В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, Л.В. Дударь, д.м.н., профессор, В.В. Чернявский, к.м.н., кафедра внутренней медицины №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Опыт применения препарата Пульцет для лечения больных с гастроззофагеальной рефлюксной болезнью

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) по-прежнему остаются актуальной проблемой, требующей своевременной диагностики и адекватного лечения. Среди них лидируют по распространенности язва двенадцатиперстной кишки и желудка, а также гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая является классическим примером КЗЗ. Эта проблема во всем мире чрезвычайно актуальна в связи с широкой распространенностью, нарушением качества жизни пациентов, обусловленным изжогой, а также возможными осложнениями, в частности развитием кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода (пищевод Барретта) и его аденокарциномы [8, 14]. По данным систематического обзора популяционных исследований, распространенность изжоги и/или регургитации варьирует от 10% до 48%. К примеру, 61 млн человек в США испытывают изжогу раз в месяц, а более 2 раз в неделю это ощущение беспокоит 18 млн американцев [11, 15]. Последние исследования по изучению связи рака пищевода и ГЭРБ показали, что появление изжоги и/или регургитации у пациентов чаще одного раза в неделю ассоциировано почти с 8-кратным увеличением риска аденокарциномы пищевода. А персистенция симптоматики на притяжении свыше 20 лет повышает риск возникновения рака пищевода в 43,5 раза [14].

Основой лечения КЗЗ в целом и ГЭРБ в частности является антисекреторная терапия, несомненными лидерами которой на сегодняшний день являются препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) [5, 8, 19]. Благодаря механизму действия на молекулярном уровне (блокирование финальной фазы секреции водородных ионов независимо от вида стимуляции рецепторного аппарата париетальной клетки) ИПП являются наиболее эффективными кислотоснижающими препаратами. Кроме того, молекулярный механизм их действия обусловливает низкую частоту побочных эффектов этих препаратов [2, 7, 9]. Именно благодаря высокой эффективности и безопасности ИПП быстро завоевали популярность во всем мире, а их широкое применение в клинической практике позволило достичь огромного прогресса в лечении КЗЗ. ИПП первого поколения - омепразол - вышел на официальный фармацевтический рыим пролечено несколько десятков миллионов больных. Кроме него и ланзопразола, введенного в практику несколько позже, в арсенале врача-гастроэнтеролога имеются ИПП новых генераций – пантопразол и рабепразол, а в последние 5 лет для лечения КЗЗ стали использовать эзо-

По конечному клиническому эффекту при КЗЗ в сопоставимых дозах все ИПП примерно одинаковы [16]. Их эффективность доказана в многочисленных строго контролируемых многоцентровых исследованиях на десятках тысяч больных. Однако по скорости наступления эффекта, длительности действия, антихеликобактерному эффекту и активности взаимодействия с системой цитохрома Р450 между ИПП есть различия [4, 12, 13, 18]. Они обусловлены разницей в химической структуре ИПП, что отражается прежде всего на метаболизме и фармакокинетике: обладают различным диапазоном рН, в котором происходит их активация,

разной скоростью наступления и длительностью эффекта, профилем межлекарственных взаимодействий и собственным антихеликобактерным эффектом.



- ИПП второго поколения не взаимодействуют или слабо взаимодействуют с системой цитохрома Р450;
- ИПП второго поколения оказывают более выраженный и быстрый антисекреторный эффект, более стойко и длительно удерживают рН >4;
- ИПП второго поколения лучше переносятся пациентами, быстрее купируют основные клинические симптомы ГЭРБ и приводят к заживлению пептических эрозий и язв.

Эталонным и наиболее изученным ИПП является омепразол – первый препарат, селективно концентрирующийся и активизирующийся в секреторных канальцах париетальных клеток и блокирующий H⁺/K⁺-АТФазу путем окисления сульфгидрильных групп некоторых аминокислот ее альфа-субъединицы. Этот эффект подавляет как базальную, так и стимулированную (любым веществом) секрецию, поскольку омепразол, как и другие ИПП, воздействует не на рецепторный аппарат париетальной клетки, а на внутриклеточный фермент. Однократная доза омепразола в 20 мг ингибирует желудочную секрецию, незначительно уменьшая объем желудочного сока, секрецию пепсина и внутреннего фактора, существенно не влияя на моторную функцию желудка [3, 6, 7, 17].

