

В.М. Чернобровий, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої та сімейної медицини
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Новації сучасної гастроентерології: езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторинг і застосування ІПП негайного вивільнення

27-28 вересня в діловому центрі «Менора» (м. Дніпро) відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Х Український гастроентерологічний тиждень». На пленарному засіданні під головуванням професора Ю.М. Степанова було представлено доповідь колективу авторів (В.М. Чернобровий, С.Г. Мелашенко, О.О. Ксенчин, О.І. Черноброва) з питань новацій сучасної гастроентерології, а саме езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторингу при застосуванні інгібіторів протонної помпи (ІПП) негайного вивільнення (Омес Інста).

Переваги й ефективність омепразолу негайного вивільнення (omeprazole / sodium bicarbonate) розглядалися в публікаціях закордонних авторів ще у 2005 р., коли на ринку з'явився перший препарат на основі цієї діючої речовини під торговельною маркою Zegerid.

Еволюція ІПП за технологією лікарських форм на сьогодні виглядає як поступальний рух уперед із настанням нової ери — ери ІПП негайного вивільнення (рис. 1).

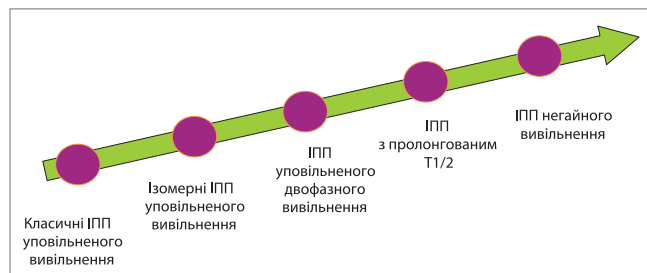


Рис. 1. Еволюція ІПП за технологією лікарських форм

Механізм дії порошку (оральної суспензії) Омез Інста (рис. 2) полягає в швидкій нейтралізації хлористоводневої кислоти за рахунок буферної (кислотнонейтралізуючої) дії натрію гідрокарбонату (1680 мг), що сприяє захисту омепразолу від руйнування НСІ у шлунку з одночасним прискоренням абсорбції омепразолу та стимуляцією продукції гастрину, який посилює незворотний зв'язок омепразолу з протонними помпами (H^+ , K^+ , АТФ-ази).



Рис. 2. Патолофізіологічні механізми при прийомі лікарської форми омепразолу негайного вивільнення

Ілюстрацією історії вивчення ІПП негайного вивільнення є публікація Р.О. Katz [5], у якій зазначалося, що контроль нічного внутрішньошлункового рН був значно кращим при застосуванні Zegerid раз на день (6-й день) у порівнянні з пантопрозолом 40 мг двічі на день (7-й день, 54,7 та 33,9% відповідно; $p < 0,001$). Середній нічний внутрішньошлунковий рН становив 4,7 для Zegerid раз на добу в порівнянні з 2,0 та 1,7 для пантопрозолу один раз та двічі на день ($p < 0,001$). Zegerid усував потребу в прийомі їжі увечері для оптимізації контролю за нічним кислотним проривом (night acid break — NAB).

Д. Castell і співавт. [2] у 2005 р. відмітили, що дворазове щоденне застосування (вранці і увечері) омепразолу негайного вивільнення забезпечує найкращий нічний контроль кислотності шлунка в порівнянні з пантопрозолом.

У практичній гастроентерології дуже важливою є проблема подолання резистентності до стандартних доз ІПП, а також наявність NAB у 45% хворих [5]. Омепразол негайного вивільнення захищає слизову оболонку дистального відділу стравоходу від кислотних проривів протягом доби (вдень і вночі).

Було встановлено, що швидкий початок дії, притаманний омепразолу негайного вивільнення, не досягається простим застосуванням комбінації: антацид + ІПП із затримкою вивільнення [4].

У подальшому вивчення ефективності омепразолу негайного вивільнення в порівнянні з іншими ІПП тривало.

