

Л.Б. Лазебник¹, Е.Д. Ли², О.М. Михеева^{2*}¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии», г. Москва²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», кафедра терапии и семейной медицины

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Резюме

ИПП занимают лидирующее положение в лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения. Пантопразол (Контролок) по сравнению с другими ИПП характеризуется большей химической стабильностью и меньшим потенциалом взаимодействия с печёночной оксидазной системой, которая зависит от цитохрома P450. Пантопразол (Контролок) не аккумулируется в организме, и повторные приёмы препарата в течение суток не влияют на его фармакокинетику. Поэтому нет необходимости в специальном подборе дозы пантопразола у пожилых или у больных с почечной недостаточностью, а также с умеренно выраженной печёночной недостаточностью.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, Контролок.

Abstract

Proton pump inhibitors take the leading place in treatment of acid-related diseases of the digestive system. Compared to other proton pump inhibitors pantoprazole (Controloc) has higher chemical stability and less potential for interaction with hepatic oxidase system, which depends on cytochrome P450. Pantoprazole (Controloc) does not accumulate, and in case of repeated drug intake during the day pharmacokinetics does not change. So, there is no need for special selection of the dose of pantoprazole in elderly patients or in patients with renal insufficiency and with moderate hepatic impairment.

Key words: acid-related diseases, proton pump inhibitors, pantoprazole, Controloc.

ИПП — ингибиторы протонной помпы, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЯБ — язвенная болезнь.

ИПП — препараты, снижающие продукцию соляной кислоты, блокируя водородно-калиевую аденозинтрифосфатазу H^+/K^+ -АТФазу (протонная помпа) в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. H^+/K^+ -АТФаза, состоящая из молекул белков апикальных мембран париетальных клеток, обеспечивает перенос H^+ через мембрану в просвет желудка в обмен на K^+ , используя для этого энергию молекулы АТФ. Далее K^+ транспортируется обратно, вызывая совместный с ним перенос в просвет желудка Cl^- . Соляная кислота присутствует в желудке до начала процесса пищеварения. Выделяют три фазы секреции соляной кислоты:

- *Цералическая фаза* начинается до попадания пищи в желудок и запускается запахом, видом и вкусом пищи, воздействие которых передаётся от центральной нервной системы на клетки желудка через иннервирующие его нервные окончания.

- *Желудочная фаза* начинается после попадания пищи в желудок. За счёт его растяжения выделяется гастрин из G-клеток антрального отдела желудка. Гастрин, воздействуя на париетальные клетки, способствует высвобождению гистамина, стимулируя продукцию соляной кислоты.

- *Кишечная фаза* запускается при попадании пищи в 12-перстную кишку и её растяжении.

Перечислим функции соляной кислоты:

1. Способствует денатурации и набуханию белков в желудке, что облегчает расщепление пептидной связи между аминокислотами протеолитическими ферментами пепсинами, вырабатываемые клетками слизистой оболочки желудка.
2. Активирует пепсиногены, превращая их в пепсины.
3. Создает кислую среду, необходимую для действия ферментов желудочного сока.
4. Обеспечивает антибактериальное действие желудочного сока.
5. Способствует нормальной эвакуации пищи из желудка: открытию пилорического сфинктера со стороны желудка и закрытию со стороны 12-перстной кишки.
6. Возбуждает панкреатическую секрецию.

*Контакты. E-mail: radis t73@gmail.com. Телефон: (495) 665-62-50

Кислотность желудочного сока варьируется за счёт изменения числа функционирующих париетальных клеток и нейтрализации соляной кислоты щелочными компонентами желудочного сока. Чем быстрее секреция соляной кислоты, тем меньше она нейтрализуется и тем выше кислотность желудочного сока. Повышение кислотности желудочного сока запускает выработку блокатора секреции соляной кислоты соматостатина в клетках антрального отдела желудка. ИППП обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств и занимают лидирующее положение в лечении кислото-зависимых заболеваний органов пищеварения:

