

Существующие и перспективные пути повышения эффективности антисекреторной терапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

На сегодня наиболее эффективным симптоматическим методом лечения кислотозависимых расстройств является уменьшение выработки или связывание кислоты по принципу «чем сильнее, тем лучше». С этой целью применяются так называемые антисекреторные (кислотоснижающие) средства, среди которых выделяют антациды, H_2 -гистаминоблокаторы (H_2 -ГБ) и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

ИПП, являющиеся наиболее сильными кислотоснижающими агентами, уже 20 лет используются в клинике внутренней медицины. В настоящее время ИПП занимают одно из первых мест среди 5 наиболее распространенных препаратов как по частоте применения, так и по общей стоимости. Их применяют приблизительно 5% населения развитых стран, а годовой объем их продаж превышает 10 млрд долларов. Омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол и декслансопризол используются в лечении нарушений, обусловленных действием хлористоводородной кислоты: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищевода Барретта, пептической язвенной болезни, функциональной и неинфекционной диспепсии, синдрома Золлингера-Эллисона и других, более редких, кислотозависимых заболеваний. Кроме того, ИПП являются обязательным компонентом эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* и применяются для профилактики и лечения гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами. Ввиду высокой доказанной эффективности и безопасности некоторые ИПП уже перешли в разряд безрецептурных препаратов.

Хотя ИПП являются высокоэффективными агентами для лечения кислотозависимой патологии, у некоторых пациентов отсутствует адекватный терапевтический ответ на применение стандартных доз указанных препаратов. (Согласно рекомендациям Объединенного центра медикаментозной статистики и методологии Всемирной организации здравоохранения, эквивалентными стандартными дозами считаются 20 мг омепразола и рабепразола, 30 мг лансопризола, 40 мг пантопризола, 20 или 40 мг эзомепразола.) Несмотря на то что антисекреторная терапия за последние 30 лет значительно усовершенствовалась, до настоящего времени она не полностью удовлетворяет клиницистов, особенно в лечении и ведении больных с изжогой и ГЭРБ, когда необходимо использование антисекреторных средств с быстрым началом действия и устойчивым антисекреторным эффектом. Так, приблизительно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после первой дозы ИПП адекватный контроль симптоматики не достигается, почти у половины пациентов отмечаются симптомы после 3 дней терапии стандартными дозами ИПП.

Несмотря на то что большинство ИПП назначаются 1 раз в сутки, значительная часть пациентов принимают эти препараты 2 раза в день. Многие пациенты, получающие терапию ИПП, часто продолжают испытывать изжогу и дополняют прописанные им ИПП другими препаратами, чаще всего антацидами.

Подсчитано, что в среднем один из 4 пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ при помощи ИПП. Несмотря на клиническую эффективность, доступные в наше время ИПП при однократном приеме не могут адекватно контролировать кислотность желудка на протяжении ночи у значительной части как здоровых лиц, так и пациентов с ГЭРБ, у которых степень уменьшения симптомов остается субоптимальной. Поэтому важной проблемой у больных ГЭРБ продолжает оставаться ночной кислотный прорыв: в дополнение к тому, что последний обуславливает развитие симптоматики, он также влияет на развитие эрозивного эзофагита.

Существует много причин, позволяющих объяснить недостаточный терапевтический ответ на стандартные дозы ИПП, несмотря на снижение кислотности, или, реже, на их недостаточный кислотоснижающий эффект. Эти причины могут быть связаны как с самим пациентом, так и с характером болезни, а также с фармакологическими факторами или комбинацией разных причин.

У пациентов с ГЭРБ основными причинами недостаточного терапевтического ответа на ИПП являются ночной кислотный прорыв (феномен снижения интрагастрального pH <4 в теле желудка по ночам длительностью более 1 ч непрерывно, несмотря на прием ИПП), персистирующий или ИПП-индуцированный патологический дуоденогастроэзофагеальный желчный либо постпрандиальный неадекватный рефлюкс, нарушения моторики пищевода или недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, персистирующий, но не выявленный кислотный рефлюкс, необъяснимый дозозависимый феномен и неправильный диагноз (чаще всего функциональная изжога). У пациентов с пищеводом Барретта или ларингофарингеальным рефлюксом неадекватный клинический ответ на стандартные дозы ИПП вообще не является редкостью. У некоторых больных неадекватный ответ на прием ИПП ассоциируется с продолжающейся терапией НПВП.

