

Современная терапия кислотозависимых заболеваний: Моноизомеры начинают и выигрывают

В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются золотым стандартом антисекреторной терапии у пациентов с различными кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ), прежде всего с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти уникальные лекарственные средства, без которых сегодня просто невозможно представить себе современную гастроэнтерологическую практику, влияют на конечное звено кислотопродукции, селективно блокируя H^+/K^+ -АТФ-азу париетальных клеток желудка. По антисекреторной активности и по клинической эффективности они значительно превосходят другие кислотосупрессивные препараты. Кроме того, ИПП создают благоприятную среду для антихеликобактерного действия антибактериальных средств, в связи с чем они являются неотъемлемым компонентом схем эрадикации *H. pylori* (Т.С. Шиндина и соавт., 2014).

Как работают моноизомеры?

Несмотря на то что сегодня в распоряжении врачей имеется несколько высокоэффективных ИПП, ученые и фармакологи продолжают работать над дальнейшей разработкой и усовершенствованием этого класса лекарственных средств. Одним из первых инновационных направлений данной работы стало создание ИПП, представляющих собой чистые оптические изомеры (моноизомеры), поскольку известно, что стереоизомеры (вещества, молекулы которых имеют одинаковую последовательность химических связей атомов, но различное расположение этих атомов относительно друг друга в пространстве) могут отличаться по своей биологической активности. В 2001 г. усилия ученых увенчались первым крупным успехом – был синтезирован препарат нового поколения эзомепразол, ставший первым ИПП на основе моноизомера. Эзомепразол представляет собой S-изомер омепразола – родоначальника класса ИПП, с которым традиционно сравнивают появляющиеся новые ИПП.

В чем же отличие эзомепразола от других ИПП? **Особенности химической структуры эзомепразола определяют его высокую биодоступность** (64% после первого приема и 89% – после повторного). Данное фармакологическое свойство эзомепразола обуславливает его более высокую клиническую эффективность, поскольку чем выше биодоступность препарата, тем большее его количество достигает фермента-мишени – H^+/K^+ -АТФ-азы, обуславливая более мощное антисекреторное действие (С. Кардашева, Т. Лапина, 2009). Помимо более высокой биодоступности повышение эффективности эзомепразола по сравнению с его рацемической смесью связано с особенностями метаболизма стереоизомеров. Известно, что S-изомер в меньшей степени подвержен биотрансформации с помощью CYP2C19 – изофермента, которому принадлежит основная роль в образовании неактивных метаболитов омепразола. В результате такого фармакокинетического профиля эзомепразол менее зависим от полиморфизма гена, кодирующего CYP2C19 (Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, 2014). Таким образом, клинический смысл создания ИПП нового поколения эзомепразола заключается в том, чтобы за счет более высокой биодоступности и меньшей зависимости метаболизма препарата от полиморфизма гена CYP2C19 обеспечить повышение клинической эффективности антисекреторной терапии.

Эзомепразол – препарат выбора при ГЭРБ

В последние годы в развитых странах мира ГЭРБ стала наиболее распространенным заболеванием ЖКТ, поэтому совершенно закономерно, что оптимизация ее лечения уделяется большое внимание. В целом эффективность ИПП при длительном лечении ГЭРБ практически одинакова. Однако в тех случаях, когда пациенту с ГЭРБ требуется более выраженное подавление кислотопродукции, препаратом выбора вполне обоснованно может быть именно эзомепразол. Преимущества терапии эзомепразолом наиболее полно раскрываются при неэффективности контроля

симптомов ГЭРБ на фоне применения стандартной дозы других ИПП, а также при его применении с целью достижения и поддержания эндоскопической ремиссии заболевания у больных рефлюкс-эзофагитом степеней С и D по Лос-Анджелесской классификации (Д.С. Бордин и соавт., 2015).

Эффективность эзомепразола при ГЭРБ была убедительно доказана в ходе многочисленных клинических исследований. Так, было показано, что число пациентов, отмечающих отсутствие изжоги уже после применения первой дозы ИПП, варьировало в зависимости от используемого препарата, составляя от 32% для омепразола (20 мг) до 85,6% для эзомепразола 40 мг. Время до полного разрешения симптомов при применении эзомепразола было на 3 дня меньше, чем при использовании омепразола (J.E. Richter et al., 2001). Установлено, что эзомепразол в 1,4 раза больше подавляет базальный уровень желудочной секреции, чем омепразол (90,7% против 64,5%) (Т. Andersson et al., 2001). Преимущества антисекреторного эффекта эзомепразола 40 мг в сутки перед другими представителями ИПП были продемонстрированы в перекрестном исследовании Р. Мінер и соавт. (2003), а преимущества в лечении эрозивной ГЭРБ доказаны в метаанализах (S.I. Edwards et al., 2001; 2009).

Метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований (15316 пациентов) показал преимущество эзомепразола перед другими ИПП в заживлении рефлюкс-эзофагита. Через 4 недели его эффективность была выше на 10% (ОР 1,1; 95% ДИ 1,05-1,15), через 8 недель терапии – на 5% (ОР 1,05; 95% ДИ 1,02-1,08). Наибольшее преимущество эзомепразола отмечалось у больных с тяжелым рефлюкс-эзофагитом: показатель NNT (количество больных, которых необходимо пролечить для достижения одного хорошего результата) составил 50 при степени А по Лос-Анджелесской классификации, 33 – при степени В, 14 – при степени С, 8 – при степени D (I.M. Gralnek et al., 2006).

Эзомепразол в схемах антихеликобактерной терапии

В мае 2012 г. был опубликован консенсус «Маастрихт IV», в котором значительное внимание уделено вопросам оптимизации антихеликобактерной терапии. Это обусловлено тем, что сегодня повсеместно отмечается снижение эффективности тройной эрадикационной терапии, связанное с формированием резистентности *H. pylori* к применяемым антибиотикам. Для ее преодоления эксперты предлагают несколько путей, среди которых увеличение продолжительности лечения до 10-14 дней, включение в схемы терапии антибиотиков резерва, использование трех антибиотиков, добавление в схемы лечения препаратов, повышающих эффективность антибиотиков (висмут, пробиотики и др.), а также усиление подавления кислотопродукции. Последнее направление является достаточно перспективным и просто реализуемым на практике, и здесь такой мощный ИПП, как эзомепразол, может стать особенно востребованным. Эффективность эрадикации *H. pylori* повышается при мощном блокировании кислотопродукции желудка, поскольку при этом происходит стимуляция активного деления *H. pylori* и создаются оптимальные условия для действия антибиотиков (Л.Б. Лазебник и соавт., 2013). Метаанализы клинических исследований убедительно демонстрируют повышение эффективности эрадикации при усилении подавления кислотопродукции (А. Villoria et al., 2008). Так, по данным метаанализа В.А. Исакова и Ж.Ю. Ганской (2008), использование схемы однонедельной тройной терапии с удвоенной дозой эзомепразола достоверно повышает вероятность эрадикации *H. pylori* (отношение шансов 3,21; 95% ДИ 1,26-8,18, $p=0,01$).

Таким образом, эзомепразол является высокоэффективным ИПП, который обеспечивает надежный антисекреторный эффект. Появление в Украине генерического препарата эзомепразола Эзолонг, который имеет высокое качество и в то же время доступен по цене, позволит большому количеству врачей и пациентов на практике убедиться в клинических преимуществах терапии эзомепразолом.

Подготовили Елена Терещенко и Екатерина Васюткина

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ



Препарат Эзолонг (эзомепразол) получил заслуженно высокую оценку ведущих отечественных экспертов в области гастроэнтерологии. Так, в рамках состоявшейся 24-25 сентября 2015 г. в Днепропетровске научно-практической конференции с международным участием «VIII Гастроэнтерологическая неделя» свое мнение об этом препарате высказал

известный украинский ученый, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов. В своем выступлении он отнес эзомепразол к числу наиболее перспективных инновационных гастроэнтерологических препаратов и рассмотрел основные клинические преимущества препарата Эзолонг.

– Сегодня в гастроэнтерологии применяется большое количество различных лекарственных средств, особого внимания среди которых заслуживают препараты с инновационными механизмами действия, так как они во многих случаях позволяют решить клинические проблемы, которые при обычной терапии остаются нерешенными. Основной проблемой при лечении КЗЗ является неадекватный или низкий ответ на терапию ИПП. Причины данного явления условно можно разделить на две группы: одни зависят от самого пациента и особенностей его организма, другие связаны с фармакологическими факторами. К первой группе относятся неправильное время приема препарата, недостаточная приверженность к режиму лечения, особенности CYP2C19-генотипа и ночной кислотный прорыв. Ко второй – необъяснимый дозозависимый феномен, ускоренный метаболизм у быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов, необъяснимая индивидуальная резистентность к ИПП (С.М. Кач и соавт., 2013).

В связи с неэффективностью лечения или низким ответом на терапию при лечении некоторых пациентов врачам приходится идти на нестандартные меры: пролонгировать курс лечения, увеличивать дозу препаратов, переходить на ИПП с другим метаболизмом, использовать ИПП с ускоренным высвобождением (О.А. Саблин, А.А. Ледовская, 2012). В последнее время рекомендуется применять ИПП с другим типом метаболизма, менее зависящим от генетического полиморфизма CYP2C19, в частности эзомепразол (Эзолонг). Этот высокоэффективный ИПП поддерживает $pH > 4$ в течение 16 ч и способствует более быстрому заживлению язв и эрозий.

Рассмотрим механизм действия препарата Эзолонг на примере лечения изжоги. Натрия гидрокарбонат, входящий в состав препарата Эзолонг в качестве вспомогательного вещества, при изжоге обеспечивает нейтрализацию соляной кислоты, после чего происходит растяжение стенок желудка, вырабатывается гастрин и активируется большое количество протонных помп. Далее должно выработаться большое количество соляной кислоты, что и является причиной возникновения изжоги, однако этого не происходит, поскольку вслед за натрием гидрокарбонатом вступает в действие эзомепразол, который блокирует протонные помпы. Благодаря инновационному механизму действия эффект препарата пролонгируется до 24 ч.

Эзолонг позволяет решить проблему неэффективной антисекреторной терапии. Он обеспечивает прогнозируемый эффект у большинства пациентов вне зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, а также от момента приема препарата относительно времени употребления пищи. Значимыми преимуществами Эзолонга также являются поддержание $pH > 4$ в течение 24 ч и создание оптимальных условий для контроля внутрижелудочной кислотности в ночное время. Эзомепразол является препаратом выбора при решении проблем ночного кислотного прорыва (P. Kalz, F. Ballard et al., 2007), имеет солидную доказательную базу и уже много лет используется в США и странах Европы.



ЭЗОЛОНГ®-20 № UA/11328/01/01 от 28.01.2011 до 28.01.2016
ЭЗОЛОНГ®-40 № UA/11328/01/02 от 28.01.2011 до 28.01.2016