

І.Г. Палій, д.м.н., професор, С.В. Зайка, д.м.н., С.П. Колісник, к.м.н., В.В. Вавринчук, к.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; І.О. Салабай, Обласний кардіологічний диспансер, м. Хмельницький

Інноваційна форма пантопразолу в амбулаторному лікуванні хворих на НПЗП-гастропатію

У сучасних умовах важко уявити кардіологічну, ревматологічну, хірургічну практику без нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). За даними С.М. Ткача, Н.В. Марченко, А.Ф. Логінова [5, 10], щоденно у світі НПЗП використовують близько 30 млн хворих. У той же час доводиться констатувати той факт, що всі НПЗП незалежно від ступеня селективності мають ульцерогенну дію. Саме тому ерозивно-виразкові пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, що виникають під час прийому НПЗП (так звані НПЗП-гастропатії), є поширеними серед населення. Для цієї патології характерна стерта клінічна картина, часто вони маніфестують шлунково-кишковими кровотечами [2, 5, 10].

Про актуальність вивчення проблеми НПЗП-гастропатії свідчать результати аналізу причин кровотеч у хворих, які були госпіталізовані в обласний центр шлунково-кишкових кровотеч м. Хмельницького (рис. 1). Якщо 2008 р. частка хворих, у яких кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) були пов'язані з прийомом НПЗП, становила 15,4%, 2009 р. – 23,3%, то 2010 року – вже 29,9%; максимальна кількість кровотеч, пов'язаних із прийомом НПЗП, зареєстрована 2011 р. – 33,3%.

Єдиним фактором ризику, за виключення якого зменшується ймовірність виникнення ерозивно-виразкових пошкоджень та ускладнень з боку слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на НПЗП-гастропатію, є інфекція *Helicobacter pylori*. Виходячи з цього, в Маастрихтському консенсусі III чітко прописані рекомендації щодо діагностики та лікування *Hp*-інфекції у хворих, у яких планується тривалий прийом як неселективних (ацетилсаліцилова кислота, диклофенак та ін.), так і селективних (коксиби, німесулід) НПЗП [8, 13].

Слід зазначити, що в усіх схемах ерадикації *Hp*, рекомендованих Маастрихтськими консенсусами (I, II, III), як кислотоблокуючі препарати домінують блокатори H^+/K^+ -АТФази. Це пояснюється тим, що зазначені препарати, крім кислотосупресивної дії, з одного боку, мають певний інгібувальний вплив на *Hp*, а з іншого – створюють умови для більш потужної дії антибіотиків [4, 7, 12].

Кислотосупресивна терапія, що проводиться в пацієнтів із НПЗП-гастропатіями, повинна задовольняти низку вимог:

- для рубцювання ерозивно-виразкових пошкоджень необхідно підтримувати внутрішньошлунковий рН >3,0 протягом 18 год/добу [19];
- для проведення антихелікобактерної фармакотерапії необхідно підтримувати внутрішньошлунковий рН >5,0 ≥ 16 год/добу для забезпечення бактеріцидної дії антибактеріальних препаратів у шлунку [21];
- слід забезпечити відсутність нічного кислотного прориву (внутрішньошлунковий рН не повинен бути <4,0 упродовж більш ніж 1 год протягом нічного періоду) [26].

Крім основних вимог, слід звернути увагу лікарів-практиків на деякі нюанси кислотосупресивної терапії, що можуть відігравати певну роль у забезпеченні ефективності лікування. Так, загальновідомим є той факт, що з огляду на особливості хімічної будови всі представники групи блокаторів H^+/K^+ -АТФази є кислотолабільними препаратами, які в разі безпосереднього контакту

з кислим шлунковим соком втрачають активність. Усмоктування блокаторів H^+/K^+ -АТФази відбувається тільки в тонкому кишечнику [4, 12, 18].

