

В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, Л.В. Дударь, д.м.н., профессор, В.В. Чернявский, к.м.н., кафедра внутренней медицины №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Опыт применения препарата Пульцет для лечения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) по-прежнему остаются актуальной проблемой, требующей своевременной диагностики и адекватного лечения. Среди них лидируют по распространенности язва двенадцатиперстной кишки и желудка, а также гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая является классическим примером КЗЗ. Эта проблема во всем мире чрезвычайно актуальна в связи с широкой распространенностью, нарушением качества жизни пациентов, обусловленным изжогой, а также возможными осложнениями, в частности развитием кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода (пищевод Барретта) и его аденокарциномы [8, 14]. По данным систематического обзора популяционных исследований, распространенность изжоги и/или регургитации варьирует от 10% до 48%. К примеру, 61 млн человек в США испытывают изжогу раз в месяц, а более 2 раз в неделю это ощущение беспокоит 18 млн американцев [11, 15]. Последние исследования по изучению связи рака пищевода и ГЭРБ показали, что появление изжоги и/или регургитации у пациентов чаще одного раза в неделю ассоциировано почти с 8-кратным увеличением риска аденокарциномы пищевода. А персистенция симптоматики на протяжении свыше 20 лет повышает риск возникновения рака пищевода в 43,5 раза [14].

Основой лечения КЗЗ в целом и ГЭРБ в частности является антисекреторная терапия, несомненными лидерами которой на сегодняшний день являются препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) [5, 8, 19]. Благодаря механизму действия на молекулярном уровне (блокирование финальной фазы секреции водородных ионов независимо от вида стимуляции рецепторного аппарата париетальной клетки) ИПП являются наиболее эффективными кислотоснижающими препаратами. Кроме того, молекулярный механизм их действия обуславливает низкую частоту побочных эффектов этих препаратов [2, 7, 9]. Именно благодаря высокой эффективности и безопасности ИПП быстро завоевали популярность во всем мире, а их широкое применение в клинической практике позволило достичь огромного прогресса в лечении КЗЗ. ИПП первого поколения — омепразол — вышел на официальный фармацевтический рынок еще в 1988 г., и на сегодняшний день

им пролечено несколько десятков миллионов больных. Кроме него и лансопразол, введенного в практику несколько позже, в арсенале врача-гастроэнтеролога имеются ИПП новых поколений — пантопразол и рабепразол, а в последние 5 лет для лечения КЗЗ стали использовать эзомепразол.

По конечному клиническому эффекту при КЗЗ в сопоставимых дозах все ИПП примерно одинаковы [16]. Их эффективность доказана в многочисленных строго контролируемых многоцентровых исследованиях на десятках тысяч больных. Однако по скорости наступления эффекта, длительности действия, антихеликобактерному эффекту и активности взаимодействия с системой цитохрома P450 между ИПП есть различия [4, 12, 13, 18]. Они обусловлены разницей в химической структуре ИПП, что отражается прежде всего на метаболизме и фармакокинетике: обладают различным диапазоном pH, в котором происходит их активация,

разной скоростью наступления и длительностью эффекта, профилем межлекарственных взаимодействий и собственным антихеликобактерным эффектом.

**Преимущества ИПП новых поколений:**

- ИПП второго поколения не взаимодействуют или слабо взаимодействуют с системой цитохрома P450;
- ИПП второго поколения оказывают более выраженный и быстрый антисекреторный эффект, более стойко и длительно удерживают pH >4;
- ИПП второго поколения лучше переносятся пациентами, быстрее купируют основные клинические симптомы ГЭРБ и приводят к заживлению пептических эрозий и язв.

Эталонным и наиболее изученным ИПП является омепразол — первый препарат, селективно концентрирующийся и активизирующийся в секреторных канальцах париетальных клеток и блокирующий H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазу путем окисления сульфгидрильных групп некоторых аминокислот ее альфа-субъединицы. Этот эффект подавляет как базальную, так и стимулированную (любым веществом) секрецию, поскольку омепразол, как и другие ИПП, воздействует не на рецепторный аппарат париетальной клетки, а на внутриклеточный фермент. Однократная доза омепразола в 20 мг ингибирует желудочную секрецию, незначительно уменьшая объем желудочного сока, секрецию пепсина и внутреннего фактора, существенно не влияя на моторную функцию желудка [3, 6, 7, 17].

