клінічних випробувань.

Ще один новий ІПП (AGN 201904-Z) є натрієвою сіллю кіслотостабільного попередника омепразолу. Ця речовина було розроблено для забезпечення тривалої дозованої абсорбції з метою продовження часу перебування в плазмі крові і, таким чином,

збільшення числа протонних насосів в секреторних канальцях шлунка, активність яких може бути пригнічена. Амбулаторний 24-годинний внутрішньошлунковий рН-моніторинг у здорових Н.pylori-негативних чоловіків-волонтерів виявив, що AGN 201904-Z на 1 і 5 день забезпечував більш швидко та глибоку кіслотосупресію в порівнянні з езомепразолом [46]. Нічне придушення кислоти після 5 днів вживання препарату теж було більш вираженим, а середнє рН ніколи не опускалося нижче 5,0. Тому, даний препарат може бути корисний для пацієнтів з нічними симптомами і пацієнтів, яким необхідно швидко і повноцінно придушення кислотності, зокрема особам з рефрактерною ГЕРХ і НКП.

Ще один принципово новий ІПП - тенатопразол (TU-199), на відміну від всіх інших ІПП, не є бензоїмідазоловим похідним і складається з одного імідазопірідинового кільця, сполученого з піридинових кільцем сульфінотетраметилової ланцюгом. Фармакокінетичні дослідження показали, що тенатопразол має тривалий період напіврозпаду ($8,7 \pm 2,6$ годин при повторному призначенні 40 мг), а фармакодинамічні дослідження у тих же об'єктів продемонстрували, що підвищення внутрішньошлункового рН при вживанні тенатопразолу в дозі 40 мг на добу за 7 днів терапії було більш значущим ($P < 0,05$), ніж спостерігається при тому ж режимі прийому езомепразолу, середній рН становив $4,6 \pm 0,9$ і $4,2 \pm 0,8$, відповідно [47, 48, 49]. Як і інші ІПП, тенатопразол є рацемічної сумішшю двох стереоізомерів, які відрізняються від хіральної природи атомом сірки в сульфінотетраметилової групі. В даний час також інтенсивно вивчається ефективність S-ізомеру тенатопразолу. У мета-аналізі індивідуальних даних пацієнтів чотирьох фармакодинамічних досліджень недавно представлені дані, що свідчать, що 60 мг S-тенатопразолу натрію один раз на добу є більш ефективними, ніж найбільш ефективний в даний час ІПП - езомепразол в стандартній дозі (40 мг один раз на добу) і відповідають езомепразолу, що приймається двічі на добу [50, 51].

Наступним поколінням препаратів, що пригнічують шлункову кислотність, найбільш імовірно стануть інгібітори кислотної помпи, які є К⁺ - конкурентними інгібіторами АТФ-ази [52]. Попередні дослідження показали, що ці препарати забезпечують більш швидко підвищення внутрішньошлункового рН, ніж ІПП (подібне з таким, що досягається при застосуванні H₂-гістаміноблокаторів), тоді як підтримка того ж рівня антисекреторної ефекту, тривалість якого залежить від періоду напіврозпаду, може бути легко продовжена за допомоги форм продовженого вивільнення [53]. Поки не відомо, коли ці позитивні фармакодинамічні властивості будуть перетворені в клінічні переваги.

Таким чином, незважаючи на видатні успіхи в лікуванні кіслотозалежної патології, поки ще залишаються певні труднощі в досягненні ефективного контролю симптоматики, особливо в нічний час при наявності НКП. Ці труднощі зберігаються навіть

при використанні дворазових режимів дозування доступних на сьогоднішній день ІПП та поки представляють собою до кінця незадоволену клінічну потреба, яка потребує дозволу за допомогою більш досконалих агентів, здатних викликати швидко і тривале пригнічення кіслотопродукції. Доклінічне та клінічне вивчення ефективності нових антисекреторних препаратів і схем їх застосування продовжується, що вселяє надії на значний прогрес в цій області вже в недалекому майбутньому.

