

Ингибитор протонной помпы пантопразол в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

*Белорусская медицинская академия последипломного образования
Карасёва Г.А.*

Патология желудочно-кишечного тракта в клинической практике врача-гастроэнтеролога, терапевта, семейного врача занимает одну из лидирующих позиций. При этом наиболее распространенную группу пациентов гастроэнтерологического профиля составляют больные с так называемыми кислотоассоциированными заболеваниями органов пищеварения, в развитии и поддержании которых существенную роль играет кислотно-пептический фактор. Среди них важное место занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая является классическим примером кислотозависимого заболевания (КЗЗ). Проблема диагностики и лечения КЗЗ во всем мире является чрезвычайно актуальной задачей в связи с существенным влиянием на качество жизни пациентов из-за наличия изжоги и возможности развития таких грозных осложнений, как кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода (пищевод Барретта) и аденокарцинома пищевода [1, 2].

Истинная распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни мало изучена. Это связано с большой вариабельностью клинических проявлений – от эпизодически возникающих изжог, при которых больные редко обращаются за медицинской помощью к врачу, до выраженных признаков осложненного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, требующего порой стационарного лечения.

Проведенные в развитых странах Европы и Северной Америки эпидемиологические исследования, основанные на изучении частоты и интенсивности изжоги в той или иной популяции, показали, что симптомы ГЭРБ испытывают ежедневно 4–10% населения, еженедельно – 20–30%, ежемесячно – 50%, заболеваемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью неуклонно возрастает [3, 4]. В условиях общей врачебной практики 25–40% больных с ГЭРБ имеют эзофагит по результатам эндоскопического исследования, но у большинства людей гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь не имеет эндоскопических проявлений. Это говорит о том, что истинная распространенность ГЭРБ значительно выше статистических данных, что обусловлено еще и тем, что за медицинской помощью обращается лишь 1/3 пациентов, имеющих наиболее выраженные клинические симптомы.

Исследования, проведенные с целью выявления ассоциации изжоги и/или регургитации с риском развития аденокарциномы пищевода, показали, что при наличии данных клинических симптомов у пациентов чаще одного раза в неделю отмечается восьмикратное увеличение риска развития аденокарциномы пищевода. В то же время риск развития рака пищевода увеличивается в 43,5 раза при персистенции данных симптомов в течение более 20 лет [2].

Высокая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в популяции и возможность развития серьезных осложнений предполагает участие в ведении данных пациентов не только гастроэнтерологов, но и врачей общей практики.

Термином гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь обозначают хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся ретроградным поступлением в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящим к повреждению дистального отдела пищевода и/или появлению характерных симптомов (изжога, ретростеральные боли, дисфагия).

Код гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по МКБ-10:

- К 21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом;
- К 21.9 Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита.

В настоящее время выделяют две формы ГЭРБ: неэрозивная рефлюксная болезнь, на долю которой приходится 60–65% случаев заболевания; рефлюкс-эзофагит, составляющий 30–35%.

Осложнения ГЭРБ: пептические язвы и стриктуры пищевода, пищеводные кровотечения, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода.

Патогенез заболевания заключается в повреждении слизистой оболочки пищевода рефлюксантом, что зависит от частоты и длительности гастроэзофагеального рефлюкса.

В соответствии с критериями DeMeester, пищеводный рефлюкс следует считать патологическим, если общее число его эпизодов в течение суток превышает 50 или общее время снижения интралюминального pH <4 в пищеводе превышает 4 ч в течение суток.

Возможные причины патологического желудочно-пищеводного рефлюкса:

- несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера;
- преходящее расслабление нижнего пищеводного сфинктера;
- аксиальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Так, укорочение брюшного отдела пищевода на 1 см приводит к желудочно-пищеводному рефлюксу в 90% случаев. Грыжа выявляется у 50% обследуемых в возрасте старше 50 лет, причем у 63–84% таких пациентов определяются эндоскопические признаки эзофагита;
- прием ряда лекарственных препаратов (холинолитики, трициклические антидепрессанты, H₁-блокаторы, нитраты, миотропные спазмолитики и др.).