Нередко достаточный контроль симптоматики не достигается по причинам, связанным с самим пациентом, таким как плохая приверженность к назначенному режиму лечения, неправильное время приема ИПП относительно приема пищи и полиморфизм гена изофермента CYP2C19 (фенотип быстрого или сверхбыстрого метаболизатора ИПП). Иногда недостаточный эффект ИПП может быть связан с необъяснимым дозозависимым феноменом или феноменом относительной резистентности к какому-либо одному (но не ко всем) ИПП.

Механизм недостаточной эффективности ИПП у пациента с кислотозависимой патологией (при условии, что диагноз установлен правильно) и строгим выполнением врачебных рекомендаций остается неясным; возможно, в таких случаях играет роль сочетание разных причин.

Безусловно, перед тем как отнести пациента к «ИПП-неответчикам», надо в первую очередь тщательно проверить комплаенс больного, то есть строгое соблюдение им врачебных рекомендаций, а также время приема ИПП относительно приема пищи. Назначение современных ИПП с замедленным высвобождением рекомендовано за 30 мин до еды (чаще всего до завтрака), чтобы удостовериться в том, что протонные помпы в париетальных клетках будут находиться в активированном состоянии во время циркуляции препарата в плазме. Так как все ИПП имеют короткий период полувыведения, протонные помпы, находящиеся в цитозоле в состоянии покоя и заново синтезированные после того, как уровень препарата снизился, блокируются уже не будут. Как следствие этого, неспособность ИПП обеспечивать длительный антисекреторный эффект зависит от фармакокинетики препарата, скорости диссоциации протонной помпы, а также от активации и синтеза протонных помп.

Клиническая эффективность ИПП зависит от уровня и продолжительности подавления кислотопродукции, также как и от длительности лечения. Поэтому считается, что ИПП с более продолжительным периодом полувыведения, проявляющимся в увеличении кислотосупрессии, смогут повысить клиническую эффективность лечения.

Несмотря на то что ИПП имеют некоторые недостатки, обусловленные их фармакологией, существует много доказательств как неадекватного назначения, так и неадекватного использования данных препаратов. Многим больным ИПП назначаются при отсутствии убедительных показаний для уменьшения кислотопродукции. Так, общепринятое эмпирическое лечение изжоги или диспепсии основывается на назначении стандартных доз ИПП от 2 до 4 нед. Если полного разрешения симптоматики нет и пациент не удовлетворен лечебным эффектом, вместо того чтобы попытаться пересмотреть диагноз, дозу ИПП зачастую сразу удваивают. Внезапное прекращение лечения ввиду недостаточного уменьшения выраженности симптомов во многих случаях возобновляет рефлюксоподобные или диспепсические симптомы, приводя к развитию порочного круга. На практике недостаточно четких инструкций, касающихся эмпирической



С.М. Ткач

терапии. Тот факт, что ИПП часто используются нецелесообразно, был выявлен в исследовании, проведенном в США, данные которого показали: только 27% пациентов с ГЭРБ правильно принимают ИПП (например, за 60 мин до любого приема пищи) и только 9,7% больных принимают препараты оптимально (за 30 мин до первого дневного приема пищи). Более того, при опросе 1046 врачей первичного звена в США только 36% из них давали своим пациентам рекомендации о том, когда и как принимать эти препараты.

У пациентов, у которых при применении стандартных доз ИПП симптоматика сохраняется, возможно несколько терапевтических подходов дальнейшего лечения, в частности назначение ИПП в двойной дозе, переход на ИПП с другим типом метаболизма, комбинация ИПП и H_2 -ГБ, а также применение новых форм или классов ИПП.