Саме тому в переважній більшості випадків блокатори H^+/K^+ -АТФази випускаються в кислотостійкій оболонці, яка захищає їх від взаємодії із хлористоводневою кислотою. Виходячи із цих міркувань, щоб запобігти втраті фармакологічної ефективності, хворим не рекомендують розжовувати або подрібнювати ці лікарські засоби [4, 18].

Оригінальну форму випуску пантопразолу під торговою назвою Нольпаза запропонувала фармацевтична компанія KRKA. Це вкриті ентросолубільною оболонкою таблетки, що містять мінімікросфери. Після проходження пілоричного відділу шлунка оболонка розчиняється, що приводить до вивільнення мінімікросфер. Така форма випуску дозволяє забезпечити сталу терапевтичну концентрацію пантопразолу вже на початку фармакотерапії [3, 6].

Іншою проблемою фармакокінетики блокаторів H^+/K^+ -АТФази є ефект першого проходження через печінку, коли більша частина препарату інактивується. Зокрема, це стосується омепразолу та лансопразолу, які доволі швидко метаболізуються ізоферментом CYP2C19 [24, 25]. За цих умов кислотосупресивна дія блокаторів H^+/K^+ -АТФази буде залежати від активності ізоферменту CYP2C19.

Поліморфізм гена CYP2C19 визначає три фенотипові підгрупи в популяції: швидкі метаболізатори, проміжні метаболізатори та повільні метаболізатори [21]. Встановлено, що 2/3 представників європейської раси є швидкими метаболізаторами, тому в таких пацієнтів як ефективність кислотосупресивної терапії (у випадку використання омепразолу та лансопразолу), так і частота успішних ерадикацій *Hp* будуть знижуватися приблизно на 20% [27].

Пантопразолу притаманний дещо інший шлях метаболізму. Останній відбувається також шляхом кон'югації (сульфатування), за рахунок чого забезпечується менший порівняно з рештою блокаторів H^+/K^+ -АТФази вплив на метаболізм інших лікарських засобів [2, 11, 17]. Тому в ситуаціях, коли хворі приймають декілька препаратів різних фармакологічних груп, наприклад за наявності супутніх захворювань інших органів та систем, в разі необхідності паралельного проведення кислотосупресивної терапії доцільно використовувати саме пантопразол [1, 9].

Зазначена вимога особливо актуальна під час лікування хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ), адже, за даними академіка В.Н. Коваленка, в Україні близько 25 млн хворих на ССЗ; при цьому на артеріальну гіпертензію хворіють 12 млн осіб, на ішемічну хворобу серця – 9 млн. Крім того, щороку в нашій країні реєструється 50 тис. випадків гострого інфаркту міокарда та понад 110 тис. інсультів [14].

Таким чином, доволі велика кількість пацієнтів із ССЗ потребує постійної антиагрегантної фармакотерапії на основі ацетилсаліцилової кислоти, клопидогрелю та ін. Водночас ацетилсаліцилова кислота навіть за використання в малих дозах (75–150 мг) удвічі збільшує ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч [22].

Доведено, що профілактичну роль щодо виникнення кровотеч відіграють блокатори H^+/K^+ -АТФази, однак більшість представників цього класу знижують антиагрегантну активність як клопидогрелю, так і ацетилсаліцилової кислоти, що, у свою чергу, погіршує прогноз перебігу ССЗ, збільшуючи ризик виникнення інфаркту міокарда та інсульту [20]. У низці досліджень було доведено, що пантопразол за рахунок менш вираженої взаємодії із цитохромом P450 не впливає на антиагрегантні властивості клопидогрелю та ацетилсаліцилової кислоти [10, 16].

Підсумовуючи викладене, слід відзначити такі моменти:

- хворі на НПЗП-гастропатію, асоційовану з *Hp*, потребують обов'язкового проведення антихелікобактеріальної та кислотосупресивної терапії;
- як кислотоблокуючий засіб у цьому випадку доцільно використовувати блокатор H^+/K^+ -АТФази пантопразол, що мінімально взаємодіє із системою цитохрому P450;
- серед представлених препаратів пантопразолу заслуговує на вивчення засіб з інноваційною формою випуску Нольпаза.

