

Возможности использования нового для России дженерика пантопразола препарата «Санпраз» в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Е.И. Ткаченко, И.Г. Пахомова, Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова

СПбГМА им. И.И. Мечникова (каф. пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии), Санкт-Петербург

Кислотозависимые заболевания органов пищеварения на сегодняшний день занимают одну из лидирующих позиций в структуре патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). К заболеваниям, одним из важнейших патогенетических факторов развития которых является повышение уровня секреции соляной кислоты, как известно, относятся язвенная болезнь, хронический гастродуоденит, синдром Золлингера-Эллисона, хронический панкреатит, опосредованно – НПВП-индуцированные гастропатии (НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), причем клиническая и социальная значимость именно ГЭРБ в последние годы неуклонно возрастает. Данный факт в числе других причин объясняется ростом распространенности ГЭРБ, тогда как в отношении язвенной болезни прослеживается тенденция к уменьшению частоты встречаемости, в связи с чем в конце XX столетия европейское сообщество гастроэнтерологов провозгласило лозунг: «XX век – век язвенной болезни, XXI век – век гастроэзофагеальной рефлюксной болезни». Так, по различным данным, у 25–40% взрослого населения США имеются проявления ГЭРБ [12]. Данные опроса 5 тысяч жителей Европы показали, что изжога снижает качество жизни у 60% европейских респондентов [2], при этом степень снижения качества жизни сопоставима с таковой у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и язвенной болезнью [15].

По результатам российских эпидемиологических исследований, проведенных в 1999–2001 гг. в Новосибирске, Санкт-Петербурге и Красноярске, было отмечено, что от изжоги страдают около 60% жителей Новосибирска и примерно 46% жителей Санкт-Петербурга и Красноярска [2].

Важно также отметить расширение за последние десятилетия спектра предъявляемых пациентами жалоб, в том числе и «внепищеводного» характера, рост таких серьезных осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода, а также увеличение продолжительности консервативной терапии и в ряде случаев – неизбежность хирургического вмешательства.

Вместе с тем, драматичность ситуации заключается и во все возрастающем расширении рамок использования НПВП, прием которых сопряжен с развитием побочных эффектов со стороны ЖКТ, в том числе и пищевода, в результате чего возрастает удельный вес осложненных форм ГЭРБ. Так, Masson D. и соавт. (1999) показали, что развитие рефлюкс-эзофагита, язв и стриктур пищевода отмечается чаще у больных, принимающих НПВП. Singh G. и соавт. (1997) обратили внимание на факт более частой встречаемости поражений пищевода при ревматоидном артрите, чем в популяции. Результаты анализа трехмесячного исследования, проведенного во Франции в конце 2005 года, показали, что среди 10 000 респондентов 6823 (72,6%) принимали НПВП и имели клинические проявления ГЭРБ в виде изжоги и/или регургитации кислого желудочного содержимого в пищевод (Ruszniewski P., Soufflet C. et al, 2006). При этом превалирование симптомов ГЭРБ отмечалось у 27% принимающих НПВП пациентов в возрасте старше 65 лет, среди которых преобладали женщины.

Согласно нашим собственным данным, прием НПВП также достаточно часто индуцирует развитие клинических проявлений ГЭРБ. Так, при опросе 1288 человек, отобранных методом случайной выборки, 53% респондентов предъявляли жалобы, указывающие на возможность наличия ГЭРБ. Обращает на себя внимание то, что 82% опрошенных с характерными жалобами с той или иной степенью регулярности принимали НПВП (41% – постоянно несколько раз в течение месяца). Важно отметить, что при анализе структуры принимаемых препаратов отмечено преимущественное использование ацетилсалициловой кислоты и неселективных НПВП.

На сегодняшний день проблема распространенности ГЭРБ приобретает все большую значимость не только с сугубо медицинских, но и с социально-экономических позиций. Так, наличие изжоги у работающего пациента означает сокращение продолжительности его рабочего времени и уменьшение производительности труда, зависящих от выраженности симптома и его проявлений в ночное время. Подсчитано, что работник с частой изжогой отсутствует на работе до семи часов ежемесячно, а его производительность снижается до 33% [5]. При этом затраты на одного пациента, страдающего ГЭРБ, ежеквартально по самым консервативным подсчетам составляют 240 долларов США [13].