- диспепсии;
- синдрома Золлингера-Эллисона;
- ЯБ желудка и 12-перстной кишки;
- ГЭРБ;
- гастрита, дуоденит;
- панкреатита;
- повреждений слизистой оболочки желудка, вызванных приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов;
- заболеваний, при которых показана эрадикация *Helicobacter pylori* [2, 7, 12, 14].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИППП

По химическому строению ИППП являются производными бензимидазола, различаясь радикалами, придающие индивидуальные свойства препаратам. Эти свойства касаются продолжительности действия, взаимодействия с одновременно принимаемыми лекарствами. ИППП после прохождения через пищевод и желудок, растворяясь в тонкой кишке, поступают через кровеносные сосуды в печень, затем проникают через мембрану обкладочных клеток слизистой оболочки желудка, концентрируясь во внутриклеточных каналах париетальных клеток. В секреторных каналах (при кислом значении pH) ИППП включаются в протонную помпу, делая её неспособной участвовать в транспорте ионов, необратимо исключая из процесса секреции соляной кислоты. Чтобы париетальная клетка возобновила секрецию кислоты, необходимы вновь синтезированные протонные помпы, свободные от связи с ИППП. Продолжительность антисекреторного эффекта обусловлена скоростью обновления протонных помп. Половина молекул обновляется за 30–48 ч.

При первом приёме ИППП не достигается максимального антисекреторного эффекта, т.к. ингибируются не все молекулы H^+/K^+ -АТФазы, а только находящиеся на секреторной мембране. Когда другая часть, находящаяся

в цитозоле, а также вновь синтезированные H^+/K^+ -АТФазы появляются на мембране, то вступают во взаимодействие с последующими дозами ИППП, полностью реализуя антисекреторный эффект [4, 8–11, 15]. Поскольку ИППП имеют короткий период полураспада, их антисекреторный эффект развивается сравнительно медленно. В среднем к 3-му дню приёма ИППП заблокированными оказываются примерно 70% помп.

Многочисленными исследованиями было показано, что чем меньше кислотность (больше значение pH), тем раньше достигается эффект от лечения ИППП. Для кислото-зависимых заболеваний важно, чтобы pH в желудке был более 4,0 в течение не менее 16 ч в сут [6]. ИППП дозозависимо подавляют базальную (ночную и дневную) и стимулированную (вне зависимости от вида стимула) секрецию соляной кислоты, предупреждая усиление секреции после приёма пищи.

Чтобы продукция кислоты возобновилась, необходим синтез H^+/K^+ -АТФаз *de novo*, что определяет продолжительность терапевтического действия ИППП. Отмена препарата не сопровождается феноменом рикошета, а кислотопродукция восстанавливается в течение нескольких дней после синтеза новых молекул H^+/K^+ -АТФазы. Терапия ИППП обеспечивает клинико-эндоскопическую ремиссию при кислото-зависимых заболеваниях. Они поддерживают значения pH в желудке в пределах, благоприятных для заживления язвы желудка или 12-перстной кишки. На фоне лечения исчезает болевой синдром и диспептические явления, нормализуется морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка, сокращаются сроки рубцевания пептических язв. Применение при ГЭРБ способствует уменьшению времени экспозиции соляной кислоты в пищеводе.

ИППП увеличивают концентрацию антибактериальных средств в слизистой оболочке желудка, поддерживая высокие значения pH. Включение ИППП в состав эрадикационной терапии рекомендуется при ЯБ желудка и 12-перстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, хеликобактерном гастрите с выраженными изменениями слизистой оболочки желудка, мальтомах желудка низкой степени злокачественности, после эндоскопического удаления опухоли желудка. ИППП при хроническом панкреатите способствуют купированию болевого синдрома за счёт подавления секреции и снижения интрапанкреатического давления [13]. В России зарегистрированы 5 ИППП (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол). Большинство исследований показывает, что эффективность сопоставимых доз различных ИППП в курсовом лечении кислото-зависимых заболеваний одинакова. Однако ИППП отличает скорость наступления и продолжительность антисекреторного действия, особенности метаболизма, межлекарственного взаимодействия [3]. У всех ИППП продолжительность антисекреторного эффекта коррелирует не с концентрацией препарата в плазме крови, а с площадью под фармакокинетической кривой «концентрация-время»

(AUC), которая отражает количество препарата, достигшего протонной помпы. AUC омепразола и эзомепразола увеличиваются в течение первых дней приёма, после чего достигают плато. У лансопразола, пантопразола (Контролок) и рабепразола эти показатели не меняются.