Метою роботи було вивчити клінічну ефективність та кислотоблокуючу дію пантопразолу (Нольпази) в лікуванні хворих на НПЗП-гастропатію.

Матеріали та методи

У клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова нами обстежено 25 хворих (13 жінок і 12 чоловіків) з ерозивно-виразковими ураженнями слизової оболонки антрального відділу шлунка та дванадцятипалої кишки. У всіх обстежених в анамнезі хвороби були дані про терапію НПЗП: 18 (72%) пацієнтів приймали ацетилсаліцилову кислоту як антиагрегант; 7 (28%) хворих отримували НПЗП у зв'язку з лікуванням патології хребта і суглобів.

Середній вік обстежених становив $45,8 \pm 2,3$ року, зріст – $168,5 \pm 2,5$ см, вага – $68,7 \pm 2,3$ кг. Усім пацієнтам була виконана верхня ендоскопія.

Наявність *Hp* визначалася за допомогою ^{13}C -уреазного дихального тесту на інфрачервоному аналізаторі IRIS у клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії або швидкого уреазного тесту в Центрі первинної медико-санітарної допомоги № 2 м. Вінниці.

З метою ерадикації *Hp* пацієнти отримували 7-денний курс антихелікобактерної терапії: Нольпаза 0,04 г 2 р/добу за 30 хв до їди; кларитроміцин 0,5 г 2 р/добу; амоксицилін 1,0 г 2 р/добу. У подальшому хворі продовжували прийом Нольпази в дозі 0,04 г 2 р/добу протягом 14 днів.

Для оцінки ефективності призначеного лікування ми дослідили динаміку клінічних симптомів захворювання та вивчили показники внутрішньошлункового рН

Продовження на стор. 10.

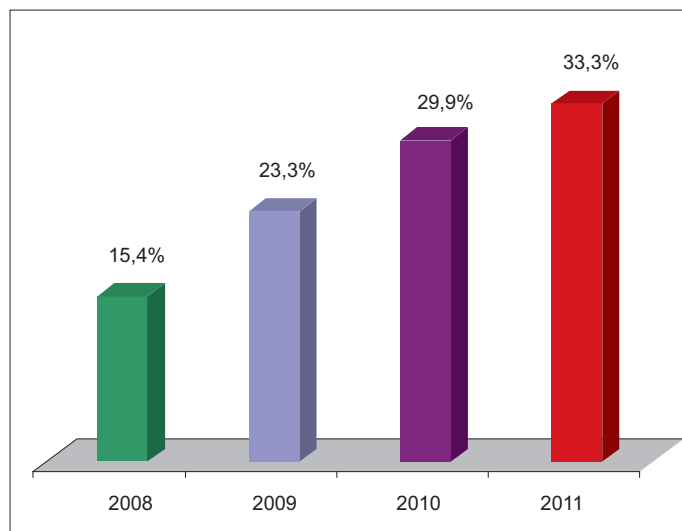


Рис. 1. Динаміка шлунково-кишкових кровотеч, пов'язаних із прийомом НПЗП, в м. Хмельницькому (власні дані)