Таким образом, одной из приоритетных задач терапии ГЭРБ является подбор наиболее эффективного и доступного лекарственного препарата, способного обеспечить длительный контроль над симптомами заболевания, а также повысить качество жизни пациентов.

В начале 80-х годов прошлого столетия были синтезированы принципиально новые соединения, избирательно воздействующие на ключевой результирующий механизм выработки соляной кислоты париетальными клетками главных желудочных желез – так называемую протонную помпу (H^+/K^+ -АТФазу), в силу функционирования которой происходит замена иона водорода на ион калия; ион водорода выходит за пределы париетальной клетки, где связывается с анионом хлора и секретуруется в форме хлористоводородной кислоты в просвет желудка [10]. На сегодняшний день ингибиторы протонной помпы (ИПП) представляют собой самые мощные подаватели желудочной секреции и являются основными средствами лечения «кислотозависимых заболеваний». При этом ввиду широкого представительства препаратов данной группы на фармацевтическом рынке, врач зачастую стоит перед выбором назначения того или иного ИПП, и в большинстве случаев данный выбор обуславливают не только аспекты клинической эффективности, но и соображения рентабельности.

В настоящее время в гастроэнтерологической практике используются ингибиторы протонной помпы с несколько различающимися химической структурой и механизмом действия. Широко применяются омепразол (исторически первый – «эталонный» – ИПП), лансопразол, пантопразол, рабепразол, а также эзомепразол. Несмотря на тот факт, что пантопразол был третьим – синтезированным после омепразола и лансопразола – ИПП, на фармацевтическом рынке России этот препарат появился относительно недавно. От своих предшественников пантопразол отличается

только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольном кольцах [1]. Тем не менее, такое химическое строение препарата обуславливает несколько иные свойства пантопразола, являясь более стабильным при значениях pH, близких к нейтральным. Было показано, что при более широком диапазоне значений pH может увеличиваться селективность накопления препарата в каналах париетальных клеток, поскольку у более стабильного соединения меньше шансов прореагировать с тиольными группами белков вне париетальной клетки [6].

Антисекреторный эффект пантопразола при приеме препарата от 20–60 мг в сутки является дозозависимым, а увеличение дозы до 80–120 мг в сутки способствует лишь минимальному дальнейшему усилению ингибирования желудочной секреции [7, 8].

Показания к применению пантопразола не отличаются от таковых при назначении других ИПП. Вместе с тем, долгое время в США приоритетным считалось использование данного препарата в лечении ГЭРБ с эрозивно-язвенным поражением пищевода [11]. По данным ряда рандомизированных многоцентровых исследований, отмечена равнозначная клиническая эффективность использования 40 и 20 мг/сут пантопразола при рефлюкс-эзофагите средней и тяжелой степени выраженности [4, 8].

С учетом всех изложенных обстоятельств целью настоящей работы явилось изучение эффективности (по динамике симптоматики и эндоскопической картины) и безопасности дженерика пантопразола препарата «Санпраз» у больных с различными формами ГЭРБ (эрозивным [ЭРБ] и неэрозивным [НЭРБ]) ее вариантами, а также оценка качества жизни пациентов на фоне проводимого лечения.

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью в исследование были включены 17 человек с ГЭРБ (8 человек с ЭРБ (степени А и В по Лос-анджелесской классификации) и 9 – с НЭРБ с признаками поверхностного воспаления (отек, гиперемия) слизистой оболочки нижних отделов пищевода). В обеих подгруппах пациенты были пропорционально представлены в возрастном диапазоне от 18 до 70 лет (средний возраст составил 47 ± 13 лет), наблюдались преимущественно мужчины (59%).