Так, за даними Р.О. Katz і співавт. [6], протягом першої половини ночі відсоток часу з внутрішньошлунковим рН $> 4,0$ та середні значення внутрішньошлункового рН були значно вищими після застосування омепразолу негайного вивільнення в порівнянні з езомепразолом або лансопрозолом ($p < 0,001$), а протягом перших 15 хв після перорального прийому омепразолу негайного вивільнення середній рівень внутрішньошлункового рН швидко зростає понад 4,0, що значно перевищувало кислотоінгібувальні потенції лансопрозолу й езомепразолу.

Продовжувалося також вивчення фармакокінетики омепразолу негайного вивільнення. Зокрема, Р.О. Katz і співавт. [6] наголошують, що омепразол негайного вивільнення абсорбується значно швидше, ніж езомепразол: середні рівні омепразолу в плазмі крові зросли до 667 нг/мл (68%), а C_{max} досягалася через 31 хв, натомість пікові рівні езомепразолу мали місце більш ніж через 4 год після вживання. Крім того, підвищення рівня омепразолу в плазмі відбувалося протягом 10 хв після застосування омепразолу негайного вивільнення, отже, його можна вживати перед сном замість їжі.

Згідно з результатами, отриманими при вивченні фармакокінетики омепразолу негайного вивільнення [8], час досягнення C_{max} становив 35 хв у порівнянні зі 108 хв для омепразолу із затримкою вивільнення.

Л.В. Gerson і співавт. [3] дійшли висновку, що омепразол негайного вивільнення при застосуванні перед сном є ефективним засобом контролю нічного рН та нічних симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). За даними згаданих авторів, у рандомізованому відкритому перехресному дослідженні омепразол негайного вивільнення при застосуванні перед сном показав значно кращий контроль нічного шлункового рН у порівнянні з таблетками пантопрозолу із затримкою вивільнення, що є обґрунтуванням потреби проводити подальші порівняльні дослідження ІПП негайного вивільнення та ІПП із затримкою вивільнення.

У 2014 р. при вивченні ефективності і безпеки застосування омепразолу негайного вивільнення Омез Інста [1] В.І. Симаненковим і співавт. встановлено, що тривалість кислотоінгібувального ефекту (внутрішньошлунковий рН $> 4,0$) після першої дози Омез Інста становила 531 хв (95% ДІ 540-640), що перевищувало аналогічний показник у пантопрозолу, який дорівнював 422 хв (95% ДІ 280-540). Використання омепразолу негайного вивільнення (Омес Інста) є доцільним у пацієнтів з потребою швидкого усунення печії («на вимогу»), у тому числі в осіб з проблемами ковтання таблетованих і капсульованих форм ІПП із затримкою вивільнення. До цього слід додати, що Омез Інста не чинить негативного впливу на кислотно-лужний баланс організму. При застосуванні Омезу Інста час до усунення печії складав 10,8 (95% ДІ 8,8-12,9) проти 57,5 хв (95% ДІ 42,0-73,0) у рабепразолу та 82,5 хв (95% ДІ 60,0-90,0) у пантопрозолу. Латентний період Омезу Інста (10 хв) був значно меншим, ніж у рабепразолу (140 хв) і пантопрозолу (135 хв; $p < 0,001$).

Згідно з даними, отриманими в останні роки [7], застосування омепразолу негайного вивільнення в порівнянні з декслансопрозолом сприяло більш значному підвищенню середнього значення внутрішньошлункового рН в інтервалі 10-15 хв та 115-120 хв на 7-й день лікування. Крім того, омепразол негайного вивільнення в порівнянні з омепразолом із затримкою вивільнення мав значно вищу максимальну концентрацію в плазмі (C_{max} 1019 та 544 мг/мл відповідно) та значно коротший час досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max} 25 проти 127 хв відповідно).