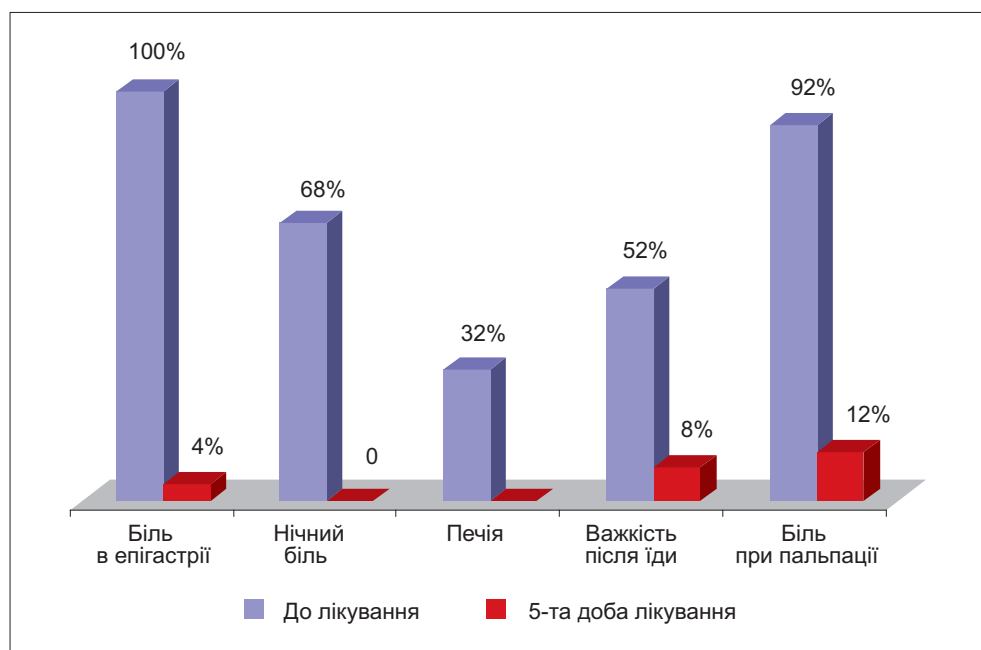


Рис. 2. Динаміка симптомів захворювання у хворих на НПЗП-гастропатію на 5-ту добу лікування Нольпазою

І.Г. Палій, д.м.н., професор, С.В. Заїка, д.м.н., С.П. Колісник, к.м.н., В.В. Вавринчук, к.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; І.О. Салабай, Обласний кардіологічний диспансер, м. Хмельницький

Інноваційна форма пантопрозолу в амбулаторному лікуванні хворих на НПЗП-гастропатію

Продовження. Початок на стор. 9.

на 5-ту добу від початку лікування, а також провели контроль ерадикації через 4 тиж після відміни Нольпази. Добовий рН-моніторинг шлунка виконувався з використанням оригінальної вітчизняної комп'ютерної системи аналізу внутрішньопорожнинного рН, створеної медико-інженерним колективом під керівництвом професора В.М. Чернوبرова [15].

Результати добового рН-моніторингу шлунка оцінювалися за такими критеріями: тривалість часу з внутрішньопорожнинним рН >3,5; тривалість часу з внутрішньопорожнинним рН >5,0; тривалість часу з внутрішньопорожнинним рН <4,0 протягом нічного періоду.

Оцінку кислотосупресивної ефективності Нольпази проводили за добу, денний (07:00-22:00) і нічний (22:00-07:00) періоди.

Ерадикацію Нр контролювали неінвазивним ¹³С-уреазним дихальним тестом.

Результати й обговорення

У ході оцінки симптомів захворювання нами встановлено, що на 5-ту добу лікування порівняно з початком терапії спостерігалось достовірне зменшення (р<0,01) симптомів захворювання (рис. 2). Зокрема, якщо до початку лікування біль в епігастрії спостерігався у 25 (100%) обстежених, нічний біль був характерним для 17 (68%) хворих, печія діагностувалась у 8 (32%) осіб, на важкість після їди скаржились 13 (52%) пацієнтів, то на 5-ту добу терапії біль в епігастрії мав місце лише в 1 (4%) хворого, важкість після їди продовжували відзначати 2 (8%) пацієнти. Такі симптоми, як нічний біль і печія, під час контрольного огляду були відсутні.

Слід зазначити, що до початку лікування біль при пальпації в пілородуоденальній зоні визначався у 23 (92%) обстежених; на 5-ту добу терапії цей симптом зберігався тільки в 3 (12%) хворих (р<0,01).

Під час оцінки результатів добового рН-моніторингу шлунка нами встановлено (рис. 3), що тривалість кислотоблокуючої дії (внутрішньопорожнинний рН >3,5) для Нольпази становила 23,2±0,94 год/добу. Нольпаза виявилась ефективною як у денний (07:00-22:00), так і в нічний (22:00-07:00) період.