Существует вероятность изменения эффектов лекарственных средств при совместном приёме с ИПП. Снижение активности изоформ цитохрома P450 лежит в основе межлекарственных взаимодействий и возможных побочных эффектов ИПП. Наибольшее значение придается воздействию на изофермент CYP2C19, поскольку он участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов. Среди ИПП пантопразол (Контролок) имеет самую низкую афинность к системе цитохрома P450, поскольку после метаболизма в этой системе дальнейшая трансформация происходит под воздействием сульфатотрансферазы цитозоля. Это объясняет меньший потенциал межлекарственных взаимодействий пантопразола (Контролок), чем у других ИПП. Поэтому пантопразол (Контролок) предпочтительнее у больных, получающих несколько лекарственных препаратов.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПАНТОПРАЗОЛА ПЕРЕД ДРУГИМИ ИПП

После приёма внутрь пантопразол (Контролок) быстро всасывается. Приём пищи не оказывает влияния на биодоступность препарата и максимальную концентрацию. Абсолютная биодоступность пантопразола (Контролок) для таблетированной формы препарата, резистентной к желудочному соку, составляет приблизительно 77%.

$C_{\max}$ в плазме крови при пероральном применении достигается через 2–2,5 ч при дозе 20 мг и через 2,5 ч при дозе 40 мг. Данный показатель остаётся постоянным после многократного применения. Одновременное применение таблеток пантопразола (Контролок) с пищей не влияет на AUC и $C_{\max}$.

Связывание пантопразола (Контролок) с белками плазмы крови составляет 98%. Метаболизируется в печени. Основной путь выведения — с мочой (около 80%) в виде метаболитов пантопразола, в небольшом количестве выводится с калом. Период полувыведения препарата — 1 ч. Основной метаболит имеет удлинённый период полувыведения (1,5–2 ч), чем пантопразол (Контролок). В связи со специфической активацией пантопразола в париетальных клетках период полувыведения не коррелирует с длительностью действия (угнетения секреции кислоты).

При пероральном приёме в дозе 20 мг антисекреторный эффект отмечается спустя 1 ч, а максимума достигает спустя 2–4 ч. После окончания приёма препарата через 3–4 дня нормализуется секреторная активность. Фармакокинетика одинакова как после однократного, так и после многократного применения препарата. Панто-

празол (Контролок) по сравнению с другими ИПП при нейтральном pH характеризуется большей химической стабильностью и меньшим потенциалом взаимодействия с печёночной оксидазной системой, которая зависит от цитохрома P450. Пантопразол (Контролок) не аккумулируется в организме и повторные приёмы препарата в течение суток не влияют на его фармакокинетику. Поэтому нет необходимости в специальном подборе дозы пантопразола у пожилых или у больных с почечной недостаточностью, а также с умеренно выраженной печёночной недостаточностью.

ИПП, обладая мощным атисекреторным эффектом, являются препаратами выбора у больных ГЭРБ, т.к. позволяют контролировать интрагастральный и интраэзофагеальный pH в течение длительного времени [1, 5, 16]. Больные ГЭРБ, в патогенезе которой важное значение имеет дневная секреция, и особенно после приёма пищи, должны принимать ИПП до завтрака. Время суток и приём пищи не влияют на активность препарата. Таблетки проглатывают целиком, запивая жидкостью.

При монотерапии ГЭРБ препарат назначается в дозе 40 мг/сут, с увеличением дозы до 80 мг/сут при эрозивных и язвенных формах рефлюкс-эзофагита. Продолжительность курса при ГЭРБ — 4–8 недель.