Хронологія впровадження омепразолу негайного вивільнення (omeprazole / sodium bicarbonate) виглядає так:

- 2004 р. — розроблена композиція негайного вивільнення, що містить омепразол 20 мг без ентерального покриття та бікарбонат натрію (Zegerid®, Santarus Inc., San Diego, CA);
- 2006 р. — омепразол негайного вивільнення схвалено та дозволено до застосування Управлінням з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США (Food & Drug Administration, FDA);
- 2009 р. — використання омепразолу негайного вивільнення (Zegerid® OTC, Bayer AG, м. Леверкузен, Німеччина)

схвалено FDA для 14-денного лікування частої печії (печія ≥ 2 днів на тиждень), при цьому пацієнтам дозволяється повторювати 14-денний курс кожні 4 міс.

Наразі омепразол негайного вивільнення під торговельною назвою Омез Інста зареєстрований та широко впроваджується в Україні (РС № UA/0235/03/01 від 15.02.2017, наказ МОЗ України від 15.02.2017 № 141).

У 2018 р. у клініко-діагностичній міждисциплінарній лабораторії Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова групою дослідників розпочато вивчення ефективності омепразолу негайного вивільнення (Омес Інста) за допомогою оригінальної української комп'ютерної системи езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторингу. Стартові результати досліджень були відображені в доповіді «Розбір клінічного випадку з використанням нового комбінованого ІПП швидкого вивільнення» (В.М. Чернобровий, С.Г. Мелашенко, О.О. Ксенчин) на сателітному симпозиумі «Шляхи підвищення якості профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення» в рамках XX Національної Школи гастроентерологів, гепатологів України (29-30 березня, м. Київ).

Клінічне спостереження 0 (стартове)

Дата первинного огляду-консультації: 7.03.2018, пацієнтка П., 36 років, бухгалтер із середньою освітою. Діагноз: функціональна шлункова диспепсія з епігастральним больовим синдромом та постпрандіальним дистрес-синдромом, *Helicobacter pylori* (Hr) — позитивний статус (8.02.2018 — фекальний антиген Hr позитивний, 8.02.2018 — білок CagA, IgA позитивний). Діагностичний маршрут: клініко-діагностична міждисциплінарна гастроентерологічна лабораторія ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Обстеження: на рисунку 3 подано фрагмент гастро-рН-грами (нижня третина тіла шлунка) з пероральним прийомом суспензії Омез Інста (омепразол 20 мг з гідрокарбонатом натрію 1680 мг), на якому відображено виражений (рН 6,76 $\pm$ 0,76) швидкий (4 хв) олузжувальний ефект Омезу Інста з подальшим плато стабільної кислотоінгібувальної дії (94 хв). Математико-статистичний аналіз фармакотесту з препаратом Омез Інста наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Аналіз гастро-рН-грами з фармакотестом (Омес Інста: 1 саше — оральна суспензія)

	Періоди	Час	Тривалість періоду	min	$X \pm m$	Me
1	Базальний	09:29-10:30	61 хв	1,72	2,19 $\pm$ 0,15	2,12
2	Кінетики	10:30-10:34	4 хв	2,44	6,76 $\pm$ 0,76	6,76
3	Плато	10:35-12:09	94 хв	7,4	8,47 $\pm$ 0,37	8,52

Примітки: $p_{1,2} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,01$; швидкість збільшення рН в період 2 (кінетики) — 1,17 од. /хв.

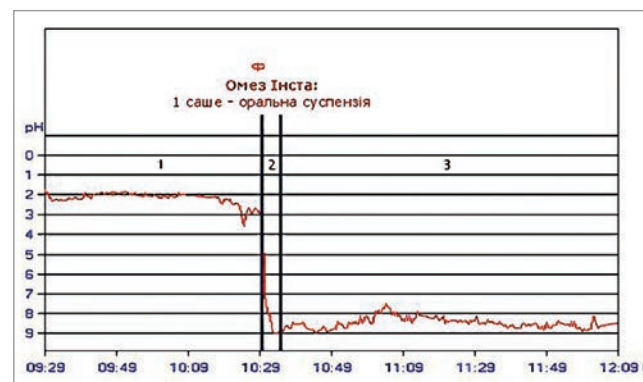


Рис. 3. Гастро-рН-грама з позитивним фармакотестом Омез Інста (1 саше — оральна суспензія) пацієнтки П. (6.03.2018)

Продовження на стор. 36.