Література

1. Peghini PL: Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:763-767.
2. Katz PO, Anderson C, Khoury R, Castell DO. Gastro-oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1231-1234.
3. Foad YM: Oesophageal motility defects associated with nocturnal gastro-oesophageal reflux on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1999, 13:1467-1471.
4. Johnson DA: A comparison of esomeprazole and lansoprazole for control of intragastric pH in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22:129-134.
5. Hammer J: Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19:1105-1110.
6. Tutuian R: A PPI is a PPI: lessons from prolonged intragastric pH monitoring [abstract]. *Gastroenterology* 2000, 118:A17.
7. Martinek J: Absence of nocturnal acid breakthrough in *Helicobacter pylori* positive subjects treated with twice-daily omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16:445-450.
8. Van Herwaarden MA: *Helicobacter pylori* eradication increases nocturnal acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14:961-962.
9. Katsube T: *Helicobacter pylori* infection influences nocturnal acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14:1049-1056.
10. Ours TM: Nocturnal acid breakthrough: clinical significance and correlation with esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:545-550.
11. El-Serag H: Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:1877-1883.
12. Khoury RM: Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2069-2073.
13. Robinson M. Medical management of gastroesophageal reflux disease. In: Castell D, Richter J, eds. *The Esophagus*. 3rd ed. New York, NY: Lippincott Raven Publishers; 1999:447-462.
14. Decktor DL, Robinson M, Maton PN, Lanza FL. Effects of aluminum/magnesium hydroxide and calcium carbonate on esophageal and gastric pH in subjects with heartburn. *Am J Ther* 1995;40:546-552.
15. Chelikani S, Robinson M, Maton P, Rodriguez S, Decktor D. Comparison of tablet versus liquid antacids on acidity in the esophagus and stomach. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1570.
16. Robinson M, Earnest D, Rodriguez-Stanley S, et al. Heartburn requiring frequent antacid use may indicate significant illness. *Arch Intern Med* 1998;158:2373-2376.
17. Bell NJV, Hunt RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1992;33:118.
18. Jones DB, Howden CW, Burget DW, Kerr GD, Hunt RH. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antiseptic drugs. *Gut* 1987;28:1120-1127.
19. Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, Gomes MD, Wood EC, Logan LH. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. *Gut* 1984;25:957-964.
20. Hatlebakk JG: Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14:1267-1272.
21. Hatlebakk JG: Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, 12:1235-1240.
22. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syverson U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996; 39:649-653.
23. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion

after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *helicobacter pylori* status. *Gastroenterology*. 1999;116:239-247.

24. Yuan Y, Wang CC, Yuan Y-H, Hunt RH: The proportion of patients who are free of reflux symptoms during the initial days of treatment with proton pump inhibitors (PPIs) in GERD trials: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008, 134(Suppl 1):A-174 [Abstract S1085].

25. Tutuian R, Katz PO, Castell DO: Nocturnal acid breakthrough: pH, drugs and bugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16:441-443.

26. Chey WD, Mody R, Kothari S, Wu E, Chen L, Persson B, Beaulieu N, Lu M: Are proton pump inhibitors (PPIs) sufficient in controlling symptoms of gastro-esophageal reflux disease (GERD)? a community-based US survey study. *Gastroenterology* 2008, 134(Suppl 1):A-325 [Abstract M1041].

27. Orr WC, Allen ML, Robinson M: The pattern of nocturnal and diurnal esophageal acid exposure in the pathogenesis of erosive mucosal damage. *Am J Gastroenterol* 1994, 89:509-512.

28. Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, Gomes MD, Wood EC, Logan LH: Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. *Gut*. 1984;25:957-964.

29. Peghini PL, Katz Patient Chart, Bracy NA, Castell DO: Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:763-767.

30. Rackoff A, Agrawal A, Hila A, Mainie I, Tutuian R, Castell DO: Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus* 2005, 18:370-373.

31. Fackler WK: Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002, 122:625-632.

32. Xue S: Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15:1351-1356.

33. Katz PO, Dudnick RS: Current Treatment Options in Gastroenterology 2008, 11:29-34

34. Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F: Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis* 2005, 24:7-42.

35. Data Monitor. Pipeline Insight: Upper GI Disorders. 2007; 1-226

36. Schutze F, Charby S, Fichoux H, Homerin M, Tacoen A, Inaba Y. [Sidem Pharma]: Pharmaceutical composition combining tenatoprazole and an histamine H2-receptor antagonist. WO 2004/ 37256.

37. Fandriks L, Lonroth H, Pettersson A, Vakil N: Can famotidine and omeprazole be combined on a once-daily basis? *Scand J Gastroenterol* 2007, 42:689-694.