Больные ЯБ должны принимать ИПП 2 раза в день (утром и вечером), т.к. только в этом случае достигается примерно равное подавление желудочной секреции в дневные и ночные часы, что важно для действия антибиотиков, применяемых в схемах тройной терапии утром и вечером, а также для ночной секреции, которая наиболее важна для возникновения ночных симптомов у больных ЯБ.

При лечении ЯБ желудка и 12-перстной кишки, эрозивного гастрита (в т.ч. связанных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов) препарат применяют в дозе 40–80 мг в сут. Курс лечения составляет 2 недели при обострении ЯБ 12-перстной кишки и 4–8 недель при обострении ЯБ желудка. Противоречивое лечение ЯБ желудка и 12-перстной кишки — по 20 мг в сут. Таким образом, пантопразол (Контролок) является одним из эффективных ИПП, используемых в лечении кислотозависимых заболеваний.

Существенным положительным фактором, который влияет на выбор препарата пантопразола (Контролок) в общей врачебной сети, является минимальная вероятность развития лекарственных взаимодействий, особенно у лиц пожилого возраста, одновременно принимающих несколько лекарственных препаратов.

®

Список литературы

1. Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? // Медицинский альманах. 2010. № 1(10) март. С. 127–130.



КОНТРОЛОК — КОГДА КОНТРОЛЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМ

Активное вещество — пантопразол

Сокращенная информация по назначению: язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит (в т.ч. связанный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ (т.е. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь); синдром Золлингера-Эллисона; эрадикации *Helicobacter Pylori* в комбинации с антибактериальными средствами; лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация). **Противопоказания:** гиперчувствительность, диспепсия невротического генеза, злокачественные заболевания ЖКТ. Препарат нельзя назначать детям, т.к. данных о его клиническом применении в педиатрической практике нет. **С осторожностью:** беременность, период лактации, печеночная недостаточность. **Способ применения и дозы:** язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, эрозивный гастрит — по 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 2-4 недели при язвенной болезни ДПК и 4-8 недель — при язвенной болезни желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori* — по 40 мг 2 раза в сутки. Эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, связанные с приемом НПВП, — по 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Профилактика на фоне длительного применения НПВП — по 20 мг в сутки. Рефлюкс-эзофагит — по 20-40 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Противорезидивное лечение — по 20 мг в сутки. Внутривенное применение препарата Контролок рекомендовано в случаях, когда невозможен пероральный прием препарата. Рекомендованной дозой является 40-80 мг в сутки. В случае применения препарата в суточной дозе свыше 80 мг, доза может быть разделена и вводиться дважды в день. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг пантопразола. **Побочное действие:** аллергические реакции (кожная сыпь, зуд и гиперемия кожи, анафилактические реакции, включая анафилактический шок), головная боль, диарея, тошнота, боли в верхней части живота, запор, метеоризм, болезненное напряжение молочных желез, гипертермия; очень редко — депрессия, слабость, головокружение, нарушение зрения. Во время применения пантопразола у одного пациента из миллиона может появиться тяжелое гепатоцеллюлярное повреждение с желтухой или нарушение функции печени. Полная информация содержится в инструкции по применению.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Полная информация в инструкции по применению.

ООО «Такеда Фармасьютикалс». 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.takeda.com

Дата выпуска рекламы: июнь 2013.