**В.М. Чернобровий, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої та сімейної медицини
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова**

Новації сучасної гастроентерології: езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторинг і застосування ІПП негайного вивільнення

Продовження. Початок на стор. 35.

Нині клінічні спостереження стосовно кислотоінгібувальної та антирефлюксної ефективності Омезу Інста за допомогою комп'ютерної системи езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторингу (рис. 4, 5) для діагностики рідинних, газових і змішаних гастроєзофагеальних рефлюксів (кислотних, слабкокислотних, лужних) тривають.

У вересні було здійснено низку клінічних спостережень із застосуванням (фармакопроба) Омез Інста та езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторингу.

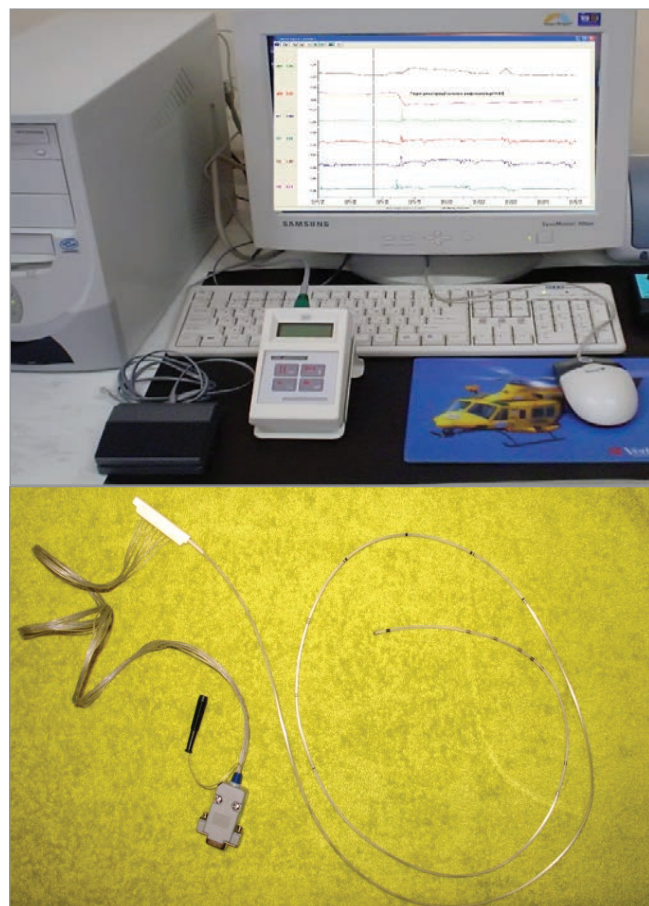


Рис. 4. Езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторинг: техніка, методика (новація клініко-діагностичної гастроентерологічної лабораторії)

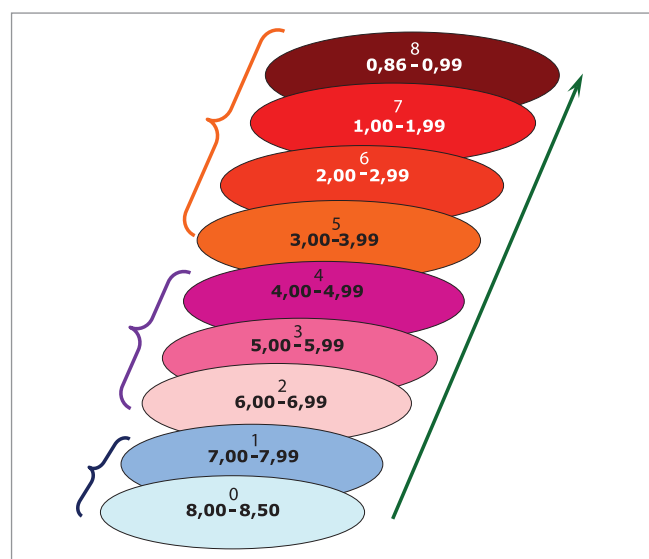


Рис. 5. Езофаго-рН-моніторинг: інтервали рН (І рН)