Так, протягом денного періоду тривалість внутрішньопорожнинного рН >3,5 становила 14,6±0,78 год, нічного – 7,8±0,25 год. Таким чином, Нольпаза відповідає критеріям ефективності епітелізації ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Провівши оцінку ефективності підтримки Нольпазою внутрішньопорожнинного рН >5, ми встановили, що на 5-ту добу прийому цього препарату тривалість часу з внутрішньопорожнинним рН >5 становила 21,4±0,56 год. За цим критерієм препарат виявився однаково ефективним як у денний (14,3±0,56 год), так і в нічний (7,26±0,45 год) період. Таким чином, згідно з даними добового рН-моніторингу шлунка Нольпаза відповідає критеріям кислотосупресивної терапії на тлі лікувальних заходів ерадикації Нр.

Під час аналізу результатів добового рН-моніторингу шлунка нами не було встановлено наявності феномену нічного кислотного прориву на тлі лікування

Нольпазою. Так, тривалість часу з внутрішньопорожнинним рН <4,0 упродовж доби становила 0,8±0,37 год (у денний період – 0,62±0,22 год, у нічний – 0,2±0,08 год).

Мінімальний показник рН під час проведення терапії становив за добу 3,8±0,12, за денний період – 4,0±0,11, за нічний – 3,6±0,14. Максимальний показник рН за добу становив 8,12±0,08 (за денний період – 8,2±0,04, за нічний – 8,0±0,06). Отримані показники внутрішньопорожнинного рН також засвідчують високу ефективність Нольпази щодо блокування секреції хлористоводневої кислоти парієтальними клітинами шлунка.

Через 4 тиж після відміни Нольпази хворим було проведено дихальний уреазний тест із ¹³С-міченою сечовиною. Ерадикація Нр вдалося досягнути у 24 (96%) хворих на НПЗП-гастропатію, лише в одному випадку тест виявився позитивним.

Таким чином, після оцінки динаміки симптомів, результатів добового рН-моніторингу шлунка та рівня ерадикації Нр у хворих на НПЗП-гастропатію нами встановлено, що використання Нольпази в дозі 0,04 г 2 р/добу відповідає всім критеріям проведення ефективної кислотосупресивної терапії у цієї категорії пацієнтів. При цьому можливе використання Нольпази як з метою досягнення епітелізації ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, так і для проведення успішної ерадикації Нр у комплексі з антибактеріальними препаратами.

Відсутність нічного кислотного прориву під час фармакотерапії Нольпазою робить перспективним використання цього препарату для лікування ерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та патологічного нічного гастроєзофагеального рефлюксу в пацієнтів з атипичними проявами захворювання.

Висновки

1. Вивчення проблем НПЗП-гастропатії є актуальним для сучасної вітчизняної гастроентерології, оскільки збільшується частка хворих, у яких прийом НПЗП призводить до виникнення ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, що ускладнюються шлунково-кишковою кровотечею.

2. Призначення Нольпази (пантопрозолу) в дозі 0,04 г 2 р/добу відповідає всім критеріям ефективності проведення кислотосупресивної терапії в рамках антихелікобактерного лікування у хворих на НПЗП-гастропатію.

3. Семиденна схема антихелікобактерної фармакотерапії на основі Нольпази 0,04 г 2 р/добу, кларитроміцину 0,5 г 2 р/добу й амоксициліну 1,0 г 2 р/добу може забезпечувати ерадикацію Нр у 96% хворих на НПЗП-гастропатію.

4. Перспективою дослідження є вивчення кислотоблокуючої дії Нольпази в дозі 0,02 г/добу для профілактики НПЗП-гастропатії у Нр-негативних хворих із патологією серцево-судинної системи.