Регистрационное удостоверение
Флаконы: ЛРС-004368/08-070608
Таблетки: П №011341/01-280408

2. Брискин Б.С., Гарсия Х.С. Возможности использования ингибитора протонной помпы омепразола (лосек) для лечения кровоточащих дуоденальных язв // Фарматека. № 4–5 (100). 2005. С. 8–12.
3. Булгаков С.А. Феномен ночного кислотного прорыва на фоне лечения ингибиторами протонной помпы и его терапевтическая коррекция // Фарматека. 2012. № 13. С. 62–66.
4. Васильев Ю.В. Ингибиторы протонного насоса // Лечащий Врач. 2007. № 1. С. 16–19.
5. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. В книге «Болезни пищевода» под редакцией В. Т. Ивашкина, А. С. Трухманова. Москва: Триада-Х, 2000. С. 56–68.
6. Исаков В.А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах // Consilium Medicum. 2006. № 7. С. 3–7.
7. Калмыкова Е.А., Лучинкин И.Г., Сардаров Р.Ш., Силуянов С.В., Сохиян М.Б., Ступин В.А., Токарева Е.Ю. Инъекционные формы блокаторов желудочной секреции в профилактике рецидивов язвенных кровотечений // РМЖ. 2007. Т. 15, № 29. С. 7–11.
8. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Стандарты «Диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*». Проект программы. Второе Московское соглашение, 6 февраля 2004 г. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 2. С. 5–12.
9. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Григорьев П.Я. Терапия кислотозависимых заболеваний: проект (Первое Московское соглашение, 5 февраля 2003 г.). Москва: Анахарсис. 2003.
10. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: как оптимизировать лечение кислотозависимых заболеваний // РМЖ. 2003. Т. 11, № 5. С. 18–21.
11. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике // Фарматека. 2002. № 9. С. 3–8.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Пирогова А.И., Овсянникова Е.В. Эффективность париета в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. № 3. 2003. С. 18–24.
13. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Дичева Д.Т. Фармакологические и клинические основы применения ингибиторов протонной помпы // Актуальные проблемы гастроэнтерологии. 2012. 28 ноября. Москва. С. 38–45.
14. Охлобыстин А.В. Диагностика и лечение синдрома Золлингера-Эллисона // РМЖ. 1998. Т. 6, № 7. С. 6–9.
15. Стандарты «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*». Третье Московское соглашение, 4 февраля 2005 г. Под редакцией Л. Б. Лазебника и Ю. В. Васильева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. № 3. С. 3–6.
16. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В. и др. Ингибиторы протонной помпы: новые возможности индивидуального подбора терапии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Лечащий врач. 2012. № 6. С. 18–20.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Руководство и редакция журнала выражают благодарность компании Takeda.

ЦИКЛ ШКОЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПРОШЁЛ С БОЛЬШИМ УСПЕХОМ

С начала июня РНМОТ и «Архив внутренней медицины» провели 4 школы. Первая — «Цитопротективная терапия: иллюзии и реалии», прошла в Перми, вторая — «Коморбидный пациент в клинике и на амбулаторном приёме у терапевта» в Нижнем Новгороде. Две школы по теме: «Жировая болезнь печени в практике врача-терапевта» прошли в Орле, а также в Мос-



Оживлённая дискуссия по теме школы молодых специалистов с проф. А. Л. Вёрткиным

кве. Для чтения лекций «Архив внутренней медицины» и РНМОТ привлекают самых авторитетных опинион-лидеров, много лет занимающихся проблемами, освещаемыми школами.

В каждой из школ планировалось собрать 100 участников, однако конференц-залы едва вместили всех желающих послушать лекции и поучаствовать в дискуссиях. Всем желающим была предоставлена возможность получить лекционные презентации и ответы на интересные вопросы. В беседах с лекторами во время кофе-паузы врачи подчёркивали необходимость проведения подобных мероприятий и актуальность затрагиваемых проблем, давали положительные отзывы: «Я первый раз видел, чтобы участники прямо из конференц-зала звонили коллегам, настойчиво приглашали их немедленно подъехать и послушать лекции!», «Очень интересная тема, доброжелательные лекторы, доступное изложение материала», «Мне понравилось, что можно не только пополнить знания и пообщаться, но и подписаться на журнал, а также вступить в Общество терапевтов».

Школы прошли настолько успешно, что во 2-м полугодии 2013 г. и далее «Архив внутренней медицины» и РНМОТ уделят большое внимание реализации этого проекта. Утверждение дальнейшего плана школ вынесено на повестку дня заседания Президиума РНМОТ.