Клінічне спостереження А (у співпраці з лікарем-гастроентерологом Н.М. Кізлову)

Дата первинного огляду-консультації — 12.09.2018. Пацієнтка Ч., 19 років, студентка аграрного університету, ландшафтний дизайнер. Діагноз: ГЕРХ неерозивна з печією та відчуттям печіння за грудниною. Діагностичний маршрут: клініко-діагностична міждисциплінарна гастроентерологічна лабораторія ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Обстеження: добовий езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторинг. На рисунку 6 наведено фрагмент добової гастро-рН-грами (нижня третина тіла шлунка) з пероральним прийомом суспензії Омез Інста (омепразол 20 мг + гідрокарбонат натрію 1680 мг), на якій відображено виражений (рН 7,8) швидкий (3 хв) олужнювальний ефект тривалістю 32 хв (перший крок дії Омезу Інста).

Клінічне спостереження В (у співпраці з лікарем-гастроентерологом Н.М. Кізлову)

Дата первинного огляду-консультації — 18.09.2018. Пацієнтка З., 28 років, бібліотекар загальноосвітньої школи. Діагноз: ГЕРХ зі щоденною печією (переважно після їди та вночі), регургітацією, відрижкою їжею. Діагностичний маршрут: клініко-діагностична міждисциплінарна гастроентерологічна лабораторія ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Обстеження: добовий езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторинг. На рисунку 7 наведено фрагмент добової гастро-рН-грами (нічний період 22:00-06:00, нижня третина тіла шлунка) з пероральним прийомом суспензії Омез Інста (омепразол 20 мг + гідрокарбонат натрію 1680 мг) двічі на день (за годину до сніданку та на ніч, о 21:30). На гастро-рН-грамі наявні виражені кислотнонейтралізуючий та кислотоінгібувальний ефекти прийому суспензії Омез Інста (за нічний період рН >4,0 та ≤8,1 спостерігався протягом 7 год 2 хв (87,9%) з 8 годин рН-моніторингу, а окремі епізоди нічної ацидифікації рН <4,0 були в межах до 20 хв і не відповідали критеріям NAV. При опрацюванні фрагменту добової езофаго-рН-грами цієї хворої за той же період (22:00-6:00) було зафіксовано таку кількість гастроєзофагеальних рефлюксів:

- кислотні рефлюкси (рН 0,86-3,99) відсутні;
- слабкокислотні (рН 4,00-6,99) — 4;
- слабколужні (рН 7,00-7,99) — 2;
- всього рефлюксів — 6 (норма).

Що стосується реєстрації гастроєзофагеальних рефлюксів за допомогою езофаго-імпеданс-рН-моніторингу, то отримані результати наведені в таблиці 2.

Рефлюкси	Рідинні	Змішані	Всього
Кислотні	0	0	0
Слабокислотні	5	4	9
Слабколужні	1	0	1
Всього	6	4	10 (норма)

Клінічне спостереження С (у співпраці з лікарем-гастроентерологом Г.М. Балинською)

Дата первинного огляду-консультації — 14.09.2018. Пацієнтка С., 66 років, пенсіонерка, в минулому інженер-енергетик. Діагноз: ГЕРХ неерозивна зі щоденною печією. Діагностичний маршрут: клініко-діагностична міждисциплінарна гастроентерологічна лабораторія ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Обстеження: 6-годинний 3-канальний езофаго-гастро-рН-моніторинг. На фрагменті гастро-рН-грами відображені такі події (рис. 8): на тлі кислої базальної секреції (Ме=2,0 од. рН) після першого прийому суспензії Омез Інста (09:58) через 5,5 хв внутрішньошлунковий рН сягнув слабколужної реакції (рН 7,0-7,99) і в подальшому рН ≥4,0 утримувався протягом 3 год 5 хв (61,9%) з 5 годин рН-моніторингу.