Поскольку омепразол и другие ИПП метаболизируются в печени, они в той или иной мере действуют на микросомальные ферменты гепатоцитов, изменяя монооксидазную активность системы цитохрома P450. Это может привести к неблагоприятным эффектам при одновременном приеме ИПП с другими препаратами, метаболизирующимися этой же системой. Так, омепразол ингибирует метаболизм диазепам, фенитоина и R-варфарина в печени, способен потенцировать гепатотоксические эффекты фенацетина и ацетаминофена. При хронических заболеваниях печени биодоступность омепразола повышается примерно в 2 раза, поэтому у таких больных из-за увеличения времени его выведения дозы должны быть снижены [3, 6].

Пантопразол стали применять в клинике с 1994 г. В нейтральной или слабокислой среде он более стабилен, чем другие ИПП, а под воздействием сильнокислой среды быстро активируется. Такая pH-зависимая активация обеспечивает более высокую селективность против париетальной H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, чем у омепразола и лансопразола. Пероральный прием пантопразола (от 20 мг/сут до 60 мг/сут на протяжении 5-7 сут) обеспечивает стойкую



В.Г. Передерий

дозозависимую ингибицию базальной, ночной и 24-часовой секреции у здоровых людей с незначительной дополнительной ингибицией при повышении дозы до 80-120 мг. Повышение интрагастрального pH >3 у здоровых длится 8 ч и 14 ч после приема 40 мг и 60 мг пантопразола соответственно. У пациентов с дуоденальной язвой после приема 40 мг пантопразола интрагастральный pH остается выше 3 в течение 19 ч, что является достаточным для достижения клинического эффекта. Пероральный прием 40 мг пантопразола более эффективно ингибирует ночную секрецию, чем 40 мг омепразола [1, 9, 13].

В сравнении с омепразолом заживление желудочных язв после 4 нед приема пантопразола достоверно выше (88% против 77%). По скорости купирования основных симптомов при кислотозависимых заболеваниях пантопразол эффективнее омепразола [13, 18]. Клиническая эффективность пантопразола при лечении дуоденальных язв и рефлюкс-эзофагитов примерно такая же, как и у других ИПП [16].

Пантопразол имеет более низкую аффинность к печеночной цитохром P450-ферментной системе, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с другими препаратами [10]. Это значительно расширяет область его применения, так как врач может назначать, а пациент — принимать его с любыми медикаментами, будучи уверенными в том, что их действие не изменится в сторону усиления или ослабления.

Не так давно на фармацевтическом рынке Украины появился препарат с доказанной биоэквивалентностью Пульцет компании «Нобель», действующим веществом которого является пантопразол. Нами проведено сравнительное исследование клинической эффективности лечения пациентов с ГЭРБ препаратом Пульцет и омепразолом. Сравнивали быстроту купирования симптоматики и скорость заживления эрозий при эндоскопически позитивной ГЭРБ.

## Материалы и методы исследования

Пролечены 62 пациента (38 мужчин и 24 женщины) с эндоскопически позитивной ГЭРБ. Критериями включения в исследование были:

- рефлюкс-эзофагит легкой степени, выявляемый при эндоскопии;
- согласие пациента.

Критерии исключения:

- непереносимость ингибиторов протонной помпы;
- прием ИПП на момент обращения к врачу;
- беременность;

ИНГИБИТОР ПРОТОННОГО НАСОСА

# ПУЛЬЦЕТ

Пантопразол 40 мг, №14, №28 **имеет интеллект**

*Диагноз: ГЭРБ*

**РЕЦЕПТ**

(дорослий, дитячий – потрібне підкреслити)

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

\_\_\_\_\_ (дата виписки рецепта)

Номер рецепта № \_\_\_\_\_ Безоплатно \_\_\_\_\_ Оплата 50% \_\_\_\_\_

За повну вартість \_\_\_\_\_

Прізвище, ім'я та по батькові \_\_\_\_\_

і вік хворого \_\_\_\_\_

Адреса хворого або номер медичної карти амбулаторного хворого \_\_\_\_\_

Рр: *Пульцет № 28*

*1 таблетка в сутки*

Підпис та особиста печатка лікаря (роз'яснює) рецепту дійсний протягом 10 днів

М.П. печатка лікаря профілактично

**Пульцет**

Пантопразол 40 мг

14 таблеток

**Пульцет**

Пантопразол 40 мг

28 таблеток

За додаткової інформації звертайтеся в Представництво «Нобель Ілч» Україна, 04074, г. Киев, ул. Автозаводська, 2, 2 корпус, 8 этаж  
Тел.: +38 (044) 586-20-64, факс: +38 (044) 586-20-65  
www.nobel.com.ua www.nobel.com.tr

• тяжелые сопутствующие заболевания (сердечная недостаточность, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность;

• отказ пациента.