В настоящее время наиболее часто применяется стратегия повышения дозы ИПП в 2 раза, при этом первую дозу обычно принимают за 0,5 ч до завтрака, а вторую – за 0,5 ч до обеда (в США) или за 0,5 ч до ужина (в Европе). Следует отметить, что в настоящее время уже сформулированы рекомендации по изначальному применению ИПП в высоких дозах. В частности, с наивысшей степенью доказательств (степень А, когда применение показано во всех случаях) первичное назначение двойных доз ИПП рекомендовано при лечении доброкачественных язв желудка, патологических гиперсекреторных состояний (применяются двойные или тройные дозы ИПП), как диагностический тест при ретростернальной боли, предположительно обусловленной рефлюксом (пробная эмпирическая терапия в течение 2 нед), при проведении эрадикации инфекции *H. pylori* с целью снижения частоты рецидивирования дуоденальных язв (как составная часть тройной/четвертной или других видов антихеликобактерной терапии). Следует сказать, что итоговый документ Маастрихтского консенсуса IV (2010) при проведении эрадикации инфекции *H. pylori* рекомендует применять уже даже не двойные, а четвертные дозы ИПП, поскольку это позволяет повысить эффективность эрадикации на 8%. С меньшей степенью доказательств (степень В) двойные дозы ИПП рекомендованы при лечении эндоскопически подтвержденных

тяжелых (степень C, D) эрозивных эзофагитов, для предупреждения рецидивов язвенных кровотечений после эндоскопического гемостаза (применяются четвертные дозы пероральных ИПП), пациентам с ГЭРБ, которые изначально не отвечают на стандартные дозы ИПП, больным с внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

Еще один альтернативный метод повышения эффективности кислотоснижающей терапии у пациентов, не отвечающих на какой-либо ИПП, — назначение ИПП с другим типом метаболизма, менее зависящим от генетического полиморфизма изофермента CYP2C19, ответственного примерно за 80% метаболизма некоторых ИПП, в первую очередь омепразола и лансопризола. Учитывая скорость метаболизма субстратов CYP2C19, можно выделить 4 группы пациентов в зависимости от генотипа: ультрабыстрый метаболитизатор (с резко повышенной ферментативной активностью) — пациент с комбинацией 1/*17 и *17/*17, быстрый метаболитизатор (с повышенной ферментативной активностью) — с комбинацией *1/*1, промежуточный метаболитизатор (с умеренной ферментативной активностью) — с сочетанием *1/*2 и *1/*3 и медленный метаболитизатор (со сниженной ферментативной активностью) — с комбинацией *2/*2, *2/*3 и *3/*3.

У пациентов, которых принято считать медленными и промежуточными метаболитизаторами (активность гидроксилазы CYP2C19 снижена), обычно выявляют повышенные концентрации ИПП в плазме крови и клиническая эффективность данных препаратов выше; тогда как у ультрабыстрых и быстрых метаболитизаторов концентрации препаратов в плазме крови могут отмечаться на уровне ниже оптимальных значений и, соответственно, антисекреторный эффект и клиническая эффективность терапии ИПП существенно ниже. Например, средние показатели pH кислотности желудка после приема однократной дозы 20 мг омепразола выше у медленных метаболитизаторов (4,1-4,47) по сравнению с промежуточными (3,3) и быстрыми (2,1-2,3). После 8-дневного лечения средние показатели pH кислотности желудка составляли соответственно 5,9, 4,7 и 4,1. Период времени с pH >4 у медленных метаболитизаторов (92%) был существенно выше по сравнению с таковым промежуточных (72%) и быстрых метаболитизаторов (37%). По данным исследований, проведенных в конце 90-х годов XX в., во всех изученных популяциях большинство пациентов относились к группе быстрых метаболитизаторов, соответственно, остальные — к медленным метаболитизаторам. Таким образом, стандартные рекомендованные дозы омепразола и лансопризола не могут обеспечить необходимый уровень снижения секреции кислоты у быстрых метаболитизаторов, которые представляют большинство популяции, поэтому в данной группе пациентов, возможно, необходимо повышать дозы препаратов либо применять ИПП с другим типом метаболизма, менее зависящим от генетического полиморфизма CYP2C19, например стереоизомеры ИПП.

