

УДК: 616.33-008.9+616-08:615

Значение кислотной супрессии в антигеликобактерной терапии

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, рабепразол, выраженность, продолжительность кислотной супрессии, эффективность эрадикации

После принятия 3-го Маастрихтского консенсуса в 2005 году в медицинском сообществе продолжается активное обсуждение преимуществ и недостатков всех препаратов, входящих в антигеликобактерную терапию. Актуальность этой дискуссии обусловлена растущим уровнем неэффективной эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), достигающей в отдельных регионах 20 %.

Эффект ингибиторов протонной помпы (ИПП) имеет значительное влияние на эффективность антигеликобактерной терапии (Scarpignato и Pelosini) за счет собственных антибактериальных свойств в отношении *H. pylori*, повышения внутрижелудочного pH, позволяющего микроорганизму достигать фазы роста и становится более чувствительным к антибактериальным препаратам, повышения стабильности и эффективности антибиотиков, уменьшения пассажа по желудку и вязкости слизи, и как следствие, увеличения времени нахождения пищи в желудке и проникновения в слизь антибактериальных препаратов.

Оптимальная эффективность проти-

воязвенной терапии достигается при подержании интрагастрального pH выше 4,0 в течение более 16 часов в сутки при пептической язве желудка [6, 8] и двенадцатиперстной кишки [6]. Для эрадикации *H. pylori* целесообразно повышение pH до 5,0 (оптимально до 6,0-7,0), когда бактерии максимально быстро вступают в фазу деления, становясь чувствительными к антибиотикам [1].

Данные многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований в основном свидетельствуют о том, что все имеющиеся ИПП при кислотозависимых заболеваниях в сопоставимых дозах достаточно эффективно способствуют заживлению дефекта слизистой оболочки пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки к концу курса лечения.

Поэтому во врачебной практике эффективны все оригинальные ИПП зарегистрированные на Украине. Однако достоверных исследований, сравнивающих равнозначные группы омепразола, эзомепразола, рабепразола и пантопразола, нет [2].

Между тем продолжается изучение значения различных ИПП в комплексной

антигеликобактерной терапии, существенно влияющие на эрадикацию *H. pylori*, в различных популяциях пациентов, учитывая особенности метаболизма назначаемого препарата в этих группах.

В связи с этим активно продолжают исследования продолжительности и степени супрессии различных ИПП в течение суток, в особенности в ночные часы [7, 9].

Furuta. T. et al. Ann. Intern. Med. 1998; 129:1027-1030

Одним из важных факторов, влияющим на ожидаемый кислотосупрессивный эффект, являются изменения метаболизма ИПП за счет полиморфизма гена кодирующего изофермент

2C19(CYP2C19) цитохрома P450 в печени, проявляющегося значимым варьированием фармакокинетики, антисекреторного эффекта у различных пациентов.

В зависимости от генетических изменений, затрагивающих активность этого фермента, выделяют группы с быстрым (гомозиготным (гомБМ) и гетерозиготным (гетБМ)) и медленным метаболизмом (ММ). Фармакокинетика и фармакодинамика ИПП отличаются среди различных групп генотипа CYP2C19. Например, период полувыведения в группе пациентов с интенсивным метаболизмом составляет около 1 часа, а у пациентов с низкой скоростью метаболизма от 2-х до 10 часов. Исследуемые, самые низкие уровни интрагастрального pH ИПП в период лечения регистрируются в группе гомБМ, а самые высокие в группе ММ.

Генетический полиморфизм CYP2C19, во всех ли ситуациях можно ожидать равнозначные кислотосупрессивные эффекты, непосред-

Этот недостаток присущ в первую оче-

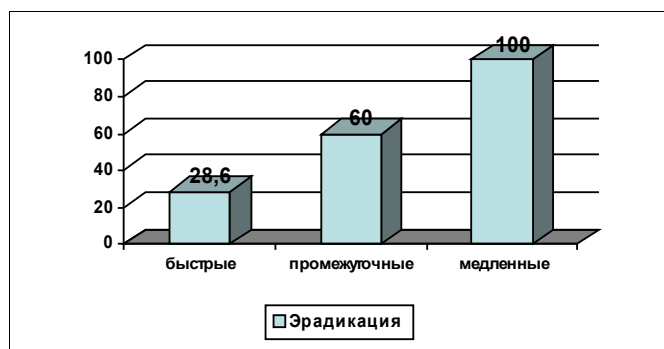


Рис. 1: Метаболизм омепразола s-мефенитион 4-гидроксилазой (CYP2C19) и полиморфизм гена кодирующего CYP2C19: влияние на эрадикацию *Helicobacter pylori*

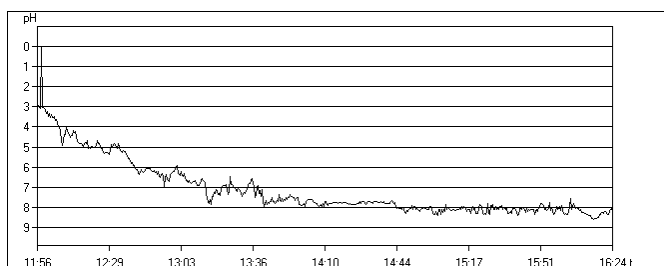


Рис. 2: Многочасовой мониторинг пациента Т. на фоне приема первой дозы 20 мг. «Разо».

редь ИПП первого поколения (омепразол, пантопразол и лансопразол), так как их биодоступность значимо зависит от генетического полиморфизма, что обуславливает значительные индивидуальные различия в скорости достижения антисекреторного эффекта. Достижение кислотосупрессивного эффекта в этой ситуации может достигаться либо увеличением дозы ИПП (для омепразола до 40 мг три раза в день) либо использованием ИПП менее зависящих от генетического полиморфизма (Barry Marshall, 2007).

Средний 24 - часовой интрагастральный pH при использовании рабепразола ниже, чем у других ИПП (омепразол- 50

ИПП первого поколения так же имеют существенный профиль межлекарственных взаимодействий. Омепразол, эзомепразол, пантопразол метаболизируются цитохромами 2C19 и 2D6, лансопразол — цитохромами 2C19 и 3A4, тогда как рабепразол — в основном неферментными путями [3].

Кроме того, продолжительность ночного кислотного прорыва (НКП), часто наблюдаемого даже при назначении ИПП дважды в день, может также влиять на успех терапии. При этом следует отметить, что наименьшая частота НКП отмечена при использовании рабепразола [5].

По данным Mentis A. и Rokkas T. минимальная концентрация рабепразола, имеющая собственную антигеликобактерную активность (1,56 мг/мл), значительно ниже, чем у других ИПП (омепразол- 50

ментальных исследований.

Материал и методы

Обследовано 52 больных (36 мужчин и 16 женщин) с пептической язвой с локализацией язвенного дефекта в желудке (34 пациента), двенадцатиперстной кишке (28 пациентов). Средний возраст больных составил 31,6 (21 – 48) лет.

Диагноз установлен на основании клинических и инструментальных (видеоэзофагодуоденоскопии при помощи видеозондов Fujinon 88 (Япония) с биопсией и быстрым уреазным тестом) данных. Все пациенты были инфицированы *H. pylori*. Антисекреторный эффект ИПП оценивался с помощью многочасового pH-мониторинга при помощи компьютерной системы на аппарате «Оримэ» НАГ 1Д-02, в состав которой входили: одноканальный pH-микрозонд с активным электродом, внешний хлоридсеребряный электрод, мобильный накопитель данных и персональный компьютер с программой для обработки результатов. При проведении исследования зонд вводился трансназально, располагаясь в кислотопродуцирующей зоне тела желудка. Мобильный накопитель фиксировал изменения внутрижелудочного pH с интервалом 8 секунд.

Табл. 1.

Оценка эффективности «Разо»

	Группа стандартной терапии, 38 пациентов 1-2 сутки	Группа высоких доз ИПП при НКП, 14 пациентов 2-3 сутки
Купирование болевого синдрома		
Рубцевание язвы	у 36 пациентов 100%	у 16 пациентов 100%
Эрадикация <i>H. pylori</i>	у 32 пациентов 88,9%	у 15 пациентов 93,3%
Побочные эффекты: Всего пациентов	5 (13,9%)	2 (12,5%)
Метеоризм	3	2
Диарея	2	2
Головная боль	1	1

менее всего зависит от генотипа CYP2C19, позволяя получить более предсказуемый кислотосупрессивный эффект. Все вышеперечисленное делает рабепразол предпочтительным среди остальных ИПП при использовании в эрадикационной терапии.

Цель работы

При повторном приеме рабепразола, в отличие от омепразола, биодоступность препарата не изменяется. В то же время у некоторых людей с дефицитом CYP2C19 биодоступность ИПП первого поколения не повышается, и, следовательно, не усиливается его кислотосупрессивное действие.

- изучить эффективность использования различных доз «Разо» в составе трехкомпонентного антигеликобактерного лечебного комплекса у больных с *H. pylori*-ассоциированной пептической язвой, по данным клинико-лабораторных и инстру-

Многочасовая pH-метрия проводилась пациентам, ранее не получавшим ИПП не менее 7 дней перед приемом первой дозы препарата и на третьи сутки от начала терапии. В исследовании использовался рабепразол «Разо» (Dr. Reddy's) в дозе 20 мг 2 раза в день за 30 минут до еды в схеме стандартной антигеликобактерной терапии первой линии.

Оценка эрадикации проводилась спустя 4 недели после прекращения терапии при помощи 13С-мочевинного дыхательного теста на аппарате «IRIS» либо быстрого уреазного теста при проведении контрольной ФГДС.

Для обеспечения комплаенса с больными проводили разъяснительную работу. На время лечения рекомендовалось исключить прием алкоголя и курение. В процессе лечения больные вели дневник наблюдения, в котором ежедневно отмечали наличие и выраженность жалоб, присоединение новых симптомов, которые могли бы свидетельствовать о побочных эффектах.

Табл. 2

Результаты многочасовой pH-метрии пациентов

Показатель	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки
Латентный период, мин. на фоне приема «Разо» 20 мг 2 раза в день	130±16,1 мин.	-	-
Недостаточная кислотная супрессия в комбинации с ночным кислотным прорывом	16 (30,77%) пациентов	15 (28,85%) пациентов	-
Средняя продолжительность время с pH>4,0 на фоне приема «Разо» 20 мг 2 раза в день в группе без НКП	18,1(16,8-19,2) часов	18,6(17,4-19,7) часов	-
Средняя продолжительность время с pH>4,0 на фоне приема «Разо» 40 мг 3 раза в день в группе с НКП	12,1(11,6-13,2) часов	17,8(13,5-19,9) часов	18,3(16,9-20,5) часов
Средний показатель pH:			
• на фоне приема «Разо» 20 мг 2 раза в день	6,84 ± 0,24	6,92 ± 0,18	-
• на фоне приема «Разо» 40 мг 3 раза в день	4,67 ± 0,38	6,77 ± 0,53	6,81 ± 0,14
Максимальный показатель pH:			
• на фоне приема «Разо» 20 мг 2 раза в день	8,46 ± 0,37	8,57 ± 0,43	-
• на фоне приема «Разо» 40 мг 3 раза в день	7,31 ± 0,63	8,43 ± 0,27	8,51 ± 0,48

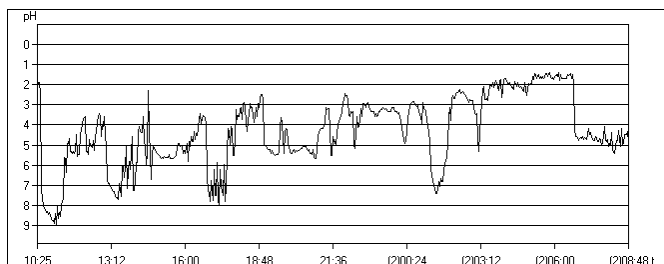


Рис. 3: Многочасовой мониторинг пациента М. на третий день тройной антигеликобактерной терапии с «Разо» 20 мг дважды в день с НКП

При оценке действия препарата учитывались: скорость антисекреторного ответа и продолжительность латентного периода (отрезка времени от момента приема препарата до подъема интрагастрального pH > 4,0), эффективность действия препарата (процент времени с интрагастральным pH > 4,0 в течение периода наблюдения), средние значения pH, наличие резистентности к впервые принятой дозе ИПП (pH в теле желудка ниже 4 на протяжении более 12 ч при суточном pH-мониторировании на фоне двукратного приема

точной кислотной супрессии на фоне приема стандартной дозы ИПП (Табл. 2.; Рис. 4.).

Данной группе пациентов доза «Разо» была увеличена до 40 мг. 3 раза в день. При контрольной pH-метрии на 5-е сутки явления НКП купировались у всех пациентов этой группы (Рис. 5.).

На фоне проводимой терапии у больных на 1-3 сутки от начала лечения уменьшилась выраженность или полностью купировался болевой синдром. Рубцевание язвенного дефекта произошло у



Рис. 4: Многочасовой мониторинг пациента М. на пятый день тройной антигеликобактерной терапии с «Разо» 40 мг. трижды в день.

стандартной дозы препарата).

Критериями эффективности проводимой терапии являлись: купирование клинических симптомов заболевания, подъем внутрижелудочного pH до рекомендуемого уровня, рубцевание язвы, эрадикация *H. pylori*.

Результаты исследований обрабатывали методами вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента. Для оценки достоверности результатов принимали уровень значимости $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении pH-метрии в начале исследования до назначения антигеликобактерной терапии у 32 пациентов отмечалась гиперацидность (pH 0,86 – 1,59), у 20 пациентов - нормацидность (pH 1,60 – 2,20). При проведении pH-мониторинга на 3 сутки от начала терапии у большинства пациентов (36 человек) регистрировалась выраженная гипоацидность с значениями pH более 4-х в среднем на протяжении 18,1(16,8-19,2) часов. У 16 пациентов на 1-е и 3-е сутки от на-

чала терапии при приеме препарата, на третий день приема, по данным pH-метрии, при отсутствии НКП, регистрировался НКП со значениями pH 1,5-2,3 на протяжении 4-5 часов, а суммарное время со значением pH менее 4-х составляло 12,1(11,6-13,2) часов, что говорило о недостаточной кислотной супрессии на фоне приема стандартной дозы ИПП (Табл. 2.; Рис. 4.).

После проведения pH-метрии отмечался достаточно короткий латентный период (130±16,1 минут), с быстрым повышением pH до 6,0-7,5, стабильно сохранявшемся на протяжении большей части мониторинга (Табл. 2), что говорит о быстром и эффективном воздействии препарата на кислотную продукцию уже после приема первой дозы (Рис. 2).

Назначение повышенных доз ИПП при недостаточной кислотной супрессии и НКП, зарегистрированных у 16 пациентов, позволяло достичь требуемых уровней интрагастрального pH (Табл. 2). За время исследования абсолютной резистентности к «Разо» зарегистрировано не было.

При оценке эффективности действия

препарата, на третий день приема, по данным pH-метрии, при отсутствии НКП, регистрировался НКП со значениями pH 1,5-2,3 на протяжении 4-5 часов, а суммарное время со значением pH менее 4-х составляло 12,1(11,6-13,2) часов, что говорило о недостаточной кислотной супрессии на фоне приема стандартной дозы ИПП (Табл. 2.; Рис. 4.).

Выводы

Рабепразол («Разо», Dr. Reddy's) в стандартной дозе 20 мг дважды в день показал высокую эффективность, хорошую скорость купирования симптомов при пептической язве с качественным удержанием уровня pH в границах достаточных для заживления язвенного дефекта и созданием оптимальных условий для действия антибактериальных препаратов. При этом у «Разо» независимо от назначенной дозы отмечается небольшое число побочных эффектов, не требующих отмены препарата, что учитывая клиническую эффективность, наряду с затратами на антигеликобактерную терапию с его включением, дает возможность рекомендовать «Разо» в терапии кислотозависимых заболеваний.

В то же время у части пациентов на фоне приема стандартной дозы препарата (20 мг. 2 раза в день) наблюдаются явления НКП.

Повышение дозы препарата (40 мг. 3 раза в день) ликвидирует НКП и повышает уровень эрадикации у пациентов с пептической язвой, не приводя при этом к повышению числа побочных эффектов от проводимой терапии.

Литература

1. Пивашкин В.Т., Шенгулин А.А. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии. *Рос. мед. журн.*, 2001. №1. с. 14-19.
2. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Кислотосупрессивная терапия с позиций доказательной медицины и клинической практики. *Сучасна гастроентерологія*, №1 (39), 2008 р.
3. Симон В.А. Цитохром Р450 и взаимодействие лекарственных веществ // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002. № 6. С. 25-30.
4. Adachi K. et al. CYP2C19 genotype status and intra-gastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14, N 10. P. 1259 — 1266.
5. Klok R.M., Postma M.J., van Hout B.A., Brouwers J.R. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short term use // *Aliment. Pharmacol. Therapeut.* 2003. 17(10). P. 1237—1245.
6. Modlin IM, Sachs G: Acid Related Disease: Biology and Treatment: Section 2. The Regulation of Gastric Acid Secretion. Konstanz, Germany, Schetzler Verlag, 1998.
7. Scarpignato C, Pelosini I: Antisecretory drugs for eradication of *Helicobacter pylori*: antibacterial activity and synergism with antimicrobial agents. *Progr Basic Clin Pharmacol* 1999; 11:136-180.
8. Wolfe MM, Sachs G: Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9-S31.
9. Xia Wang, A Meta-Analysis: Comparison of Esomeprazole and Other Proton Pump Inhibitors in Eradicating *Helicobacter pylori*, *Digestion* 2006;73:178-186 (DOI: 10.1159/000094526)

Значення кислотної супресії у антигелікобактерній терапії

І.Л. Кляритська, В.В. Кривий

У статті розглянуті сучасні інгібітори протонної помпи, проведене порівняння їх властивостей. Проведена оцінка впливу рабепразолу на рН хворих на пептичну виразку та хронічний атрофічний гастрит.

Importance acid suppression in *Helicobacter pylori* eradication

I.L. Klyaritska, V.V. Kryvy

There is considered modern proton pump inhibitors (PPI) in the article, comparison of their properties. The estimation of influence rabeprazole on pH patients with peptic ulcer and atrophic gastritis.