38. Mayer MD, Vakily M, Witt G, Mulford DJ: The pharmacokinetics of TAK-390MR 60 mg, a dual delayed release formulation of the proton pump inhibitor TAK-390, and Lansoprazole 60 mg: a retrospective analysis. *Gastroenterology* 2008, 134(Suppl 1):A-176 [Abstract#S1095].

39. Zhang W, Wu J-T, Atkinson S: Pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD), and safety of single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified release TAK-390 (TAK-390MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole (Lan) in healthy subjects. *Gastroenterology* 2007, 132(Suppl 2):A-487 [Abstract#T1194].

40. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, Pilmer B, Lee M, Peura DA: TAK-390MR, a proton pump inhibitor (PPI) with a novel dual delayed release (DDR) formulation, is highly effective in the healing of erosive esophagitis (EE): data from two randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2008, 134(Suppl 1):A-171 [Abstract#S1073].

41. Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen LM, O'Neil JM: TAK-390MR, a proton pump inhibitor (PPI) with a novel dual delayed release formulation, maintains healing and controls heartburn in GERD patients with healed erosive esophagitis. *Gastroenterology* 2008, 134(Suppl 1):A-171 [Abstract#S1074].

42. Howden CW: Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy — potential advantages. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22(Suppl 3):25-30.

43. Howden CW, Ballard ED, Koch FK, Gault TC, Bagin RG: Control of 24-hour intragastric acidity with morning dosing of immediate-release and delayed-release proton pump inhibitors in patients with GERD. *J Clin Gastroenterol* 2008, in press.

44. Katz PO, Koch FK, Ballard ED, Bagin RG, Gault TC, Checchi GC, Hogan DL, Pruthi VS: 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, 25:197-205.

45. Chowdhury Y, Atarot T, Kostadinov A, Nudelman M, Bar-Peled O, Brenman L, Pankratov O, Naveh M: PPI activity is optimized by VB101, a parietal cell activator. *Gastroenterology* 2008, 134(Suppl 1):A-172 [Abstract#S1076].

46. Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, James C, Chen Y, Leonard J, Shin JM, Lee E, Tang-Liu D, Sachs G: Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor, AGN 201904-Z. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28:187-199.

47. Shin JM, Homerin M, Domagala F, Fichoux H, Sachs G: Characterization of the inhibitory activity of tenatoprazole on the gastric H⁺,K⁺-ATPase in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 2006, 71:837-849.

48. Galmiche JP, Bruley Des Varannes S, Ducrotte P, Sacher-Huvelin S, Vavasseur F, Tacoen A, Fiorentini P, Homerin M: Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19:655-662.

49. Hunt RH, Armstrong D, James C, Choudhury SK, Yuan Y, Fiorentini P, Tacoen A, Cohen P: Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1949-1956.

50. Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, James C, Chen Y: S-tenatoprazole-Na 30 mg, 60 mg and 90 mg versus esomeprazole (E.S.O) 40 mg in healthy male volunteers (H.M.Vs). *Gastroenterology* 2007, 132(Suppl 2):A-488 [Abstract#T1201].

51. Yuan Y, Chen Y, Hunt RH: Dose-effect of S-tenatoprazole-Na in healthy volunteers: a meta-analysis of individual subject data from four pharmacodynamic studies. *Gastroenterology* 2008, 134(Suppl 1):A-176 [Abstract#S1093].

52. Gedda K, Briving C, Svensson K, Maxvill I, Andersson K: Mechanism of action of AZD0865, a K⁺-competitive inhibitor of gastric H⁺,K⁺-ATPase. *Biochem Pharmacol* 2007, 73:198-205.

53. Dent J, Kabrillas PJ, Hatlebakk J, Vakil N, Denison H, Franzén S, Lundborg P: A randomized, comparative trial of a potassium-competitive acid blocker (AZD0865) and esomeprazole for the treatment of patients with nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008, 103:20-26.

Современные подходы к диагностике и лечению ночного кислотного прорыва у больных ГЭРБ

И.Л. Кляритская, Г.П. Балабанцева

В статье предложены: современные подходы в достижении эффективности контроля симптоматики, особенно в ночное время. Рассмотрено сочетание ИПП и H2-блокаторов в лечении ночного кислотного прорыва.

Night acid breakthrough: clinical significance, there perspektivnye approaches to treatment

I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva

In the article: modern approaches to achieve effective control of symptoms, especially at night. The combination of PPI and H2-blockers in the treatment of nocturnal acid breakthrough.