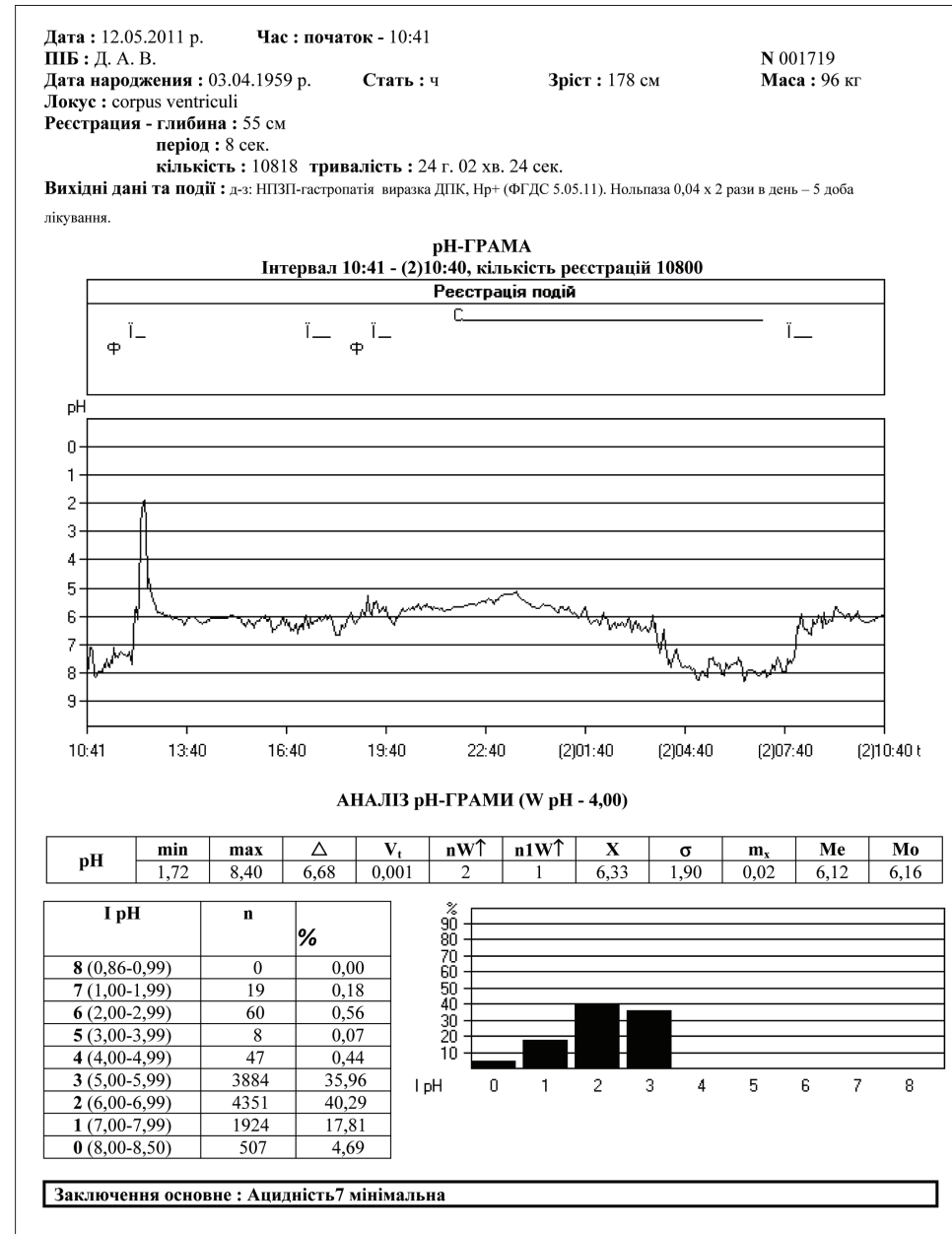


Рис. 3. Добовий рН-моніторинг шлунка хворого N. на 5-ту добу прийому Нольпази в дозі 0,04 г 2 р/добу