Клінічне спостереження Д (у співпраці з лікарем-гастроентерологом В.Л. Продан)

Дата первинного огляду-консультації — 10.09.2018. Пацієнтка Я., 26 років, юрист. Діагноз: ГЕРХ ерозивна зі щоденною печією LA. Діагностичний маршрут: клініко-діагностична міждисциплінарна гастроентерологічна лабораторія ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Обстеження: добовий езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторинг. Досліджено фрагмент гастро-рН-грами (рис. 9): нічний період (22:00-06:00), нижня третина тіла шлунка, з пероральним прийомом суспензії Омез Інста (омепразол 20 мг + гідрокарбонат натрію 1100 мг) раз на день (за годину до сніданку). За нічний період рН ≥4,0 та ≤7,3 спостерігався протягом 2 год 57 хв з 8 годин рН-моніторингу (37%), що відображає негайну потребу додаткового прийому Омезу Інста на ніч для усунення NAV.

Висновки

- Новий комбінований ІПП омепразол 20 мг + гідрокарбонат натрію 1680 мг (саше: оральна суспензія) має швидке вивільнення (в порівнянні зі стандартними ІПП в капсулах і таблетках із затримкою вивільнення: пантопразол, езомепразол та ін.), що забезпечує прискорену абсорбцію омепразолу і, як результат, прискорену його кислотоінгібувальну дію в синергизмі з попереднім антацидним ефектом гідрокарбонату натрію, а також надшвидкий кислотнонейтралізуючий та швидкий і тривалий кислотоінгібувальний ефекти, що підтверджується даними езофаго-гастро-імпеданс-рН-моніторингу.



Рис. 6. Фрагмент гастро-рН-грами (нижня третина тіла шлунка) з пероральним прийомом суспензії Омез Інста (омепразол 20 мг + гідрокарбонат натрію 1680 мг)

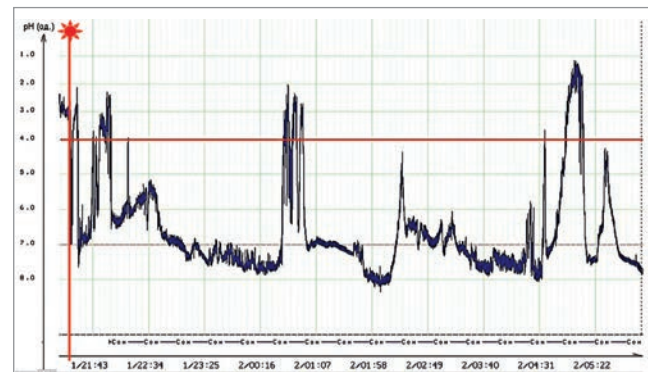


Рис. 7. Фрагмент гастро-рН-грами (22:00-06:00, нижня третина тіла шлунка) з пероральним прийомом суспензії Омез Інста (омепразол 20 мг + гідрокарбонат натрію 1680 мг) двічі на день (за годину до сніданку та на ніч, о 21:30)

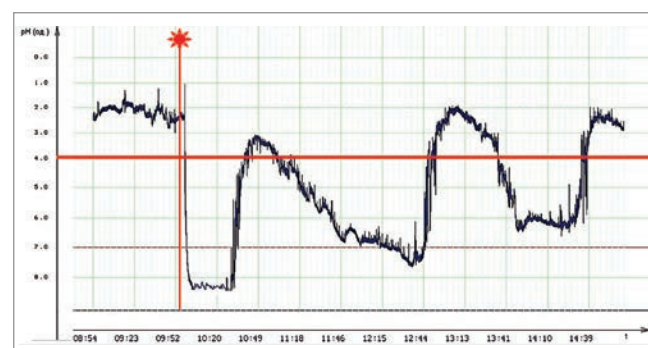


Рис. 8. Фрагмент гастро-рН-грами (нижня третина тіла шлунка) з першим пероральним прийомом суспензії Омез Інста (омепразол 20 мг + гідрокарбонат натрію 1680 мг) о 09:58