В частности, эзопримидол, являющийся левовращающим стереоизомером омепразола, демонстрирует более высокую метаболитическую устойчивость с более высокой биодоступностью благодаря самостоятельному ингибирующему действию на CYP2C19. Поскольку после воздействия изофермента CYP2C19 меньшее количество S-изомера подвергается клиренсу, возникающее в результате этого



ЭЗОЛОНГ –

**быстрый
эффект
и длительное
действие*!**

повышение концентрации эзопримидола в плазме крови обеспечивает более эффективный контроль секреции желудочного сока, чем при приеме других ИПП в стандартных дозах, независимо от генотипа CYP2C19. Предполагается, что эзопримидол преобразует фенотип быстрого метаболитизатора в фенотип медленного метаболитизатора. Считается, что в европеоидной популяции контроль кислотности желудка при приеме эзопримидола более прогнозируемый, выраженный и стабильный.

Важной стратегией повышения эффективности ИПП является создание новых форм с пролонгированным высвобождением ИПП, так как они будут полезны для потенциального снижения секреции кислоты в ночное время ввиду контролируемого и длительного высвобождения. Эта стратегия в настоящее время принята Ассоциацией гастроэнтерологов-терапевтов, которые при сотрудничестве с некоторыми фармацевтическими компаниями разрабатывают формы омепразола с замедленным и контролируемым высвобождением (хроно-НКП-технология). Кроме того, разрабатываются новые технологии доставки оральных форм омепразола с контролируемым высвобождением, направленных специфически на ночной кислотный прорыв: препарат остается в желудке в течение 4-6 ч, а затем высвобождается и доставляется его вторая доза, благодаря чему пик содержания в крови достигается ночью (в 2:00-3:00), когда обычно возникает кислотный прорыв.

Подавляющее большинство доступных в настоящее время пероральных ИПП имеют различные кишечнорастворимые покрытия (гранулированные, покрытые желатиновой капсулой, таблетки или слоистые таблетки, содержащие в медиальном слое микрокапсулы с активным веществом, необходимые для защиты кислотоустойчивых ИПП от разрушения кислотой в желудке). Вследствие этого они имеют потенциальные недостатки в задержке абсорбции препарата и поэтому называются ИПП отсроченного высвобождения (ОВ). Несколько лет назад были впервые разработаны формы ИПП с немедленным высвобождением (НВ), которые продемонстрировали лучшие фармакокинетику и фармакодинамику по сравнению со стандартными препаратами ОВ. Утвержденная Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) форма омепразола НВ, доступная в виде саше, капсул или жевательных таблеток, состоит из чистого порошка омепразола с кишечнорстворимым покрытием (в дозе 20 или 40 мг) в сочетании с 1680 мг натрия бикарбоната (содержащего 460 мг натрия). Антисекреторный эффект омепразола НВ более быстрый и продолжительный, чем классических ИПП ОВ. Ранее повышение уровня pH в желудке вследствие кислотнейтрализующего потенциала

натрия бикарбоната активирует омепразол путем высвобождения гастринина, а также ускоряет его абсорбцию и увеличивает биодоступность, меняя фармакокинетику препарата. Все эти процессы трансформируются в независимый от приема пищи антисекреторный эффект и более быструю и выраженную кислотосупрессию.

В настоящее время на рынке Украины имеется не только омепразол НВ, но и эзопримидол НВ — Эзолонг (компания «Синмедик»). Эзолонг обладает целым рядом существенных преимуществ, которые выгодно отличают его от других ИПП, — его антисекреторный эффект не только более быстрый, чем у классических ИПП ОВ (он начинает действовать уже через несколько минут), но и более длительный. В частности, однократный утренний прием Эзолонга обеспечивает значительно более эффективный контроль 24-часовой кислотности по сравнению с лансопризолом и пантопризолом, тогда как прием перед сном — более эффективный контроль секреции кислоты в ночное время по сравнению с лансопризолом и эзопримидолом в стандартных дозах. Кроме того, как уже было сказано выше, эзопримидол, являясь стереоизомером, имеет большую, чем другие ИПП, эффективность и прогнозируемое действие. Таким образом, мы можем рассматривать Эзолонг как современную форму ИПП с улучшенными свойствами, оказывающую более быстрый, продолжительный и прогнозируемый кислотоснижающий эффект.

В настоящее время продолжается изучение клинической эффективности новых ИПП и их стереоизомеров. Например, илапризол является бензимидазоловым соединением, синтезированным в Южной Корее. Его антисекреторная активность в 2-3 раза превосходит таковую омепразола, а период полувыведения в 2-3 раза больше. Несмотря на то что препарат уже поступил на рынок в Южной Корее, в США в октябре закончены только клинические испытания II фазы.

Тенатопримидол (TU-199) был разработан компанией Mitsubishi Pharma в Японии и в данный момент находится в процессе активной разработки компанией SIDEM (Франция). В отличие от всех остальных ИПП это вещество не является бензимидазоловым производным и состоит из одного имидазопиридинового кольца, соединенного с пиридиновым кольцом сульфинометилевой цепью, то есть он представляет собой новую химическую единицу. Фармакокинетические исследования показали, что тенатопримидол имеет длительный период полувыведения (8,7±2,6 ч при повторном назначении 40 мг), а фармакодинамические исследования продемонстрировали, что повышение уровня pH в желудке при применении тенатопримидола в дозе 40 мг/сут в течение 7 дней было более значимым (p<0,05), чем наблюдаемое при том же режиме приема эзопримидола; средний pH составил 4,6±0,9 и 4,2±0,8 соответственно. Дальнейшие исследования подтвердили и расширили предыдущие данные, продемонстрировав при использовании

тенатопримидола большую продолжительность снижения кислотопродукции. Несмотря на то что эти свойства следует теоретически рассматривать как обеспечивающие более высокую терапевтическую эффективность, на данный момент доступных рандомизированных исследований по изучению тенатопримидола при кислотозависимой патологии нет.

Следующим поколением препаратов, снижающих кислотность желудка, вероятно всего, могут стать ингибиторы кислотной помпы, которые являются K⁺-конкурентными блокаторами кислоты (ККБК). Если ИПП имеют уникальный механизм действия, основанный на их химических свойствах, то ККБК — структурное средство с их целью — K⁺-связывающей областью H⁺/K⁺-АТФазы. Очевидно, что ККБК обеспечивают также более быстрое повышение уровня pH в желудке, чем ИПП (сходное с таковым, достигаемым при применении H₂-ГБ), тогда как поддержание того же уровня антисекреторного эффекта, длительность которого зависит от периода полувыведения, можно будет легко преодолеть при помощи форм пролонгированного высвобождения. Однако пока не известно, как скоро эти уникальные фармакодинамические свойства будут преобразованы в клинические преимущества. Несмотря на большое количество работ, представленных на недавних гастроэнтерологических конференциях, и 2 законченных клинических испытания при ГЭРБ, изучение лансопризола было прервано. Тем не менее существует несколько соединений сорапразана, одно из которых в настоящее время находится на стадии клинического исследования.

Перспективы совершенствования кислотоснижающей терапии связаны с антисекреторными соединениями, являющимися донаторами NO, которые также обладают защитной активностью относительно слизистой оболочки. Различные NO-высвобождающие агенты (нитроксибутил, фуросан или нитрозолиоловые группы) химически присоединяются к традиционным антисекреторным препаратам, что приводит к изменению физико-химических свойств и NO-высвобождающей способности гибридных молекул.

Таким образом, при кислотозависимых расстройствах клиническая эффективность и заживление напрямую зависят от степени и продолжительности кислотосупрессии и длительности лечения. Трудности в достижении эффективного контроля симптоматики, особенно в ночное время, даже при использовании двукратных режимов дозирования доступных на сегодня ИПП диктуют необходимость синтеза и внедрения в клиническую практику новых препаратов, способных вызывать быстрое и длительное угнетение кислотопродукции. В настоящее время проводятся исследования большого количества препаратов, обеспечивающих значительные преимущества по сравнению с применяемыми сегодня антисекреторными средствами. Безусловно, в ближайшее время ИПП по-прежнему останутся основными кислотоснижающими препаратами и будут широко применяться для контроля секреции у пациентов с ГЭРБ и другими кислотозависимыми заболеваниями. Однако постепенно на рынке будут появляться новые формы, новые вещества и более эффективные относительно снижения кислотности режимы. Несмотря на то что кислотосупрессивная терапия прошла испытание временем, финальная глава фармакологического лечения кислотозависимых состояний пока остается не написанной.

* «Внепищеводные и типичные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни», монография С.М. Ткач, И.Л. Клярская, А.П. Балабанцева.