

Нольпаза — путеводная звезда в созвездии ингибиторов протонной помпы (по материалам VIII Украинской гастроэнтерологической недели)

24-25 сентября 2015 г. в г. Днепропетровске состоялась научно-практическая конференция с международным участием «VIII Украинская гастроэнтерологическая неделя». В ходе пленарных заседаний, сателлитных симпозиумов, панельных дискуссий ведущие отечественные ученые рассказали о новых достижениях в гастроэнтерологии, рассмотрели нюансы диагностики и лечения разнообразных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Среди множества интересных докладов, раскрывающих особенности применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) в лечении кислотозависимых заболеваний, целый ряд сообщений был посвящен высококачественному генерическому пантопразолу — Нольпазе (производство КРКА, Словения). Описывая сферы потенциального применения Нольпазы, профильные эксперты уделили большое внимание эффективности ее назначения у гастроэнтерологических больных, а также подчеркнули биоэквивалентность оригинальному пантопразолу и хорошее соотношение цены и качества.



Пристальное внимание слушателей вызвал доклад «Приверженность к терапии у гастроэнтерологических больных», представленный доцентом кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидатом медицинских наук Ириной Анатольевной Коруля.

— Необходимым условием эффективности лекарственного средства (ЛС) является его правильное применение пациентом. К сожалению, многочисленные мониторинги и исследования показывают, что проблема приверженности пациентов к терапии огромна, а последствия низкой приверженности к лечению — чрезвычайно негативны.

В соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) приверженность к терапии (комплаенс) — это степень соответствия поведения пациентов в отношении применения ЛС, выполнения рекомендаций по питанию или изменению образа жизни, исполнению назначений и следованию указаниям врача. Приверженность к терапии — это многофакторное понятие, подразумевающее модификацию образа жизни, соблюдение баланса между работой и отдыхом, отказ от вредных привычек, коррекцию массы тела и неукоснительное применение ЛС, рекомендованных врачом.

Пациенты далеко не всегда придерживаются той схемы лечения, которую рекомендует им лечащий врач. По данным опроса (n=28 000), проведенного аналитической компанией Comcon Synovate, менее 40% больных точно выполняют предписания врача по приему ЛС, 24% респондентов не покупают препараты из-за их дороговизны, а 19% опрошенных отклоняются от рекомендаций по собственному решению, иногда на основе рекомендаций фармацевта. На основании полученных данных был сделан следующий вывод: «Почти 60% пациентов не соблюдают режим приема ЛС».

В другом исследовании, проведенном под руководством Вугель, оценивалась степень комплаенса с помощью микроципа, вмонтированного в крышку флакона с лекарством и фиксирующего каждое открытие упаковки. Исследователи установили, что только 38% пациентов четко соблюдали режим приема ЛС, тогда как врачи оценивали приверженность к терапии у этих пациентов на уровне 95%.

Существует большое количество факторов, влияющих на степень приверженности к терапии (ВОЗ, 2003), среди них выделяют:

- социально-экономические (финансовое положение, низкий уровень культуры, безграмотность, пожилой возраст, удаленность от медицинского учреждения);
- опосредованные деятельностью системы здравоохранения (отношения «врач—пациент», длительность врачебной консультации, дистрибуция ЛС);
- связанные с болезнью (степень тяжести симптомов, нагрузка, связанная с физическими страданиями, коморбидность, наличие эффективной терапии);
- обусловленные терапией (сложность режима приема ЛС, длительность лечения, нежелательная реакция на ЛС, неэффективность назначенной терапии);
- связанные с личностными особенностями пациента (страх перед нежелательными побочными эффектами,

преждевременное прекращение лечения, необоснованные ожидания, забывчивость, знания о заболевании).

Соблюдение комплаенса играет большую роль в эффективности лечения. По данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, после завершения рекомендованного курса лечения у 38% пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) сохраняются остаточные явления в виде «классических симптомов» — изжоги и регургитации. Это может быть связано с отсутствием приверженности к лечению — несоблюдением времени и кратности приема препаратов. Данный фактор является критическим в обеспечении максимальной эффективности медикаментозного лечения ГЭРБ. Многие пациенты прекращают прием ИПП в самые ранние сроки после начала терапии, некоторые больные не следуют рекомендациям, определяющим время приема препарата и связь с приемом пищи. Нарушение режима приема ИПП у пациентов с ГЭРБ существенно влияет на эффективность терапии, вероятность появления остаточных симптомов и качество жизни пациентов.

Несмотря на способность фармацевта влиять на лечение больных (замена назначенного ЛС на другой в связи с проведением аптечной акции, наличием препарата с истекающим сроком годности или более доступного по цене), с уверенностью можно утверждать, что лечит больного и несет за него ответственность врач. Но как быть уверенным в том, что пациент приобретет именно тот препарат, который назначил доктор? Существует риск, что больной не купит ЛС из-за дороговизны, попросив заменить его на более дешевый препарат; пациент купит одну упаковку и после ее использования прекратит рекомендованный курс лечения. Поэтому необходимо назначать доступное для пациента ЛС, которое он сможет приобрести на протяжении всего курса терапии с небольшой кратностью приема — оптимально 1 раз в сутки.

Ярким примером эффективного и доступного ЛС, содержащего пантопразол, является препарат Нольпаза. Не каждый генерический препарат может похвастаться собственными международными клиническими исследованиями, подтверждающими его эффективность при приеме 1 раз в сутки. У препарата Нольпаза они есть. Одно из таких исследований — трайл PAN-STAR, в котором изучалась эффективность и безопасность пантопразола в лечении и облегчении симптомов у пациентов с ГЭРБ (n=252). Трайл проводился в 3-х странах (Польша, Словения и РФ). Назначение Нольпазы в дозе 40 мг 1 раз в сутки на протяжении 4-8 недель способствовало значительному снижению выраженности основных симптомов ГЭРБ, улучшению самочувствия и качества жизни пациентов. После 8 недель лечения Нольпазой изжога не беспокоила 89% пациентов. Также была отмечена стойкая ремиссия после лечения. Таким образом, даже однократный прием Нольпазы на протяжении суток эффективно купирует проявления ГЭРБ и способствует повышению приверженности пациентов к лечению.



Доклад на тему «Диагностика и лечение ГЭРБ: современный подход к решению проблемы», подготовленный заведующей кафедрой внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета, доктором медицинских наук, профессором Ириной Гордеевой Палли, чрезвычайно заинтересовал слушателей.

— ГЭРБ стала очень известной патологией во всем мире, она занимает лидирующие позиции по распространенности и заболеваемости, ее течение сопровождается развитием серьезных осложнений. Это кислотозависимое заболевание в значительной мере снижает индекс общего самочувствия пациентов: больные с нелеченной ГЭРБ ощущают себя практически так же, как пациенты с психическими заболеваниями. Больные нередко игнорируют изжогу, предпочитая лечиться самостоятельно с использованием безрецептурных антацидов, и только 23-29,3% пациентов, ощущающих изжогу, обращаются за медицинской помощью.

В соответствии с действующим определением ГЭРБ — это состояние, когда заброс кислого содержимого желудка в пищевод приводит к появлению патологических симптомов, вызывающих беспокойство пациента, и провоцирующее развитие осложнений. В настоящее время диагноз

ГЭРБ может быть установлен только на основании наличия характерных симптомов, при условии, что эти симптомы одинаково понимаются пациентом и врачом.

Несмотря на то что изжога и регургитация — это характерные симптомы типичного рефлюксного синдрома, важно понимать, что выраженность изжоги не коррелирует с тяжестью эндоскопических изменений. Например, пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) может беспокоить очень сильная изжога, однако эрозивные повреждения слизистой оболочки (СО) пищевода у таких больных отсутствуют. Следует подчеркнуть, что НЭРБ доминирует в структуре ГЭРБ — на ее долю приходится >60% всех случаев заболевания.

Проблема своевременной диагностики ГЭРБ кроется в разнообразии клинической картины (частая комбинация классических симптомов ГЭРБ с симптомами функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника), зависимости интенсивности симптоматики от личностных особенностей пациента и степени доверия к врачу, недооценивании изжоги как вероятного симптома эрозивного заболевания, сложности установления диагноза ГЭРБ. В настоящее время миллионы пациентов не имеют подтвержденного диагноза ГЭРБ и, соответственно, не получают адекватного лечения, принимая антациды или H₂-блокаторы.

Для объективизации оценки симптомов ГЭРБ созданы различные опросники. Идеальная система оценки клинических симптомов ГЭРБ должна иметь высокую чувствительность к симптомам кислотозависимого заболевания пищевода, оценивать частоту и выраженность типичных и атипичных проявлений, охватывать все возможные блоки клинических симптомов, быть удобной и доступной для использования при хроническом течении заболевания в динамике лечения. Одной из таких анкет является международный стандартизированный опросник GERD-Q, который состоит всего из 6 вопросов, все его графы самостоятельно заполняются пациентами, GERD-Q удобен и прост для врачебной интерпретации.

Результаты метаанализа 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (n=1734), проведенных в пяти европейских странах (Австрии, Италии, Испании, Норвегии, Швеции), доказали, что для установления диагноза ГЭРБ в амбулаторных условиях может использоваться опросник GERD-Q, поскольку его чувствительность и специфичность достаточно высоки и составляют 65 и 71% соответственно.

Нами было проведено исследование, в ходе которого изучалась распространенность ГЭРБ у пациентов с заболеваниями ЖКТ. В соответствии с дизайном исследования пациенты с разнообразной патологией органов пищеварения (гастродуоденальная патология, хронический панкреатит, гастро biliарные заболевания) были опрошены при помощи опросника GERD-Q. Полученные результаты свидетельствуют, что подавляющее большинство респондентов имело еще одну сопутствующую патологию — ГЭРБ.

Поэтому мы предлагаем проводить анкетирование при помощи опросника GERD-Q у всех пациентов, обращающихся за первичной медицинской помощью и предъявляющих жалобы на изжогу. В случае, если изжога и регургитация беспокоят пациента 1-2 раза в неделю, а по опроснику GERD-Q получено ≥8 баллов, врач общей практики может назначить монотерапию ИПП (пантопразол 40 мг) на протяжении 4-8 недель. При отсутствии эффекта от проводимой терапии следует рекомендовать консультацию гастроэнтеролога. При первичном обращении пациента целесообразно назначить пантопразол в дозе 40 мг, поскольку врач общей практики не имеет результатов эндоскопического исследования пищевода (эрозивный эзофагит, НЭРБ, пищевод Барретта), а чем лучше контроль симптомов, тем выше приверженность больного к лечению.

Среди всех генерических пантопразолов особо следует выделить препарат Нольпаза. Именно этот препарат имеет убедительные доказательства своей терапевтической эквивалентности (20 мг натошак, 40 мг натошак, 40 мг после очень жирной пищи) по сравнению с оригинальным пантопразолом. Эффективность и безопасность Нольпазы в лечении ГЭРБ изучалась в международном многоцентровом

Продолжение на стр. 32

Нольпаза — путеводная звезда в созвездии ингибиторов протонной помпы (по материалам VIII Украинской гастроэнтерологической недели)

Продолжение. Начало на стр. 31

проспективном открытом исследовании IV фазы PAN-STAR (n=252). В нем приняли участие 34 медицинских центра в Словении, Польше и Российской Федерации. При этом больные эрозивной формой ГЭРБ лучше отвечали на терапию, чем пациенты с НЭРБ: критериев излечения достигли 89% больных. Кроме того, прием Нольпазы способствовал значительному улучшению качества жизни больных ГЭРБ.

По результатам проведенного нами исследования, сравнивавшего результативность одномесечного приема омепразола и пантопризола в лечении ГЭРБ, Нольпаза более эффективно купировала клинические проявления ГЭРБ, чем омепразол (p<0,05).

ГЭРБ — это часто встречающееся заболевание с разнообразными проявлениями и грозными осложнениями, уровень диагностики которого не отвечает истинной распространенности. Необходим комплексный подход к проблеме повышения информированности пациентов и увеличения частоты обращения к врачам. В основе диагностики ГЭРБ лежит оценка наличия и выраженности симптомов, стандартизированным инструментом для их объективной количественной оценки является опросник GERD-Q. При назначении ИПП до получения результатов эндоскопического исследования должна назначаться полная доза кислотосупрессивных препаратов (пантопризол 40 мг 1 раз в сутки). По данным опросника GERD-Q Нольпаза является наиболее эффективным ИПП в отношении купирования симптомов у больных ГЭРБ с сопутствующей патологией органов пищеварения по сравнению с омепразолом. Через месяц лечения Нольпазой больные отмечают симптоматику ГЭРБ в 2,3 раза реже чем при лечении омепразолом. А симптоматика ночной изжоги устраняется в 3,4 раза эффективнее в сравнении с приемом омепразола.



Рассматривая вопросы лечения больных хроническим панкреатитом (ХП) с сочетанным хроническим гепатитом токсической этиологии, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергин раскрыла нюансы назначения ИПП при этой патологии.

— Назначение ИПП при ХП необходимо для лечения сопутствующих кислотозависимых заболеваний (пептической язвы, ГЭРБ), снижения риска развития НПВП-гастропатии (при длительном приеме анальгетиков); прием ИПП показан при недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии (положения Испанского, Монреальского консенсусов по диагностике и лечению ХП, а также Австралийские рекомендации по лечению панкреатической недостаточности предусматривают назначение ИПП в двойных дозах при отсутствии контроля стеатореи), для предупреждения инактивации и усиления действия безоболочечных ферментных препаратов.

В своей практической деятельности мы отдаем предпочтение Нольпазе, поскольку в отличие от других ИПП метаболизм пантопризола происходит без участия CYP2C19 и CYP3A4, путем конъюгации, что обеспечивает незначительное влияние препарата на метаболизм других ЛС. Нольпаза биоэквивалентна оригинальному пантопризолу. Еще одним преимуществом Нольпазы является селективность действия, которая определяет минимум побочных эффектов препарата, что крайне важно, учитывая профиль пациентов.

Нольпаза прекрасно себя проявила в схемах эрадикационной терапии. Доказано, что 4-недельное лечение пантопризолом ассоциировано с заживлением гастродуоденальных язв и успешной эрадикацией *H. pylori* в 88-91% случаев, а 8-недельная терапия пантопризолом приводит к элиминации *H. pylori* в 98-100% случаев по сравнению с другими ИПП. Нольпаза обладает выраженным кислотосупрессивным эффектом. В практической деятельности очень удобно наличие двух форм выпуска: инъекционной и таблетированной.

Нами было проведено открытое РКИ с параллельными группами, целью которого было оценить эффективность и безопасность препаратов Ливерия IC и Нольпаза в лечении ХП в сочетании с хроническим гепатитом токсической этиологии (заместительная ферментная терапия осуществлялась при помощи Креона). Пациентам основной группы (n=30) рекомендовали прием Ливерии IC (1 таблетка 2 раза в сутки в течение 6 мес), Нольпазы (40 мг 2 раза

в сутки в течение 2 недель, затем по 20 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель, затем по 20 мг 1 раз в сутки на протяжении 1 мес) и Креона (40 тыс. ЕД FIP на основной прием пищи и 10 тыс. ЕД FIP на промежуточный прием пищи). Группа сравнения (n=30) получала легалон 140 мг по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 6 мес в составе комплексной терапии. Комбинированная терапия позволила эффективно купировать явления ХП токсической этиологии в сочетании с хроническим гепатитом: уменьшились явления интоксикации, улучшалось функциональное состояние печени (синтетическая и антитоксическая функции) и внешнесекреторная функция поджелудочной железы, нутритивный статус, результаты сонографии печени и поджелудочной железы, в том числе показатели ультразвуковой гистогграфии. На основании полученных данных мы сделали вывод, что заместительная терапия Креоном, кислотосупрессивное лечение Нольпазой в сочетании с Ливерией IC может успешно использоваться в лечении больных ХП и хроническим гепатитом токсической этиологии.



Начальник кафедры военной терапии УВМА, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы Галина Васильевна Оседло представила доклад на тему «Роль стрессового фактора при кислотозависимых заболеваниях: достаточно ли кислотосупрессивного влияния?», который был основан на наблюдении за пациентами-участниками АТО с кислотозависимыми заболеваниями.

— Основываясь на результатах наших собственных исследований, можно утверждать, что кислотозависимые заболевания у участников АТО представляют собой один из основных блоков в структуре заболеваний органов пищеварения. Клиническое течение эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у участников АТО имеет целый ряд особенностей: более длительный период рубцевания язв, осложненное (кровотечение, перфорация), субклиническое («немые» язвы) и торпидное (медленная регрессия симптоматики на фоне стандартной терапии) течение заболевания, частая ассоциация с психоформными расстройствами, возникновение на фоне трофологической недостаточности и вторичного эритроцитоза вследствие стресса, гипоксии, снижения массы тела.

В результате стресса при тяжелой сочетанной травме, дыхательной недостаточности, обширных ожогах, сепсисе и других критических состояниях могут возникать острые эрозии и язвы в верхнем отделе ЖКТ, которые диагностируются у 75% больных отделений интенсивной терапии и политравмы.

Через несколько часов после стресса в теле и дне желудка проявляются множественные плоские точечные субэпителиальные кровоточащие дефекты слизистой оболочки диаметром 1-2 мм с незначительной перифокальной воспалительной реакцией, которые на 4-5-й день распространяются на все отделы желудка, дистальный отдел пищевода и двенадцатиперстной кишки. Эрозии могут сливаться, образуя значительные дефекты СО диаметром 1-3 см и более без четких границ.

Ведущим фактором в развитии острых изъязвлений СО желудка является агрессивное действие соляной кислоты и пепсина. Гиперацидное состояние обнаруживается в течение 1-3 суток, после чего при благоприятном течении послеоперационного периода pH повышается и достигает дооперационного уровня. Снижение кровотока СО приводит к уменьшению вымывания избытка ионов водорода, локальному ацидозу, увеличению количества свободных радикалов, снижению буферной емкости, снижению секреции слизи и бикарбонатов, а также нарушению реституции эпителиальных клеток. Соли желчных кислот, поступающие в желудок при дуоденогастральном рефлюксе, нарушают секрецию бикарбоната, понижают вязкость и эластичность слизистого геля, снижают градиент pH и могут вызвать нарушения целостности клеток поверхностного эпителия в антральном отделе желудка.

Острые стрессовые повреждения СО часто осложняются развитием желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). Основными факторами риска возникновения острого ЖКК являются острая дыхательная недостаточность, коагулопатия, травма головного мозга, ожоговая болезнь, частичная гепатэктомия, пептическая язва или ЖКК, перенесенное в предыдущем году, политравма, печеночная недостаточность, травма спинного мозга, трансплантация печени или почек, а также сепсис, пребывание в ОРИТ >1 недели, прием высоких доз кортикостероидов.

Среди основных принципов профилактики стрессовых ЖКК большое внимание уделяется поддержанию желудочного pH >4 и нормализации кровоснабжения и оксигенации СО. В настоящее время профилактика и лечение стрессовых повреждений ЖКТ осуществляется при помощи кислотосупрессивной терапии. Во многочисленных исследованиях доказано преимущество H₂-блокаторов над антацидами и сукральфатом; наиболее эффективным признано болюсное и пролонгированное внутривенное (в/в) введение препаратов. Однако применение H₂-блокаторов может сопровождаться появлением серьезных побочных реакций (дезориентации, делирия, галлюцинозов), нарушением ритма, коагулопатией и развитием феномена «усталости рецепторов».

В настоящее время для проведения кислотосупрессивной терапии, как правило, используются ИПП. По данным метаанализа 14 РКИ (n=1720), сравнивались эффективность и безопасность ИПП и H₂-блокаторов (2013), ИПП превосходят H₂-блокаторы в снижении риска возникновения клинически значимого ЖКК (ОР 0,35; ДИ 0,19-0,68; p=0,002), заметного ЖКК (ОР 0,35; 95% ДИ 0,21-0,59; p<0,001).

При выявлении инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у больных со стрессовыми язвами или эрозиями гастродуоденальной зоны показано проведение антихеликобактерной терапии, так как в метаанализе (2004) было убедительно доказано, что успешная эрадикация *H. pylori* снижает риск рецидива кровотечения в течение года по сравнению с монотерапией ИПП.

Энтеральное питание оказывает благотворное влияние на состояние реанимационных больных: оно обеспечивает защиту от возникновения послеоперационного сепсиса, поддерживает стабильность СО, предотвращает ишемию кишечника и улучшает кровообращение органов ЖКТ.

Имеются данные, доказывающие, что применение непрерывной инфузии циметидина (300 мг в/в болюсно, затем 50 мг/час) на фоне энтерального питания менее эффективно в поддержании pH на уровне 4,0, чем в/в введение пантопризола. Циметидин увеличивал pH до ≥4 в течение 76% времени у пациентов, не получавших пищу, и лишь в течение 49% времени — у пациентов, получавших энтеральное питание. Для пантопризола эти показатели составили 89 и 69% соответственно. Независимо от дозы инфузии пантопризол был более эффективен, чем циметидин, в профилактике возникновения ЖКК в течение всего периода проведения энтерального питания.

Врачи Европы и Украины, выбирая достойный генерик пантопризола, отдают предпочтение наиболее селективному и безопасному препарату — Нольпазе. Широкая линейка медикаментозных форм (инъекционная, таблетированная с различными дозами: 20 и 40 мг) обеспечивает ступенчатость кислотосупрессивной терапии. Нольпаза имеет убедительные доказательства своей биоэквивалентности, подтвержденные результатами трех исследований, в которых анализировалась эффективность различных доз препарата: 20 мг натощак, 40 мг натощак и 40 мг после приема очень жирной пищи.

Этиология стресс-повреждений желудка мультифакторна, но основными условиями являются воздействие соляной кислоты и ишемия стенки органа. Поэтому профилактика и лечение требуют обеспечения адекватной перфузии и защиты СО путем повышения внутрижелудочного pH ≥4. Основное заболевание и факторы риска провоцируют развитие стрессовых поражений желудка; ЖКК отягощают течение основного заболевания и повышают летальность.

У пациентов с высоким риском развития ЖКК главной задачей является предотвращение развития стрессиндуцированных поражений СО. В основу этого могут быть положены несколько подходов: устранение нестабильности гемодинамики, обеспечение адекватного мезентериального кровообращения и профилактика ишемии, максимальное фармакологическое подавление секреции соляной кислоты, что позволит предотвратить формирование стрессовых язв и развитие кровотечения.

ИПП подавляют секрецию соляной кислоты гораздо эффективнее H₂-блокаторов, не вызывая толерантности и действуя в течение более длительного периода. Использование пантопризола (Нольпаза) может иметь определенные преимущества у этих пациентов в связи с минимальным риском межлекарственных взаимодействий.

Энтеральное питание улучшает кровообращение в ЖКТ, однако результаты исследований, оценивающих его влияние на возникновение стрессовых язв и ЖКК, противоречивы, поэтому данная мера не может использоваться в качестве единственного метода профилактики.

Подготовила Лада Матвеева