Рис. 9. Фрагмент гастро-рН-грами (22:00-06:00, нижня третина тіла шлунка) з пероральним прийомом суспензії Омез Інста (омепразол 20 мг + гідрокарбонат натрію 1680 мг) раз на день (за годину до сніданку)

- Цей комбінований ІПП омепразол 20 мг + гідрокарбонат натрію 1680 мг (саше: оральна суспензія) є новацією гастроентерологічної практики (кислотнонейтралізуюче — антацидне та кислотоінгібувальне лікування), що забезпечує швидке порівняно з ІПП із затримкою вивільнення полегшення: усунення печії та регургітації як небезпечного фактора кислотно-пептичної агресії, особливо при ГЕРХ та інших кислотозалежних захворюваннях (усунення печії та курс лікування), а також при потребі усунення NAV, неможливості ковтання таблеток і капсул, наявності критичного стану (при гастроєзофагеальних кровотечах).

- Рекомендована схема застосування Омезу Інста при станах з печією, спричиненою підвищеною кислотністю шлункового соку, є такою:

- ♦ при неерозивній ГЕРХ — по 1 саше раз на день за годину до сніданку мінімум 4 тиж;
- ♦ при ерозивній ГЕРХ — 1 саше 2 р/день за годину до сніданку та на ніч протягом 8 тиж;
- ♦ для швидкого усунення печії — разовий прийом саше Омезу Інста;
- ♦ для профілактики загострення рефлюкс-езофагіту (ГЕРХ) — по 1 саше раз на день; тривалість підтримувальної терапії визначається лікарем індивідуально.

ОМЕЗ

Інста

**Лікує печію
швидко полегшує
симптоми^{*,**}**

24

**один раз
на добу**

**швидкий
ефект***

**сприяє попередженню
«синдрому рикошету»¹**



*10-30 хв (при прийомі натще за 1 годину до прийому їжі). **спричинену підвищеною кислотністю шлункового соку (гіперацидністю). 1. Эффективность и безопасность ингибитора протонной помпы немедленного высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: результаты исследования ИНСТА-ПЕРСПЕКТИВА, В. И. Симаненков, et al., ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ, АВГУСТ 2014, № 8, www.lvrach.ru.

ОМЕЗ ІНСТА. Витяг з інструкції для медичного застосування. Склад: діюча речовина: омепразол; 1 саше містить омепразолу 20 мг; допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат, ксиліт, цукроза, цукралоза, ксантанова камедь, ароматизатор м'ятний. **Лікарська форма.** Порошок для оральної суспензії. **Основні фізико-хімічні властивості:** білий або майже білий порошок з характерним м'ятним запахом, вільний від видимих сторонніх часток. **Показання.** Лікування печії, спричиненої підвищеною кислотністю шлункового соку (гіперацидністю). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до омепразолу, заміщених бензimidazolів або до будь-якої з допоміжних речовин. Одночасне застосування з атазанавіром; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози та галактози; метаболічний алкалоз. Омепразол, як і інші інгібітори протонної помпи, не слід застосовувати одночасно з нелфінавіром. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо за 1 годину до прийому їжі. Вміст саше розчинити у 30 мл води (2 столових ложки). Препарат не слід змішувати з іншими рідинами або з їжею. Суспензію розмішувати та випивати одразу після приготування. У порожню склянку із залишками суспензії долити воду і випити залишки препарату. Рекомендована доза для дорослих та дітей віком від 12 років – 1 саше 1 раз на добу. При резистентності до лікування і частій печії слід проконсультуватися з лікарем. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що можуть виникати при застосуванні омепразолу, систематизовані за класами органів. Жодне з явищ не було визнано дозозалежним. З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм, регургітація кислим вмістом шлунка; рідко – сухість у роті, стоматит, кандидоз шлунково-кишкового тракту, відсутність апетиту, мікроскопічний коліт, панкреатит (інколи з летальним наслідком), зміна забарвлення калу, атрофія слизової оболонки язика. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд (Виробнича дільниця - VI). с. Кхол, Налагар роад, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш, Індія.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабораторіс», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування.