

# Сравнение эффектов эзомепразола, рабепразола, лансопразола и пантопразола у пациентов с ГЭРБ — «быстрых метаболизаторов»

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является самым распространенным кислотозависимым заболеванием, при этом частота ее выявления продолжает расти во всем мире (Locke G.R. et al., 1997; Bor S. et al., 2005). Ключевая цель ведения ГЭРБ состоит в поддержании интрагастрального pH >4,0. Наибольшей эффективностью в лечении рефлюкс-эзофагита обладают ингибиторы протонной помпы (ИПП) (Dent J. et al., 1999; Katz P.O. et al., 2013).**

Один из наиболее широко применяющихся и чувствительных методов оценки кислотосупрессивного действия — 24-часовой мониторинг интрагастрального pH (Shi S., Klotz U., 2008). Вместе с тем основными параметрами, характеризующими результативность ИПП, считаются среднее значение pH на протяжении 24 ч, среднее время (в процентном выражении) pH >4,0 и скорость наступления адекватного кислотосупрессивного эффекта после приема первой дозы (Bell N.J. et al., 1992).

Генотипы цитохрома P450 2C19 (CYP2C19) и инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) могут оказывать значительное влияние на способности ИПП снижать кислотность желудка. У пациентов с низкой активностью CYP2C19, так называемых медленных метаболизаторов, кислотоснижающий эффект ИПП более выражен по сравнению с таковым у больных с высокой активностью данного фермента, т. е. «быстрых метаболизаторов» (Dickson E.J., Stuart R.C., 2003). Частота генотипа CYP2C19 с высокой активностью CYP2C19 в разных популяциях может достигать 20% (Desta Z. et al., 2002; Celebi A. et al., 2009).

Учитывая значимость проблемы, в последние годы был проведен ряд исследований, посвященных сравнительной оценке влияния различных ИПП на интрагастральный pH; тем не менее в большинстве этих работ сравнивались только два препарата.

Целью настоящего исследования было оценить эффекты эзомепразола 40 мг, рабепразола 20 мг, лансопразола 30 мг и пантопразола 40 мг на время интрагастрального pH >4,0 и 24-часовой pH у пациентов с ГЭРБ, являющихся «быстрыми метаболизаторами» в соответствии с генотипом CYP2C19 и отрицательных по *H. pylori*.

## Материалы и методы

В исследование включали *H. pylori*-отрицательных пациентов в возрасте ≥18 лет с ГЭРБ, сопровождающейся изжогой и/или регургитацией, наблюдающимися не реже одного раза в неделю в последние 6 мес. Критерии исключения: обструкция сфинктера желудка, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы >2 см, активная пептическая язва, рак верхних отделов гастроинтестинального тракта, гастроинтестинальные операции в анамнезе, нарушения моторики (системный склероз, ахалазия и др.), атрофический гастрит, так называемые тревожные симптомы в отношении злокачественных новообразований (гематемезис, дисфагия, одинофагия, мелена), беременность или лактация.

Всем пациентам до начала лечения были проведены полное физикальное обследование, эзофагогастродуоденоскопия, дыхательный тест с мочевиной для исключения инфекции *H. pylori*, определение мутационного статуса CYP2C19. В исследование включали пациентов с «диким» (немутированным) генотипом CYP2C19; больных с гомоили гетерозиготными мутациями CYP2C19 из участия исключали.

За 2 нед до начала исследования не разрешалось принимать ИПП, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, прокинетики и спазмолитики. Для контроля симптомов пациенты могли использовать антациды до дня, предшествующего старту терапии.

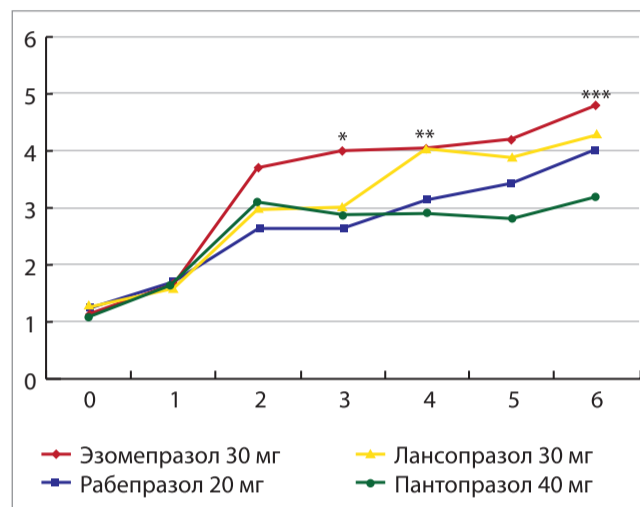


Рис. Почасовые значения pH после первой дозы исследуемых препаратов

Пациентов рандомизировали на 4 группы для получения эзомепразола 40 мг (таблетка с кишечнорастворимой оболочкой), рабепразола 20 мг (таблетка с кишечнорастворимой оболочкой), лансопразола 30 мг (капсула с микропеллетами) или пантопразола 40 мг (таблетка с кишечнорастворимой оболочкой) 1 р/сут за 30 мин до стандартного завтрака.

24-часовое измерение pH пищевода и желудка осуществляли с помощью pH-метра Ogiön и двух электродов, устанавливаемых интраназально на 5 см выше и на 10 см ниже нижнего пищеводного сфинктера.

На протяжении 6 дней исследования все приемы пищи были стандартизированными; завтрак, обед и ужин подавались в 9:30, 13:00 и 19:00 соответственно. Пациентам не разрешалось употреблять алкоголь, кислые или щелочные напитки.

## Результаты

В исследование включили 56 пациентов — по 14 больных в каждой группе. Из-за отклонения от протокола были исключены 7 человек, поэтому в окончательный анализ вошли 49 пациентов.

По исходным клинико-демографическим характеристикам группы статистически не различались (табл.). До начала лечения время 24-часового интрагастрального pH >4,0 для эзомепразола, рабепразола, лансопразола и пантопразола составило в среднем 2,4% (95% доверительный интервал 0,3-14,3), 7,4% (0,9-11,3), 2,8% (0,4-15,5) и 6,4% (0,7-14,9) соответственно без существенных различий между группами (p>0,05). В 1-й день лечения соответствующие показатели составили 56% (21-87), 58% (31-83), 57% (33-91) и 27% (5-77), на 5-й день — 68% (36-90), 63% (22-82), 65% (35-99) и 61% (35-98). В отношении показателя времени интрагастрального pH >4,0 эзомепразол, рабепразол и лансопразол в 1-й день статистически значимо превосходили пантопразол, однако на 5-й день разница между группами нивелировалась.

Средний 24-часовой интрагастральный pH для эзомепразола, рабепразола, лансопразола и пантопразола в 1-й день составил 4,2 (1,4-5,9), 4,4 (2,0-5,1), 4,1 (2,7-5,2) и 2,1 (1,0-6,0),

на 5-й день — 4,5 (2,5-6,2), 4,6 (2,2-5,5), 4,4 (2,8-6,0) и 4,4 (2,3-5,6) соответственно. По данному показателю эзомепразол, рабепразол и лансопразол были достоверно лучше пантопразола в 1-й день.

Время, необходимое для достижения интрагастрального pH >4,0 после приема первой дозы, составило 3, 4 и 6 ч для эзомепразола, лансопразола и рабепразола соответственно. В группе пантопразола pH через 2 ч после приема достиг 3,0, однако затем не изменялся до 6-го часа.

Среднее значение интрагастрального pH для эзомепразола, рабепразола, лансопразола и пантопразола через 3 ч после приема первой дозы составило 4,0±0,5; 2,6±0,6; 3,0±0,5 и 2,9±0,7; через 4 ч — 4,1±0,6; 3,2±0,5; 4,0±0,5 и 2,9±0,6; через 6 ч — 4,8±0,6; 4,0±0,5; 4,3±0,7 и 3,2±0,7 соответственно. Эзомепразол статистически значимо превосходил рабепразол, лансопразол и пантопразол через 3 ч (p<0,05), а также пантопразол через 4 и 6 ч после приема (p<0,05).

Относительно времени, необходимого для достижения pH >4,0 после приема первой дозы, самое быстрое действие показал эзомепразол, затем в порядке увеличения времени следовали лансопразол, рабепразол и пантопразол. Почасовые значения pH, достигнутые в 4 группах терапии, представлены на рисунке.

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с ГЭРБ, не инфицированных *H. pylori* и относящихся к типу так называемых быстрых метаболизаторов, по показателю времени интрагастрального pH >4,0 в 1-й день лечения эзомепразол, рабепразол и лансопразол значительно превосходят пантопразол, при этом эзомепразол оказался лучше всех остальных ИПП по скорости наступления адекватной кислотосупрессии. Эти данные в целом соответствуют наблюдениям, полученным в других исследованиях.

Так, ученые из Швеции сравнивали эзомепразол 40 мг с лансопразолом 30 мг, омепразолом 20 мг, пантопразолом 40 мг и рабепразолом 20 мг. Эзомепразол превосходил все другие ИПП по среднему показателю времени интрагастрального pH >4,0 в 1-й и на 5-й день лечения (Rohss K. et al., 2004).

В исследовании K. Mineg и соавт. (2003) у *H. pylori*-отрицательных пациентов с ГЭРБ эзомепразол 40 мг/сут на 5-й день терапии по интрагастральному pH был статистически значимо лучше лансопразола 30 мг/сут, пантопразола 40 мг/сут, рабепразола 20 мг/сут и омепразола 20 мг/сут.

N.G. Hunfeld и соавт. (2012) установили, что эзомепразол 40 мг обеспечивает лучшую эффективность и более быстрый кислотосупрессивный эффект по сравнению с рабепразолом 20 мг.

По данным исследований *in vitro*, более медленное начало действия пантопразола по сравнению с таковым других ИПП может быть обусловлено двумя факторами: более низкими значениями pKa1 и pKa2 пантопразола и его преимущественным метаболизмом посредством CYP2C19.

## Выводы

Настоящее исследование продемонстрировало, что у не инфицированных *H. pylori* пациентов с ГЭРБ — «быстрых метаболизаторов» пантопразол является менее сильным ИПП по сравнению с эзомепразолом, лансопразолом и рабепразолом в 1-й день лечения. На 5-й день терапии эта разница исчезает. В отношении времени, необходимого для повышения интрагастрального pH >4,0 после приема первой дозы, самым быстрым действием обладает эзомепразол, затем следуют лансопразол и рабепразол.

Полученные результаты могут иметь практическую значимость при выборе ИПП, назначаемого в режиме «по требованию» для лечения пациентов с ГЭРБ.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Celebi A., Aydin D., Kocaman O. et al. Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 408-414.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Характеристика	Эзомепразол 40 мг	Рабепразол 20 мг	Лансопразол 30 мг	Пантопразол 40 мг	p
Количество пациентов	10	11	10	10	н/з
Пол, муж./жен.	4/6	5/6	4/6	4/6	н/з
Средний возраст, лет	49,9±12,9	44,4±6,4	41,6±9,3	38,9±11,3	н/з
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,8±5,6	26,1±3,0	26,6±3,5	28,2±5,6	н/з
Эзофагит А*	3	2	3	2	н/з
Эзофагит В	1	2	0	1	н/з

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; н/з — разница между группами статистически не значима (p>0,05).  
\* Лос-Анджелесская классификация.