Видеоэзофагогастроуденоскопию проводили с помощью систем EVIS-160, EVIS-140 (Olympus, Япония). В первую группу вошел 31 пациент с рефлюкс-эзофагитом (19 мужчин и 12 женщин). Степень А по Лос-Анджелесской классификации была у 20 человек, В – у 11. Вторую группу составил 31 (19 мужчин и 12 женщин) пациент, из которых эзофагит степени А отмечали у 23, степени В – у 8. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, а также исходному уровню желудочной секреции, установленному при базальной топографической экспресс-рН-метрии (с помощью системы регистрации внутриполостного рН «Оримет», Украина). Инфицированность *H. pylori* устанавливали с помощью <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста (инфракрасный спектрофотометр IRIS, Wagner, Германия). В первой группе *H. pylori*-позитивными оказались 17 человек, во второй – 14. Достоверных отличий по частоте инфицированности *H. pylori* между группами не было. Основная жалоба пациентов – ежедневная изжога, провоцирующаяся приемом пищи и/или наклонами туловища, или физическими нагрузками. Лечение проводили в соответствии с рекомендациями Генвальского консенсуса по диагностике и лечению ГЭРБ 1999 г. [8]. Пациенты первой группы (n=31) принимали препарат Пульцет в дозе 40 мг/сут в течение 30 сут, во второй группе также в течение 30 сут назначали омепразол в дозе 20 мг/сут. Для определения антисекреторного эффекта Пульцета у 15 больных первой группы на 1-е и 7-е сутки проведен 24-часовой интрагастральный рН-мониторинг. Контрольная гастроскопия выполнена пациентам обеих групп через месяц лечения. Статистическая обработка проводилась с помощью общепринятых правил вариационной статистики с использованием компьютерной программы «Статистика».

### Результаты и их обсуждение

По данным многочасового рН-мониторинга, начало кислотоингибирующего действия пантопразола отмечено в среднем через 5,2 ч после приема первой дозы. Продолжительность действия первой таблетки составляла в среднем 8,9 ч (рис. 1).

На 7-е сутки лечения интрагастральный показатель рН превышал 4,0 в среднем в течение 17,8 ч (рис. 2), что является достаточным кислотоингибирующим эффектом для заживления эрозий пищевода [5].

Исчезла изжога у пациентов первой группы (принимали Пульцет) в среднем за 4,7±1,8 сут, второй (омепразол) – за 5,0±1,9 сут. Отличия по скорости купирования симптомов недостоверны

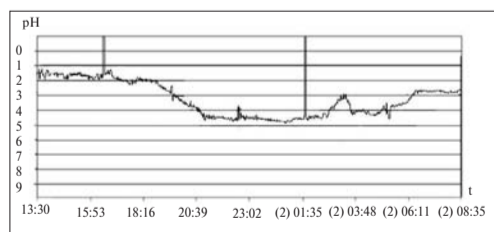


Рис. 1. Типичная рН-грамма пациента, принимавшего Пульцет, в 1-е сутки лечения

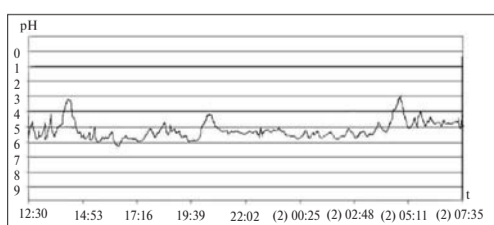


Рис. 2. Типичная рН-грамма пациента, принимавшего Пульцет, на 7-е сутки лечения

( $p > 0,05$ ). Ночная изжога в начале лечения наблюдалась у 3 пациентов первой группы (9,7% ± 5,3%) и у 7 из второй (22,5% ± 7,5%). Исчез рефлюкс-эзофагит, по данным контрольной гастроскопии, у 27 пациентов первой группы (87,1% ± 6,0%), у 4 наблюдалась регрессия эзофагита от степени В к А. Во второй группе заживление слизистой оболочки отмечено у 20 пациентов (64,5% ± 8,4%), у 7 – регрессия от степени В к А, у 4 состояние не улучшилось. Отличия в частоте заживления эзофагита между группами достоверны ( $p < 0,05$ ). Клинически значимые побочные эффекты не зарегистрированы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преимуществах препарата Пульцет в отношении скорости наступления и полноты клинического эффекта и сходны с данными, полученными ранее. Кроме того, относительно невысокая стоимость этого препарата делает его доступным для пациентов в Украине.