Всем пациентам проводился осмотр и стандартизированный опрос для оценки динамики клинических проявлений заболевания на фоне лечения. Степень выраженности клинических проявлений определялась методом субъективной самооценки больными собственных ощущений с использованием градации в баллах: 0 – отсутствие признака, 1 – признак выражен слабо, 2 – признак выражен умеренно, 3 – признак резко выражен. Осмотр и опрос проводился на 1-й, 2–7-й, 14-й дни и далее каждые две недели до 8 недель наблюдения. Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (ФГДС) выполнялось до начала терапии, контроль – через две недели от начала лечения. При сохранении эрозивных (язвенных) дефектов слизистой пищевода – каждые две недели до их эпителизации (рубцевания). Для оценки степени выраженности эндоскопических изменений в пищеводе использовалась Лос-Анджелесская классификация 2002 года.

Всем пациентам производилось 24-часовое мониторирование интрагастрального и интрапищеводного pH с помощью автономного ацидогастрометра «Гастроскан-24» по общепринятой методике. Контроль pH посредством суточного pH-мониторирования назначался через 7 дней от начала терапии. Если пациенты получали антисекреторные препараты ранее, то последние отменяли за неделю до начала участия в исследовании.

Кроме того, производилась оценка показателей качества жизни по опроснику SF-36 у всех пациентов до начала терапии и после достижения клинико-эндоскопической ремиссии.

Все пациенты получали препарат «Санпраз» в дозе 40 мг в сутки в течение 8 недель.

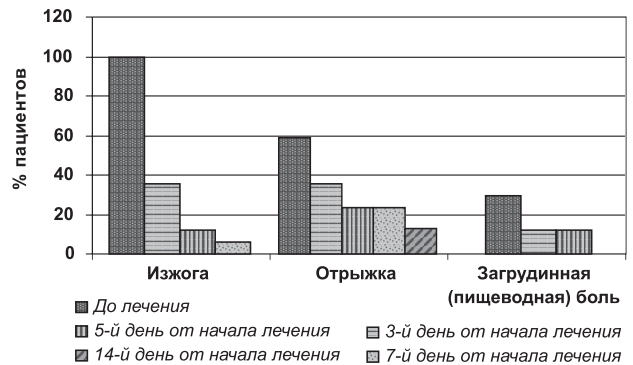


Рис. 1. Динамика купирования клинических симптомов ГЭРБ. По оси абсцисс – клинические симптомы, по оси ординат – процент больных с жалобами. * $p < 0,05$ – статистически достоверно.

Результаты исследования и их обсуждение

На момент включения в исследование все пациенты с ГЭРБ испытывали изжогу, причем 8 из них и в ночное время. Помимо изжоги 10 пациентов предъявляли жалобы на регургитацию (отрыжку), 3 – на осиплость голоса, 2 – на периодические приступы удушья и кашля, преимущественно в ночные часы. Кроме того, 5 больных жаловались на загрудинные боли некардиального характера.

На фоне проводимой терапии уже к 3 дню лечения у большинства пациентов с ГЭРБ (11 человек, 64,7%) отмечалась статистически достоверная положительная динамика ($p < 0,05$), что проявлялось уменьшением выраженности изжоги. У 15 (88,2%) пациентов полное нивелирование изжоги было отмечено к 5 дню лечения. К концу 1-й недели терапии изжога была купирована у 94,1% пациентов с ГЭРБ (рис. 1). Через 2 недели приема данный симптом не регистрировался.

Полнота купирования отрыжки и загрудинной (пищеводной) боли имела несколько иную динамику. Так, на 3-й день от начала лечения отрыжка регистрировалась у 35,3% пациентов, к 5-му дню – у 23,5% больных. Через две недели эти жалобы периодически отмечались у 12,7% пациентов. Данное обстоятельство объясняется, вероятно, выраженными двигательными расстройствами пищевода и кардиального жома. Жалобы на загрудинную (пищеводную) боль на 5-й день сохранялись у 11,7% пациентов, тогда как уже к концу 1-й недели отмечалось нивелирование последних.