Поскольку омепразол и другие ИПП метаболизируются в печени, они в той или иной мере действуют на микросомальные ферменты гепатоцитов, изменяя монооксидазную активность системы цитохрома Р450. Это может привести к неблагоприятным эффектам при одновременном приеме ИПП с другими препаратами, метаболизирующимися этой же системой. Так, омепразол ингибирует метаболизм диазепама, фенитоина и R-варфарина в печени, способен потенциировать гепатотоксические эффекты фенацетина и ацетаминофена. При хронических заболеваниях печени биодоступность омепразола повышается примерно в 2 раза, поэтому у таких больных из-за увеличения времени его выведения дозы должны быть снижены [3, 6].

Пантопразол стали применять в клинике с 1994 г. В нейтральной или слабокислой среде он более стабилен, чем другие ИПП, а под воздействием сильнокислой среды быстро активируется. Такая рН-зависимая активация обеспечивает более высокую селективность против париетальной Н+/К+-АТФазы, чем у омепразола и ланзопразола. Пероральный прием пантопразола (от 20 мг/сут до 60 мг/сут на протяжении 5-7 сут) обеспечивает стойкую



В.Г. Передерий

дозозависимую ингибицию базальной. ночной и 24-часовой секреции у здоровых людей с незначительной дополнительной ингибицией при повышении дозы до 80-120 мг. Повышение интрагастрального рН >3 у здоровых длится 8 ч и 14 ч после приема 40 мг и 60 мг пантопразола соответственно. У пациентов с дуоденальной язвой после приема 40 мг пантопразола интрагастральный рН остается выше 3 в течение 19 ч, что является достаточным для достижения клинического эффекта. Пероральный прием 40 мг пантопразола более эффективно ингибирует ночную секрецию, чем 40 мг омепразола [1, 9, 13].

В сравнении с омепразолом заживление желудочных язв после 4 нед приема пантопразола достоверно выше (88% против 77%). По скорости купирования основных симптомов при кислотозависимых заболеваниях пантопразол эффективнее омепразола [13, 18]. Клиническая эффективность пантопразола при лечении дуоденальных язв и рефлюкс-эзофагитов примерно такая же, как и у других

Пантопразол имеет более низкую аффинность к печеночной питохром Р450ферментной системе, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с другими препаратами [10]. Это значительно расширяет область его применения, так как врач может назначать, а пациент - принимать его с любыми медикаментами, будучи уверенными в том, что их действие не изменится в сторону усиления или ослаб-

Не так давно на фармацевтическом рынке Украины появился препарат с доказанной биоэквивалентностью Пульцет компании «Нобель», действующим веществом которого является пантопразол. Нами проведено сравнительное исследование клинической эффективности лечения пациентов с ГЭРБ препаратом Пульцет и омепразолом. Сравнивали быстроту купирования симптоматики и скорость заживления эрозий при эндоскопически позитивной ГЭРБ.

Материалы и методы исследования

Пролечены 62 пациента (38 мужчин и 24 женщины) с эндоскопически позитивной ГЭРБ. Критериями включения в исследование были:

- рефлюкс-эзофагит легкой степени, выявляемый при эндоскопии;
 - согласие пациента.
- Критерии исключения:
- непереносимость ингибиторов про-
- прием ИПП на момент обращения к врачу:
 - беременность;

нок еще в 1988 г., и на сегодняшний день

ИНГИБИТОР ПРОТОННОГО НАСОСА имеет интеллект Диагноз: ТЭРБ Прізвище, ім'я та по батьков і вік хворого Tyrbupm N_{\circ} 28

1 madremka e cymku Пульцет Підпис та особиста печатка піднік та осоонста печатка лікаря (розбірливо) Рецепт дійсний протягом 10 днів Пульцет За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Нобель Илач» Украина, 04074, г. Киев, ул. Автозаводская, 2, 2 корпус, 8 этаж . Тел.: +38 (044) 586-20-64, факс: +38 (044) 586-20-65 www.nobel.com.ua www.nobel.com.tr

• тяжелые сопутствующие заболевания (сердечная недостаточность, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность:

• отказ пациента.

Видеоэзофагогастродуоденоскопию проводили с помощью систем EVIS-160, EVIS-140 (Olympus, Япония). В первую группу вошел 31 пациент с рефлюксэзофагитом (19 мужчин и 12 женщин). Степень А по Лос-Анджелесской классификации была у 20 человек, B - y 11. Вторую группу составил 31 (19 мужчин и 12 женщин) пациент, из которых эзофагит степени A отмечали у 23, степени B - y 8. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, а также исходному уровню желудочной секреции, установленному при базальной топографической экспресс-рН-метрии (с помощью системы регистрации внутриполостного рН «Оримет», Украина). Инфицированность H. pylori устанавливали с помощью ¹³С-уреазного дыхательного теста (инфракрасный спектрофотометр IRIS, Wagner, Германия). В первой группе H. pylori-позитивными оказались 17 человек, во второй — 14. Достоверных отличий по частоте инфицированности H. pylori между группами не было. Основная жалоба пациентов - ежедневная изжога, провоцирующаяся приемом пищи и/или наклонами туловища, или физическими нагрузками. Лечение проводили в соответствии с рекомендациями Генвальского консенсуса по диагностике и лечению ГЭРБ 1999 г. [8]. Пациенты первой группы (n=31) принимали препарат Пульцет в дозе 40 мг/сут в течение 30 сут, во второй группе также в течение 30 сут назначали омепразол в дозе 20 мг/сут. Для определения антисекреторного эффекта Пульцета у 15 больных первой группы на 1-е и 7-е сутки проведен 24-часовой интрагастральный рН-мониторинг. Контрольная гастроскопия выполнена пациентам обеих групп через месяц лечения. Статистическая обработка проводилась с помощью общепринятых правил вариационной статистики с использованием компьютерной программы «Статистика».

Результаты и их обсуждение

По данным многочасового рН-мониторинга, начало кислотоингибирующего действия пантопразола отмечено в среднем через 5,2 ч после приема первой дозы. Продолжительность действия первой таблетки составляла в среднем 8,9 ч (рис. 1).

На 7-е сутки лечения интрагастральный показатель рН превышал 4,0 в среднем в течение 17,8 ч (рис. 2), что является достаточным кислотоингибирующим эффектом для заживления эрозий пищевода [5].

Исчезла изжога у пациентов первой группы (принимали Пульцет) в среднем за 4.7 ± 1.8 сут, второй (омепразол) — за 5.0 ± 1.9 сут. Отличия по скорости купирования симптомов недостоверны (p>0.05). Ночная изжога в начале лечения

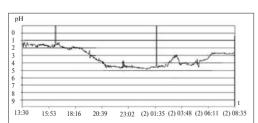


Рис. 1. Типичная рН-грамма пациента, принимавшего Пульцет, в 1-е сутки лечения

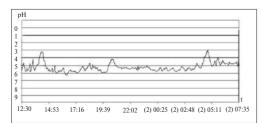


Рис. 2. Типичная pH-грамма пациента, принимавшего Пульцет, на 7-е сутки лечения

наблюдалась у 3 пациентов первой группы (9,7% \pm 5,3%) и у 7 из второй (22,5% \pm 7,5%). Исчез рефлюкс-эзофагит, по данным контрольной гастроскопии, у 27 пациентов первой группы (87,1% \pm 6,0%), у 4 наблюдалась регрессия эзофагита от степени В к А. Во второй группе заживление слизистой оболочки отмечено у 20 пациентов (64,5% \pm 8,4%), у 7 — регрессия от степени В к А, у 4 состояние не улучшилось. Отличия в частоте заживления эзофагита между группами достоверны (р<0,05). Клинически значимые побочные эффекты не зарегистрированы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преимуществах препарата Пульцет в отношении скорости наступления и полноты клинического эффекта и сходны с данными, полученными ранее. Кроме того, относительно невысокая стоимость этого препарата делает его доступным для пациентов в Украине.

Выводы

Пантопразол (Пульцет) — эффективный антисекреторный препарат, который обладает достаточным для лечения ГЭРБ кислотоингибирующим эффектом в стандартной дозе.

Пульцет обеспечивает быстрое купирование изжоги у больных с ГЭРБ.

«Ночные прорывы» кислотности при лечении Пульцетом наблюдаются реже, чем при терапии омепразолом.

Клиническая эффективность 30-суточного курса терапии эрозивной ГЭРБ Пульцетом превышает таковую при лечении омепразолом.

Литература

- Никонов Е.Л., Алексеенко С.А., Колтунов С.С., Петренко В.Ф. Сравнительная характеристика антисекреторного эффекта ингибиторов протонной помпы по данным суточного мониторирования интрагастрального рН у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 5. — С. 302.
- 2. Симон В.А. Цитохром Р450 и взаимодействие лекарственных веществ // Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол., колопроктол. — 2002.- № 6.- С. 25-30.

Andersson T. Omeprazole drug interaction studies// Clin.

- Pharmacokinet. 1991. 21. P. 195-212. 4. Axon A. The role of acid ingibition in the treatment of H. pylori infection // Scand. J. Gastroenterol. – 1994. – 29, suppl. 201. – P. 16-23.
- Bell N., Burget D., Howden C. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease // Digestion. – 1992. – 51, suppl. 1. – P. 59-67.
- Chiba K., Kobayashi K., Manabe K. et al. Oxidative metabolism of omeprazole in human liver microsomes // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1993. – 266. – P. 52-59.
 Chivertion S. Houden C. Buyest D. et al. Oxneprazole
- Chivertion S., Howden C., Burget D. et al. Omeprazole (20 mg) daily given in the morning or evening: a comparison of effects on gastric acidity, and plasma gastrin omeprazole concentration // Aliment. Pharmac. Therap. – 1992. – 6. – P. 679-684.
- Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – Genval Workshop Report. – 1999. – 44, suppl. 2. – P. 1-16.
- Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // Drugs. 1996. 51, 3. P. 460-482.
 Hartman M., Bliesath H., Zech K. et al. Lack of induc-
- tion of CYP1A2 activity in man by pantoprazole // Gut 1995. 37, suppl. 2. P. 363.
- Heading R.C. Prevalence of upper gastrointestial symptoms in the geneal population: a systematic review // Scand. J. Gastroenterol. 1999. 231, suppl. P. 3-8.
- Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y. et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lanzoprazole and pantoprazole, in humans // Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet. 1998. 23. P. 19-26.
- Koop H., Kuli S., Flug M. et al. Comparison of 24-h intragastric pH and 24-h gastrin profiles during therapy with the proton pump ingibitors pantoprazole and omeprazole // Gut. – 1994. – 35, suppl. 4. – P. 79.
- Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal addenocarcinoma // N. Engl. J. Med. 1999. 340. P. 825-831.
- Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted Country, Minnesota // Gastroenterology. – 1997. – 112. – P. 1448-1456.
- 16. McDonagh M.S., Carson S. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors Final Report July. 2006. P. 1-96.
 17. McTavish D., Buckley M., Heel R. Omeprazole. An uldate review of its pharmacology and therapeutic use acid-related disorders // Drugs. 2004. 42. P. 138-170.
- Sachs G., Shin J. Differential reversal of inhibition of gastric H,K-ATPase following pantoprazole or omeprazole administration // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – 96. – P. S71. Abstr. 223.
- Wang C., Wang T., Lai K. et al. Double-blind comparison of omeprazole 20 mg and ranitidine 300 mg in duodenal ulcer // J. Gastroenterol. Hepatol. 1992. 7. P. 572-576.

«Сучасна гастроентерологія», № 1 (39), 2008 г.



В.М. Чернова, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

Дисфункция сфинктера Oggu: механизмы развития и пути коррекции

Продолжение. Начало на стр. 44.

тракта. Представителем данной группы препаратов является пинаверия бромид. Препарат представляет собой спазмолитик миотропного действия. Пинаверия бромид избирательно блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа в клетках гладкой мускулатуры кишечника и желчевыводящих путей, тем самым препятствуя избыточному поступлению кальция внутрь клетки. Он предотвращает чрезмерное мышечное сокращение сфинктера Одди и мускулатуры кишечника

Для купирования спазма гладкой мускулатуры сфинктера Одди можно использовать ряд препаратов, имеющих спазмолитический эффект (нитраты). Так, нитроглицерин, нитросорбид используются с целью быстрого купирования боли. Механизм действия нитратов сводится к образованию в гладких мышцах свободных радикалов оксида азота, которые активируют гуанилатциклазу, что приводит к их расслаблению. Однако выраженные кардиоваскулярные эффекты, побочные действия и развитие толерантности делают их малоприменимыми для длительной терапии дисфункции сфинктера Одди.

Для коррекции дисфункции сфинктера Одди могут быть использованы антихолинергические средства, которые могут блокировать мускариновые рецепторы на постсинаптических мембранах органовмишеней. В итоге происходит блокада кальциевых каналов, прекращается проникновение ионов кальция в цитоплазму гладкомышечных клеток. Вследствие этих эффектов наступает купирование мышечного спазма. С этой целью используются как неселективные (препараты красавки), так и селективные М-холиноблокаторы (пирензепин и др.). Однако при применении препаратов данной группы часто наблюдаются побочные эффекты в виде сухости во рту, задержки мочеиспускания, нарушения зрения, возрастание внутриглазного давления, тахикардия, появление сонливости. Эти побочные эффекты несколько ограничивают применение препаратов этой группы для коррекции дисфункции сфинктера Одди.

В последнее время появились сообщения о применении ботулотоксина — потенциального ингибитора освобождения ацетилхолина. Введение ботулотоксина в сфинктер вызывает снижение давления в нем, улучшение оттока желчи и купирование болевого симптома.

При наличии синдрома избыточного бактериального роста назначают антибактериальные препараты - ко-тримоксазол, интетрикс, фуразолидон, нифуроксазид, ципрофлоксацин, кларитромицин, которые применяют в общепринятых дозах. При необходимости проводится несколько курсов антибактериальной терапии со сменой препаратов в очередном курсе. После курса антибактериальной терапии назначают пробиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии, пребиотики, которые нормализуют кишечную микрофлору, стимулируют регенерацию поврежденных деконъюгированными желчными кислотами эпителиоцитов кишечной стенки.

Для связывания избытка желчных и других органических кислот, особенно при наличии холагенной диареи, показано применение алюминийсодержащих антацидов. По показаниям возможно применение ферментных препаратов поджелудочной железы.

Высокая оперативная активность при желчнокаменной болезни связана с большими экономическими затратами системы

здравоохранения. В связи с этим наиболее эффективным путем профилактики холелитиаза и, как следствие, дисфункции сфинктера Одди является выявление и лечение пациентов с желчнокаменной болезнью на ранних стадиях.

Мероприятия по профилактике дисфункции сфинктера Одди заключаются в комплексном обследовании больных в процессе подготовки к операции с целью выявления и своевременного адекватного лечения в первую очередь заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны. Технически грамотно и в полном объеме выполненная операция при необходимости с применением интраоперационных диагностических методик направлена на профилактику различных послеоперационных осложнений, в первую очередь дисфункции сфинктера Одди. Одним из основных условий профилактики этой патологии является своевременно выполненное хирургическое вмешательство до развития осложнений заболевания, а также в необходимом объеме проведенная предоперационная подготовка с целью коррекции выявленных нарушений. Для профилактики образования желчного сладжа или конкрементов во внепеченочной билиарной системе целесообразно ограничение (но не абсолютное исключение) приема продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения) и жирные кислоты (жиры, прошедшие термическую обработку при температуре свыше 100° C — жареные продукты), регулярный 4-6-кратный прием пищи, медленное постепенное снижение массы тела, включение в пищевой рацион пищевых волокон. При этом овощи, фрукты лучше применять после термической обработки (отварные, запеченные).

Таким образом, своевременная и правильная оценка клинической симптоматики, развивающейся у больных после операции холецистэктомии, полноценное инструментальное обследование для уточнения характера и степени нарушений в гепатобилиарной системе дает возможность подобрать адекватную терапию и в результате существенно улучшить качество жизни пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Литература

- 1. Болезни печени и желчевыводящих путей // Рук-во для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести. 2005. С. 476-78.
- Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение. Автореф. канд. мед. наук. Москва, 2003; 28.
 Григорьев П.Я. Солуянова И.П., Яковенко
- Тригорьев П.Я. Солуянова И.П., Яковенко А.В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика // Лечащий врач. – 2002. – № 6. – С. 26-32.
- Делюкина О.В. Моторные дисфункции желчных путей и особенности биохимического состава желчи при билиарном сладже, методы их коррекции. Автореф. канд. мед. наук. Москва, 2007; 25.
- Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь // Леч. Врач. – 2004. – № 4. – С. 27-32.
- Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения дуспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию // Журн. эксперимент. и клин. гастроэнтерол., гепатол. 2002. № 4. С.1-4.
 Калинин А.В. Функциональные расстройства били-
- Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2002. 3. С. 25-34.
- Минушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (патофизиология, диагностика и лечебные подходы). М., 2002. 16 с.
- 9. Маев И.В., Самсонов А.П., Салова Л.М. и соавт. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей // Учебное пособие. М.: ГОУВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 96 с.
- Харченко Н.В., Черненко В.В., Радонежская Е.В. Постхолецистэктомический синдром или дисфункция сфинктера Одди? // Здоров'я України, — 2003.— № 8 (69). —С. 32-33.
- Maurer K.J., Ihrig M.M., Rogers A.B. et al. Identification of cholelithogenic enterohepatic helicobacter species and their role in murine cholesterol gallstone formation // Gastroenterology. 2005 Apr; 128: 4: 1023-33.