### Выводы

Пантопразол (Пульцет) – эффективный антисекреторный препарат, который обладает достаточным для лечения ГЭРБ кислотоингибирующим эффектом в стандартной дозе.

Пульцет обеспечивает быстрое купирование изжоги у больных с ГЭРБ.

«Ночные прорывы» кислотности при лечении Пульцетом наблюдаются реже, чем при терапии омепразолом.

Клиническая эффективность 30-суточного курса терапии эрозивной ГЭРБ Пульцетом превышает таковую при лечении омепразолом.

### Литература

1. Никонов Е.Л., Алексеенко С.А., Колтунов С.С., Петренко В.Ф. Сравнительная характеристика антисекреторного эффекта ингибиторов протонной помпы по данным суточного мониторирования интрагастрального рН у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 5. – С. 302.
2. Симон В.А. Цитохром P450 и взаимодействие лекарственных веществ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 6. – С. 25-30.
3. Andersson T. Omeprazole drug interaction studies // Clin. Pharmacokinet. – 1991. – 21. – P. 195-212.
4. Axon A. The role of acid inhibition in the treatment of *H. pylori* infection // Scand. J. Gastroenterol. – 1994. – 29, suppl. 201. – P. 16-23.
5. Bell N., Burget D., Howden C. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease // Digestion. – 1992. – 51, suppl. 1. – P. 59-67.
6. Chiba K., Kobayashi K., Manabe K. et al. Oxidative metabolism of omeprazole in human liver microsomes // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1993. – 266. – P. 52-59.
7. Chiverton S., Howden C., Burget D. et al. Omeprazole (20 mg) daily given in the morning or evening: a comparison of effects on gastric acidity, and plasma gastrin omeprazole concentration // Aliment. Pharmac. Therap. – 1992. – 6. – P. 679-684.
8. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – Genval Workshop Report. – 1999. – 44, suppl. 2. – P. 1-16.
9. Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // Drugs. – 1996. – 51, 3. – P. 460-482.
10. Hartman M., Bliesath H., Zech K. et al. Lack of induction of CYP1A2 activity in man by pantoprazole // Gut. – 1995. – 37, suppl. 2. – P. 363.
11. Heading R.C. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review // Scand. J. Gastroenterol. – 1999. – 231, suppl. – P. 3-8.
12. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y. et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans // Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet. – 1998. – 23. – P. 19-26.
13. Koop H., Kuli S., Flug M. et al. Comparison of 24-h intragastric pH and 24-h gastrin profiles during therapy with the proton pump inhibitors pantoprazole and omeprazole // Gut. – 1994. – 35, suppl. 4. – P. 79.
14. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. – 1999. – 340. – P. 825-831.
15. Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // Gastroenterology. – 1997. – 112. – P. 1448-1456.
16. McDonagh M.S., Carson S. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors Final Report July. – 2006. – P. 1-96.
17. McTavish D., Buckley M., Heel R. Omeprazole. An update review of its pharmacology and therapeutic use acid-related disorders // Drugs. – 2004. – 42. – P. 138-170.
18. Sachs G., Shin J. Differential reversal of inhibition of gastric H,K-ATPase following pantoprazole or omeprazole administration // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – 96. – P. S71. Abstr. 223.
19. Wang C., Wang T., Lai K. et al. Double-blind comparison of omeprazole 20 mg and ranitidine 300 mg in duodenal ulcer // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1992. – 7. – P. 572-576.

«Сучасна гастроентерологія», № 1 (39), 2008 г.

## Анкета читателя

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медична газета «Здоров'я України»,  
03151, г. Киев, ул. Народного Ополчення, 1.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район .....

область .....

улица .....

дом .....

корпус .....

квартира .....

Телефон: дом .....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

## Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология»? .....

На какую тему? .....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? .....