Кроме того, важно подчеркнуть, что пациенты, имеющие внепищеводные проявления ГЭРБ, к концу первой недели терапии санпразом отметили уменьшение осиплости голоса по утрам, а к 14 дню терапии данный симптом не проявлялся ни у

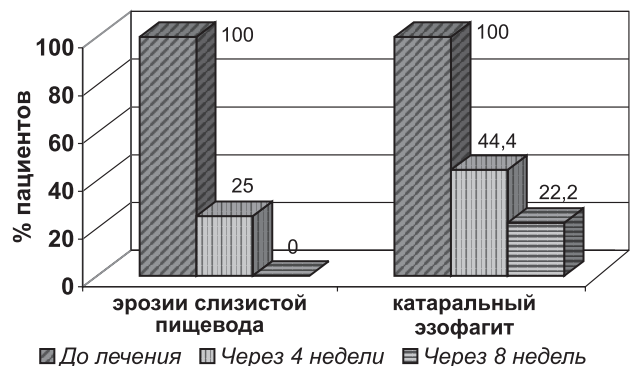


Рис. 2. Эндоскопическая динамика регрессии структурных изменений в слизистой оболочке пищевода на фоне лечения санпразом в дозе 40 мг/сут у пациентов с ГЭРБ. По оси абсцисс – варианты патологических изменений слизистой пищевода, по оси ординат – процент пациентов. * $p < 0,05$ – статистически достоверно.

Таблица. Влияние санпраза на уровень интрагастрального и интрапищеводного рН

Показатели	До лечения	На 7-й день от начала лечения (доза 40 мг/сут)
Среднесуточный интрагастральный рН	2,27 ± 0,46	5,63 ± 1,87
% суточного времени с рН > 4 в желудке	24,4 ± 12,4	78,8 ± 15,3
% суточного времени с рН < 4 в пищеводе	8,82 ± 3,04	3,76 ± 2,42
Общее число рефлюксов за сутки	82,5 ± 34,3	21 ± 11,7

кого. Приступы удушья также уменьшились к 7 дню терапии с $4,0 \pm 0,3$ до $2,3 \pm 0,5$ в неделю. К концу третьей недели терапии во всех случаях увеличилась продолжительность сна за счет исчезновения ночных приступов удушья и кашля.

При оценке результатов эндоскопического обследования было установлено, что через 4 недели лечения полное заживление эрозий в пищеводе отмечалось у 75% пациентов. Через 8 недель терапии у всех больных эрозивные дефекты в слизистой пищевода не выявлялись. Кроме того, выраженность гиперемии слизистой пищевода значительно уменьшилась через 4 недели лечения, при этом у 77,8% больных к 8-й неделе от начала терапии эндоскопических изменений не определялось (рис. 2).

Данные суточного рН-мониторирования (таб.) выявили факт исходного повышения желудочной кислотности у большинства пациентов с ГЭРБ (среднесуточный интрагастральный рН = $2,27 \pm 0,46$), что совпадает с результатами ряда исследований [14], подтверждающих ведущую роль уровня секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка в патогенезе ГЭРБ. Динамика оценки суточного рН-мониторирования показала то, что препарат “Санпраз” обладает выраженным антисекреторным эффектом. Так, процент суточного времени с рН > 4 в желудке увеличился более чем вдвое, а процент времени с рН < 4 в пищеводе уменьшился в среднем с 8,82 до 3,76. Общее число рефлюксов за сутки с 82,5 сократилось до 21.

Кроме того, как видно из данных таблицы, санпраз оказывает опосредованное влияние и на количество гастроэзофагеальных рефлюксов в течение суток, уменьшая число последних более чем наполовину.

При анализе показателей качества жизни больных ГЭРБ в зависимости от эндоскопической картины отмечено стати-