Фактором патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является изменение клиренса и снижение резистентности слизистой оболочки пищевода. Резистентность слизистой оболочки пищевода определяется предэпителиальным, эпителиальным и постэпителиальными факторами. Повреждение эпителия возникает, когда ионы водорода и пепсин или желчные кислоты преодолевают предэпителиальный защитный слой слизи. Клеточная резистентность к ионам водорода зависит от нормального уровня внутриклеточного pH (7,3–7,4). Некроз возникает, когда этот механизм себя исчерпывает и происходит гибель клеток. Агрессивные свойства рефлюксанта (соляная кислота, пепсин, трипсин, лизолецитин, соли желчных кислот) представляют собой следующее патогенетическое звено ГЭРБ. Изучение патогенетических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни также выявило новые факторы патогенеза заболевания (развитие центральной сенситизации, висцеральной гиперальгезии, наличие некислотных стимулов, растяжение стенок вследствие увеличения объема пищевода и др.).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ГЭРБ является многофакторным заболеванием со сложным патогенезом. Преобладание одного или нескольких патогенетических факторов обуславливает широкое разнообразие клинико-морфологических вариантов этой нозологической формы.

В клинической картине выделяют: пищеводные проявления, которые включают изжогу, отрыжку, одинофагию, боли в грудной клетке и/или эпигастральной области и внепищеводные симптомы. В 25% случаев ГЭРБ протекает только с внепищеводными проявлениями, которые могут быть подразделены на легочные, некоронарогенные псевдостенокардитические, оториноларингологические, стоматологические, симптомы анемии.

В диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни используется анализ жалоб и анамнеза пациента, выполнение эндоскопического обследования, которое позволяет определить форму ГЭРБ (эрозивную и неэрозивную). Использование других методов исследования (суточная pH-метрия, манометрия,

рентгенологическое исследование, тест Бернштейна, билиметрия) показаны в основном для диагностики эндоскопически негативной формы ГЭРБ или установления причины неэффективности проводимой терапии.

Лечение ГЭРБ включает рекомендации по модификации образа жизни и режима питания пациента.

Основой медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является проведение кислотосупрессивной терапии, в которой несомненными лидерами являются препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП). Благодаря использованию ИПП значительно повысилась эффективность кислотосупрессивной терапии. Именно с помощью ИПП удается создать в желудке $\text{pH} > 4$ в течение не менее 22 ч/сут, что способствует заживлению эрозий в пищеводе в 80–90% случаев [15].

Известно, что секреция соляной кислоты париетальными клетками обусловлена трансмембранным переносом протонов, который опосредуется протонным насосом – $\text{H}^+\text{K}^+\text{-ATФазой}$. ИПП вызывают необратимое ингибирование $\text{H}^+\text{K}^+\text{-ATФазы}$, поэтому эффективность препаратов этого класса зависит от количества активированных протонных помп и скорости их обновления. Кроме того, она определяется площадью под кривой зависимости концентрации ИПП в крови от времени (AUC), зависящей от дозы и биодоступности используемого препарата. Так как синтез $\text{H}^+\text{K}^+\text{-ATФазы}$ представляет собой длительный процесс (обновление половины молекул происходит за 30–50 ч), продукция соляной кислоты при применении ИПП подавляется достаточно долго.

Все ИПП являются замещенными производными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиримидиновом и бензимидазоловом кольцах. Препараты ИПП защищены кислотоустойчивой оболочкой, они всасываются в щелочной среде тонкой кишки, с кровотоком проходят через печень и избирательно накапливаются в зонах с низким значением pH – в секреторных канальцах париетальных клеток. Здесь происходит превращение молекулы ИПП в химически активную форму (сульфенамид), которая образует ковалентную связь с SH-группами цистеинов $\text{H}^+\text{K}^+\text{-ATФазы}$ и необратимо блокирует ее работу. Восстановление кислотопродукции происходит после встраивания в мембрану секреторных канальцев новых протонных помп, свободных от связи с активным ИПП, поэтому продолжительность антисекреторного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп. Таким образом, все ИПП имеют одинаковый механизм действия, обеспечивающий сходство их клинических эффектов, при этом каждый ИПП имеет особенности фармакокинетики, определяющей их индивидуальные свойства [7].

Ведущим показателем, определяющим скорость развития эффекта ИПП, является биодоступность препарата. Наименьшая биодоступность у омепразола: после первого приема она составляет 30–40% и повышается до 60–65% к седьмой дозе. Пантопразол в нейтральной или слабокислой среде более стабилен, чем другие ИПП, а под воздействием сильнокислой среды быстро активируется. Такая pH -зависимая активация обеспечивает более высокую селективность, направленную против $\text{H}^+\text{K}^+\text{-ATФазы}$, чем у омепразола [17]. Пантопразол отличается быстрым всасыванием, и его максимальная концентрация достигается примерно через 2,5 ч после однократного или повторного приема *per os*. Биодоступность пантопразола составляет около 77%. Таким образом, биодоступность препарата обеспечивает преимущество сопоставимой дозы пантопразола перед омепразолом в купировании симптомов на ранних сроках терапии.

У всех ИПП продолжительность антисекреторного эффекта коррелирует не с концентрацией препарата в плазме крови, она определяется площадью под кривой зависимости концентрации ИПП в крови от времени (AUC), которая отражает количество препарата, достигшего протонной помпы. После первого приема ИПП наибольший показатель AUC зарегистрирован у пантопразола. Площадь под фармакологической кривой концентрация–время AUC у омепразола ниже, чем у других ИПП. Клиническое значение данного факта сводится, главным образом, к кратности приема препаратов. Омепразол следует назначать два раза в день, в то время как препарат с наибольшим показателем AUC пантопразол большинству пациентов достаточно принимать однократно. Данный факт обуславливает приверженность больного к лечению (комплаентность) и является основой для повышения эффективности лечения.

Следующей важной проблемой является безопасность терапии и возможность изменения эффектов лекарственных препаратов при совместном приеме с ИПП. Известно, что метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P-450 [11]. В процессе метаболизма происходит снижение их монооксидазной активности, которое лежит в основе межлекарственных взаимодействий. Наибольшее значение придается воздействию на CYP2C19, поскольку он участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов. Среди ИПП пантопразол отличается низкой аффинностью к системе цитохрома P-450, поскольку после инициального метаболизма в этой системе дальнейшая биотрансформация происходит под воздействием сульфаттрансферазы цитозоля. Это объясняет меньший потенциал межлекарственных взаимодействий пантопразола, чем у других ИПП [18].

В клинических исследованиях не было выявлено значимого взаимодействия с дигоксином, диазепамом, диклофенаком, этанолом, фенитоином, глибенкламидом, карбамазепином, кофеином, метопрололом, напроксеном, нифедипином, пироксикамом, теофиллином и пероральными контрацептивами. Несмотря на то, что при одновременном применении с варфарином в клинических фармакокинетических исследованиях не было выявлено значимого взаимодействия, отмечено несколько отдельных сообщений об изменении международного нормализованного отношения (МНО) [13]. У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты одновременно с пантопразолом, рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время или МНО. При одновременном приеме пантопразола с антацидами какого-либо лекарственного взаимодействия не зарегистрировано [5, 6]. Назначение пантопразола уменьшает всасывание препаратов, биодоступность которых зависит от pH среды желудка и всасывающихся при кислых значениях pH (например, кетоконазол) [8, 9, 16].

Пероральный прием пантопразола (от 20 до 60 мг/сут на протяжении 5–7 сут) обеспечивает стойкое дозозависимое снижение базальной, ночной и 24-часовой секреции у здоровых добровольцев, с незначительной дополнительной ингибцией при повышении дозы до 80–120 мг. Повышение интрагастрального pH >3 у здоровых длится 8 и 14 ч после приема 40 и 60 мг пантопразола соответственно. У пациентов с дуоденальной язвой после приема 40 мг пантопразола интрагастральный pH остается >3 в течение 19 ч, что является достаточным для достижения клинического эффекта.

Целью антисекреторной терапии ГЭРБ является уменьшение повреждающего действия кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода при гастроэзофагеальном рефлюксе. Алгоритм проведения курсовой терапии ГЭРБ находится в зависимости от степени выраженности эзофагита.

При неэрозивной рефлюксной болезни ИПП назначаются однократно по 40 мг пантопразола. Лечение продолжается в течение 4–6 недель. Последующую поддерживающую терапию проводят в стандартной или половинной дозировке в режиме «по требованию» лишь при появлении клинических симптомов. Критерием эффективности проведенной терапии является стойкое устранение клинических симптомов ГЭРБ.