Література

1. Борлин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Consilium Medicum. – 2010. – № 8 (Т. 12). – С. 36-42.
2. Ингибиторы протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной патологии: критерии выбора препарата // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 12-13.
3. Карасева Г.А. Ингибитор протонной помпы пантопрозол (нольпаза) в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Медицинские новости. – 2011. – № 3. – С. 36-38.
4. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармацевтических свойств к клинической практике // Фарматека. – 2002. – № 9. – С. 3-8.
5. Логинов А.Ф., Илларионова Ю.В., Алдиярова М.А. Пантопрозол (контролок) в профилактике и лечении изъязвленной верхней отделов желудочно-кишечного тракта, обусловленных приемом ulcerогенных медикаментов // Фарматека. – 2011. – № 12. – С. 30-37.
6. Патент на винахід Фармацевтична композиція, що містить гранульований пантопрозол Пат. № 86541; Зареєстрований в Державному реєстрі патентів України на винаходи 27.04.2009.
7. Передерий В.Г. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными заболеваниями / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, С.В. Скопиченко: монография. – К.: ООО «Тиса ЛТД», 2008. – 425 с.
8. Передерий В.Г., Ткач С.М. Маастрихтский консенсус IV – 2010: основные положения и их актуальность для Украины // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 6 (62). – С. 133-136.
9. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению пептических язв при сахарном диабете // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1 (51). – С. 71-78.
10. Ткач С.М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 6 (62). – С. 56-65.
11. Ткач С.М. Сходство и различия ингибиторов протонной помпы: какой препарат считать оптимальным // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2 (12). – С. 89-92.
12. Фалесенко Г.Д. Ингибиторы протонной помпы: критерии выбора // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 4 (14). – С. 74-76.
13. Фалесенко Г.Д., Куринная Е.Г. Новые тенденции в антихеликобактериальной терапии // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 6 (62). – С. 124-129.
14. Харченко Т.А. Чому третина українців страждають на серцево-судинні захворювання // Український медичний часопис. – 2011. – № 6 (86). – С. 34.
15. Чернوبرовий В.М., Павлова О.В. Техніка та методики комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки // В кн.: Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту. Практичне керівництво за редакцією В.М. Чернوبرова. – Вінниця, 1999.
16. Щербинина М.Б. Нольпаза – перспективний інгибітор протонної помпи. – Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 6 (56). – С. 83-87.
17. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2008. – № 4. – P. 471-83.
18. Blume H. et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Safety. – 2006. – 29 (9). – P. 15-20.
19. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // Gastroenterology. – 1990. – V. 99. – P. 345-351.
20. Charlot M., Grove E.L., Hansen P.R., Olesen J.B., Ahlehoff O., Selmer C., Lindhardsen J., Madsen J.K., Kober L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study // BMJ. – 2011. – № 342. – d2690.
21. Furuta T., Sugimoto M., Shirai N., Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of Helicobacter pylori infection of gastroesophageal reflux diseases with proton pump inhibitor // Pharmacogenomics. – 2007. – Sep 8 (9). – P. 1199-1210.
22. Garcia Rodriguez L.A., Lin K.J., Hernandez-Diaz S., Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications // Circulation. – 2011. – № 123. – P. 1108-1115.
23. Ishida Y., Goto Y., Kondo T. et al. Eradication rate of Helicobacter pylori according to genotypes of CYP2C19, iL-1B, and TNP-A // Int. J. Med. Sci. – 2006. – Vol. 3. – P. 135-140.
24. Meyer U.A., Zanger U.M. Molecular mechanisms of genetic polymorphism of drug metabolism // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1997. – Vol. 37. – P. 269-296.
25. Miura M. Enantioselective Disposition of Lansoprazole and Rabeprazole in Human Plasma // Yakugaku Zasshi. – 2006. – Vol. 126. – P. 395-402.
26. Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A., Castell D.O. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton-pump inhibitors // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – № 93. – P. 763-767.
27. Treiber G., Schwab M., Klotz U. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors (ppi) Helicobacter pylori eradication therapy – a meta-analysis // Helicobacter. – 2004. – Vol. 9. – P. 571.