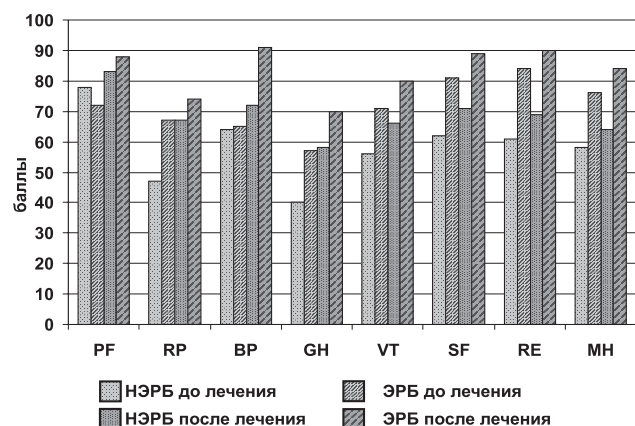


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни SF-36 у больных ГЭРБ на фоне лечения. По оси абсцисс – шкалы качества жизни: PF – физическое функционирование; RP – ролевое физическое функционирование; BP – шкала боли; GH – общее здоровье; VT – жизнеспособность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое эмоциональное функционирование; MH – психологическое функционирование. По оси ординат – баллы. * $p < 0,05$ – статистически достоверно.

стически достоверное ($p < 0,05$) их снижение при НЭРБ по сравнению с ЭРБ по всем шкалам, кроме шкалы физического функционирования и шкалы боли (рис. 3). На фоне лечения дженериком пантопразола препаратом “Санпраз” отмечалась положительная динамика по всем показателям качества жизни у всех пациентов, с наибольшей выраженностью по шкалам боли, жизнеспособности, социального и ролевого эмоционального функционирования, особенно у больных ЭРБ.

Более чем пятнадцатилетний опыт использования ИПП показал безопасность применения данных лекарственных препаратов. Вместе с тем, побочные эффекты приема ИПП изредка встречаются и могут проявляться головной болью, диспептическими явлениями, абдоминальной болью, повышением печеночных трансаминаз. При этом, по данным ряда исследований, большее количество нежелательных явлений зарегистрировано в связи с приемом лансопразола и эзомепразола, меньшее – пантопразола и рабепразола [3, 9]. При оценке побочных эффектов при приеме ИПП “Санпраз” за время наблюдения нежелательных явлений отмечено не было.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что начало использования санпраза в гастроэнтерологической практике знаменует собой появление в арсенале антисекреторных препаратов еще одного средства с надежным и предсказуемым клиническим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. – М., 2001. – 304 с.
- Маев И.В., Вьючнова Е.С., Щекана М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Лечащий врач. – 2004. – № 4. – С. 21–33.
- Barkun A.N., Aockeram A., Fedorak R. A critical review of acid suppression in non variceal acute upper gastrointestinal bleeding // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 12. – P. 1565–1584.
- Corinaldesi R, Valentini M, Belaiche J. et al. Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicentre study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1995. – Vol. 9. – P. 667–671.
- Dean B.B., Crawley J.A., Schmitt C.M. et al. The burden of illness of gastroesophageal reflux disease: impact on work productivity // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17, No. 10. – P. 1309–1317.
- Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // Drugs. – 1996. – Vol. 51, No. 3. – P. 460–482.
- Koop H., Kuly S. et al. Intragastric pH and serum gastrin during administration of different doses of pantoprazole in healthy subjects // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 8. – P. 915–918.
- Mossner J., Holscher A.H., Herz B. et al. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1995. – Vol. 9. – P. 321–326.
- O'Connor H., Sebastian S. The burden of Helicobacter pylori infection in Europe // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. Vol. 18 (Suppl. 3). – P. 38–44.
- Olbe L. Proton pump inhibitors. – Basel: Birkhauser Verlag, 1999.
- Protonix (pantoprazole sodium) delayed-release tablets package insert. Philadelphia: Wyeth Laboratories, 2000.
- Savarino V., Mela G.S., Zentilin P. et al. Comparison of 24-h control of gastric acidity by three different dosages of pantoprazole in patients with duodenal ulcer // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 1241–1247.
- Scott M., Gelhot A.R. Gastroesophageal reflux disease: diagnosis and management // Am. Fam. Phys. – 1999. – Vol. 59. – P. 1161–1169.
- Van Herwaarden M.A., Samson M., Smout A.J. Excess Gastroesophageal Reflux in patient with hiatal hernia is caused by mechanisms other than transient les relaxation // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 1439–1446.
- Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease // Dig. Dis. – 2004. – Vol. 22. – P. 108–114.