

Виразкова хвороба шлунка: оптимальні стратегії лікування

Значна розповсюдженість кислотозалежних захворювань органів травлення в клініці внутрішніх хвороб робить актуальним питання пошуку ефективного інгібітора протонної помпи (ІПП), який мав би високий потенціал кислотосупресії, передбачуваний терапевтичний ефект та належний профіль безпеки. Безперечно, таким представником у класі ІПП є пантопразол, який зарекомендував себе як ефективний та безпечний засіб при терапії виразкової хвороби (ВХ) шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК).

Сьогодні ВХ є однією з ключових причин передчасної смертності в усьому світі, причому більша частина тягаря припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу [1]. ВХ являє собою хронічну рецидивну патологію, що супроводжується виразковим ураженням слизової оболонки шлунка або ДПК, яке проникає вглиб тканин, за межі м'язової оболонки, і характеризується запальною інфільтрацією та коагуляційним некрозом довкола [2]. ВХ може уражати як шлунок, так і ДПК, причому пептичні виразки виникають тільки у тих відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), слизова оболонка яких безпосередньо контактує з соляною кислотою та пепсином. Пептичні виразки зазвичай утворюються у цибуліні ДПК і шлунка, рідше в нижній частині стравоходу або петлі ДПК. Ключові ускладнення ВХ включають кровотечу з верхніх відділів ШКТ, перфорацію та, рідко, обструкцію вихідного отвору шлунка [3, 4].

Найчастішими причинами ВХ є порушення кислотоутворення, інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) та прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), зокрема ацетилсаліцилової кислоти. Зміна продукції соляної кислоти може слугувати пусковим фактором розвитку ураження ШКТ. Окрім того, у розвитку запального процесу слизової оболонки травної системи, крім надлишкової продукції соляної кислоти, відіграє роль також інфекційний фактор — інфікування *H. pylori*.

Ще одним фактором ризику розвитку уражень ШКТ є застосування НПЗП — одних із найбільш широко використовуваних ліків у світі, які, як відомо, значно підвищують ризик розвитку ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ [5]. Механізм побічної дії НПЗП пов'язаний з їх здатністю до інгібування вироблення простагландинів, які беруть безпосередню участь у механізмі розвитку болю, запалення, лихоманки, м'язових судом. Більшість НПЗП неселективно блокують два різних ферменти циклооксигенази (ЦОГ)-1 і ЦОГ-2, які необхідні для синтезу простагландину. ЦОГ-1 бере участь у синтезі простагландину, який входить до складу слизу всіх слизових оболонок організму, у тому числі і слизу шлунка та тонкої кишки. Коли неселективні інгібітори ЦОГ-1 та ЦОГ-2 починають «працювати», вони повністю блокують не лише «шкідливі» простагландини, що відповідають за розвиток запалення, а й «корисні», які захищають шлунок від дії соляної кислоти. Таким чином, застосування НПЗП асоціюється з розвитком ряду побічних ефектів, у тому числі таких уражень ШКТ, як диспепсія, ентеропатія, гастропатія тощо.

Традиційно перше місце серед ускладнень з боку ШКТ посідає НПЗП-гастропатія — специфічна патологія верхніх відділів ШКТ, що характеризується появою ерозій слизової оболонки, виразок і гастроінтестинальних катастроф (кровотечі та перфорації). У літературі описано багато випадків розвитку НПЗП-індукованої гастропатії на тлі прийому НПЗП у дозі, яка пригнічує вироблення простагландинів і посилює перистальтику шлунка, викликаючи збільшення проникності слизової оболонки, інфільтрацію нейтрофілами й утворення вільних радикалів, що в результаті призводить до ураження шлунка [6]. Окрім тривалого застосування НПЗП, на ризик розвитку НПЗП-індукованої гастропатії також впливає наявність у пацієнта супутніх захворювань (наприклад, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), стриктури стравоходу, системного склерозу з ураженням стравоходу і шлунка тощо), куріння і хронічний алкоголізм [7].

Сучасні стратегії лікування та профілактики ВХ включають застосування гастропротекторних препаратів, зокрема ІПП, які розроблені з метою захисту слизової оболонки від агресивних факторів, у тому числі порушень кислотоутворення, інфікування *H. pylori* та побічної дії НПЗП.

Роль ІПП у лікуванні уражень ШКТ

ІПП є одними з препаратів, що найбільш часто призначаються лікарями в усьому світі. Їхнє впровадження у клінічну практику спричинило революцію в лікуванні кислотозалежних захворювань, а їх відкриття вважається одним із найвагоміших досягнень минулого століття в гастроентерології. З моменту появи першого ІПП — омепразолу — в 1989 р. ІПП посіли головне місце у лікуванні захворювань ШКТ [8]. У порівнянні з попередніми препаратами, такими як антагоністи H_2 -гістамінових рецепторів, синтетичних аналогів простагландинів та антихолінергічних препаратів, ІПП продемонстрували гарну переносимість пацієнтами, високий профіль безпеки та загалом вищу ефективність.

Сьогодні багатьма міжнародними медичними товариствами визначені та науково обґрунтовані показання до застосування ІПП [9]. Унікальний механізм дії ІПП забезпечує цьому класу лікарських препаратів чільне місце у лікуванні кислотозалежних захворювань. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) схвалило застосування ІПП для лікування різних станів, пов'язаних із підвищеною кислотністю шлункового соку, у тому числі ВХ, ГЕРХ, синдрому Золлінгера — Еллісона, а також для профілактики уражень ШКТ, пов'язаних із прийомом НПЗП [10].

Що стосується вибору ІПП, сьогодні для терапії кислотозалежних захворювань використовують 5 молекул: лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол та езомепразол [11]. Хоча ключові фармакокінетичні параметри (час до досягнення максимальної концентрації в плазмі та період напіввиведення) суттєво не відрізняються у різних представників ІПП, відмінності в метаболізмі цих препаратів у печінці можуть спричинити варіабельність пригнічення кислотності у пацієнтів, можливостей фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів та, цілком можливо, клінічної ефективності [12].

Пантопразол у лікуванні кислотозалежних захворювань

Загальновідомо, що всі ІПП піддаються значному метаболізму в печінці. Оскільки ІПП не мають прямої токсичності, існує мінімальний ризик від застосування будь-якого з них, навіть для пацієнтів зі значним порушенням функції нирок або печінки. Однак існують значні генетичні поліморфізми для одного з ізоферментів цитохрому P450 (CYP), які беруть участь у метаболізмі ІПП (CYP2C19), і було показано, що цей поліморфізм істотно підвищує рівні омепразолу та лансопразолу в плазмі крові [15].

Відомим представником групи ІПП є пантопразол, який має вибірковий антисекреторний ефект і є найбільш рН-селективним ІПП. Період напіввиведення препарату становить приблизно 46 годин, він має нижчу афінність до печінкової системи цитохрому P450, ніж інші ІПП [13, 14]. Печінковий метаболізм також є ключовим фактором, що визначає здатність ІПП брати участь у клінічно значущих фармакокінетичних взаємодіях. Омепразол має найвищий ризик такої взаємодії серед ІПП, тоді як пантопразол має найменший ризик [16, 17].

Що стосується ефективності застосування, результати досліджень підтвердили, що пантопразол перевершує антагоністи H_2 -гістамінових рецепторів за швидкістю загоєння і полегшення симптомів у пацієнтів із пептичною виразкою [18]. У пацієнтів із ВХ ДПК пантопразол був таким же ефективним, як омепразол у дозі 20 мг, а у пацієнтів із ВХ шлунка пантопразол був статистично кращим за омепразол у дозі 20 мг через 4 тижні [19, 20].

Клінічні дослідження показали, що пантопразол є ефективним у лікуванні ВХ шлунка та ДПК, оскільки, діючи на корінь

проблеми — зменшення продукції соляної кислоти, препарат сприяє зменшенню подразнення стінок шлунка та ДПК, що, відповідно, зменшує клінічні прояви, такі як біль у животі, запаморочення, відчуття тяжкості після їжі та блювання. У дослідженні J. Regula та співавт. (2006), в якому оцінювалася ефективність застосування ІПП при НПЗП-індукованій гастропатії, продемонстровано, що через 6 міс терапії пантопразолом ремісія ГЕРХ становила $\geq 90\%$ [21].

Попередні дослідження повідомляли, що на тлі застосування ІПП наявний ризик щодо потенційно негативного впливу деяких з них у вигляді зниження антитромбоцитарної ефективності [22]. Згідно із сучасними даними, пантопразол розглядається як відносно безпечний препарат щодо такої взаємодії. У дослідженні Y.J. Choi та співавт. (2017) продемонстрували, що застосування пантопразолу не знижувало антиагрегантної ефективності клопидогрелю серед пацієнтів, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію [23]. Саме тому пантопразол — безпечна альтернатива з-поміж інших ІПП.

Таким чином, незважаючи на успіхи сучасної медицини, ВХ шлунка та ДПК продовжує залишатися актуальною проблемою сучасної гастроентерології. Відповідно до сучасних рекомендацій, перевагу при лікуванні слід надавати ІПП, зокрема, пантопразолу, який має оптимальний фармакокінетичний профіль та є менш залежним від генетичного поліморфізму ферментів CYP, що робить його безпечним і ефективним препаратом при терапії ВХ.

Література

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators (2015) Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet, Jan 10; 385 (9963): 117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. Vakil N.B., Feldman M., Grover S. Peptic ulcer disease: Treatment and secondary prevention. Uptodate, 2023. Feb. 23. <https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-treatment-and-secondary-prevention>.
3. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017. Aug 5; 390 (10094): 613-624. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7.
4. Soreide K., Thorsen K., Harrison E.M. et al. Perforated peptic ulcer. Lancet.; 2015. 386: 1288-1298. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00276-7.
5. Baigent C., Bhalra N., Emberson J. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2013; 382: 769-779.
6. Hunt R., B Lazebnik L., C Marakhouki Y. et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. Euroasian J Hepatogastroenterol, 2018. Jul-Dec; 8 (2): 148-160. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1281.
7. Scally B., Emberson J.R., Spata E. et al. Effects of gastro-protectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol Hepatol., 2018. Apr; 3 (4): 231-241. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
8. Strand D.S., Kim D., Peura D.A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver., 2017. Jan 15; 11 (1): 27-37. doi: 10.5009/gnl15502.
9. Chey W.D., Mody R.R., Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? 2010. Dig Dis Sci.; 55: 3415-3422. doi: 10.1007/s10620-010-1209-2.
10. Abdelwahab A., Clarke J.O. Proton Pump Inhibitors (PPI). StatPearls [Internet], 2022. July 25.
11. Березняков И.Г. Современные подходы к терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 1 (446), січень 2019 р.
- ...
23. Choi Y.J., Kim N., Jang I.J. et al. Pantoprazole Does Not Reduce the Antiplatelet Effect of Clopidogrel: A Randomized Controlled Trial in Korea. Gut Liver. 2017. Jul 15; 11(4): 504-511. doi: 10.5009/gnl16352.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**



Пантопразол 40 мг 14 та 28 таблеток

Пульцет®

Має інтелект

Вдвічі швидше всмоктування пантопразолу, в порівнянні з аналогами, за рахунок наявності симетикону в складі таблетки "Пульцет"®

Зовнішня оболонка (кислотно-резистентна оболонка)

Кишково-розчинна оболонка (емульсія симетикону)

Діюча речовина (пантопразол), допоміжні речовини

Коротка інструкція ПУЛЬЦЕТ®. Склад: 1 таблетка містить пантопразолу натрію сесквігідрату в перерахуванні на пантопразол 40 мг. Допоміжні речовини: емульсія симетикону та ін. Фармакотерапевтична група: Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Показання: рефлюкс-езофагіт середнього та тяжкого ступеня, ерадикація *Helicobacter pylori*, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка, при синдромі Золлінгера-Елісона та інших патологічних гіперсекреторних станах. Побічні реакції: біль та дискомфорт у животі, діарея, запор, нудота, сухість у роті та ін. Різн. UK/4997/01/01 Термін дії зл. необмежений з 28.07.2016. Література: 1. Мається на увазі висока рН-селективність. Пантопразол: достойний среди сильнейших. Шульпекова Ю.О. Болезни органов пищеварения. - №28 - 2011 - С.1782-1786. 2. Рациональное ведение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и перспективы излечения. Черняевский В.В. - Сучасна гастроентерологія. - 2014. - №5. - С.101-106. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Нобель в Україні: 04210, Київ, вул. Оболонська Набережна, 20, тел.: (044) 5862064, www.nobel.com.ua