Продолжительность курсового лечения при эрозивных формах ГЭРБ зависит от стадии эзофагита. При единичных эрозиях лечение проводят в течение 4–8 недель, при множественных – не менее 8 недель. При этом доза должна составлять 40–80 мг. При отсутствии эффекта от проводимой терапии, недостаточно быстрой динамике эпителизации эрозий и язв либо при развитии внепищеводных проявлений ГЭРБ дозу ИПП необходимо удвоить и увеличить продолжительность лечения до 12 недель и более. Поддерживающую терапию при эрозивных формах ГЭРБ проводят в стандартной или половинной дозе в течение 26 недель, а при осложненном течении заболевания – в течение 52 недель.

Причины неэффективной терапии ИПП могут быть обусловлены несоблюдением пациентом дозы и режима приема препаратов, ошибочным диагнозом, отсутствием воздействия на ведущий патогенетический фактор. Следует помнить о возможности использования в комбинированных схемах лечения ГЭРБ прокинетиков, цитопротекторов, а при наличии дуоденогастропищеводного рефлюкса – препаратов урсодезоксихолевой кислоты в дозе 250–500 мг/сут. Антациды и альгинаты в контролируемых клинических исследованиях не превышали по эффективности плацебо в отношении купирования клинических симптомов и заживления эзофагита, поэтому их следует рассматривать в качестве вспомогательных средств.

В 5–10% случаев медикаментозная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни оказывается малоэффективной. Данное обстоятельство диктует необходимость использования в лечении пациента антирефлюксной хирургической коррекции. Показаниями для ее проведения являются: неэффективность медикаментозной терапии, проведенной адекватными дозами ИПП, осложненные формы ГЭРБ (стриктура пищевода), развитие пищевода Барретта с наличием дисплазии слизистой пищевода высокой степени градации. Операцией, направленной на устранение рефлюкса, является фундопликация, включая лапароскопические ее варианты.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – хроническое заболевание, у 80% пациентов наступают рецидивы после прекращения приема препаратов, поэтому многим больным необходимо проводить пролонгированные курсы терапии, которая должна отвечать принципам высокой терапевтической эффективности и безопасности.

Литература:

1. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. // *Genval Workshop Report*. – 1999. – Vol. 44, suppl. 2. – P. 1–16.
2. Lagergren J., Bergstrom R., Lingren A., Nyren O. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 825–831.
3. Heading R.C. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 231, suppl. 2. – P. 3–8.
4. Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L. et al. // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112. – P. 1448–1456.
5. Chiverton S., Howden C., Burget D. et al. // *Aliment. Pharmac. Therap.* – 1992. – Vol. 6. – P. 679–684.
6. Fitton A., Wiseman L. // *Drugs*. – 1996. – Vol. 51, N 3. – P. 460–482.
7. Mctavish M.S., Carson S. *Drug Class review in Proton Pump Inhibitors Final Report*. – 2006. – P. 1–96.
8. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y. et al. // *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet.* – 1998. – Vol. 23. – P. 19–26.
9. Sachs G., Shin J. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 871, abstr. 223.
10. Koop H., Schepp W., Dammann H.G. et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 20, N 3. – P. 192–195.
11. Sakai T., Aoyama N., Kita T. et al. // *Pharm. Res.* – 2001. – Vol. 18, N 6. – P. 721–727.
12. Hirschowitz B.I., Worthington J., Mohnen J. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 27, N 11. – P. 1110–1121.
13. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. et al. // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301, N 9. – P. 937–944.
14. Yang Y.X., Lewis J.D., Epstein S., Metz D.C. // *JAMA*. – 2006. – Vol. 296, N 24. – P. 2947–2953.
15. Vakil N., Fenerty M.B. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18. – P. 556–558.
16. McDonagh M.S., Carson S. *Drug class review on proton pump inhibitors Final Report*. – 2006. – P. 1–96.
17. Bardou V., Martin J. // *Expert. Opin. Drug Metabol. Toxicol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 471–483.
18. Cheer S.M., Prakash A. et al. // *Drugs*. – 2003. – Vol. 63, N 1. – P. 101–133.