УДК 616.33-005.1-085.276+616.34-005.1-085.276+615.276.065 ISSN 1727-5725

І.Г. Палій [1], С.В. Заїка [1], С.П. Колісник [1], В.В. Вавринчук [1], І.О. Салабай [2]

[1] Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

[2] Обласний кардіологічний диспансер, Хмельницький

Роль інноваційної форми пантопразолу в лікуванні хворих на НПЗП-гастропатію

Ключові слова

НПЗП-гастропатія, ерадикація Helicobacter pylori, пантопразол, «Нольпаза», гастро-рН-моніторинг, дихальний уреазний тест.

У сучасних умовах нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко використовують у кардіологічній, ревматологічній, хірургічній практиці. Так, щоденно у світі НПЗП використовують близько 30 млн хворих. Однак усі НПЗП, незалежно від ступеня селективності, мають ульцерогенну дію. Саме тому ерозивно-виразкові ушкодження слизової оболонки шлунка (СОШ) та дванадцятипалої кишки (СО ДПК), які виникають під час прийому НПЗП (так звані НПЗП-гастропатії), мають високу частоту поширення. Для цієї патології характерна стерта клінічна картина, що часто може маніфестувати шлунково-кишковими кровотечами [2, 5, 10].

Про актуальність вивчення проблеми НПЗП-гастропатій свідчать результати аналізу причин кровотеч у хворих, госпіталізованих в обласний центр шлунково-кишкових кровотеч м. Хмельницького (рис. 1). Якщо у 2008 р. частка хворих, у яких кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) були пов'язані з прийомом НПЗП, становила 15,4 %, то у 2011 р. — 33,3 %, тобто спостерігається тенденція до її невпинного зростання.

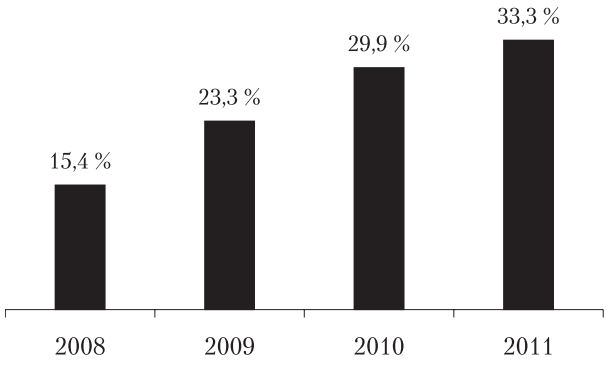


Рис. 1. **Динаміка шлунково-кишкових кровотеч, пов'язаних з прийомом НПЗП, у м. Хмельницькому (власні дані)**

Єдиним модифікувальним фактором ризику, при виключенні якого зменшується ймовірність виникнення ерозивно-виразкових пошкоджень та їхніх ускладнень з боку СОШ та СО ДПК у хворих на НПЗП-гастропатію, є інфекція *Helicobacter pylori*. З огляду на це, в Маастрихтському консенсусі III наведено рекомендації щодо діагностики та лікування *H. pylori*-інфекції у хворих, яким планується тривалий прийом як неселективних (ацетилсаліцилова кислота, диклофенак та ін.), так і селективних (коксиби, німесулід) НПЗП [8, 13].

У всіх схемах ерадикації *H. pylori*, рекомендованих Маастрихтськими консенсусами (I, II, III), як кислотоблокувальні препарати переважно використовують блокатори H^+/K^+-АТФази. Це пояснюється тим, що ці препарати, крім суто кислотоінгібувальної дії, з одного боку, мають певний інгібувальний вплив на *H. pylori*, а з іншого — створюють умови для потужнішої дії антибіотиків [4, 7, 12].

Кислотосупресивна фармакотерапія, яку проводять у пацієнтів з НПЗП-гастропатіями, має задовольняти низку вимог:

- внутрішньошлунковий pH > 3,0 протягом 18 год на добу для рубцювання ерозивно-виразкових пошкоджень [17];
- внутрішньошлунковий pH > 5,0 не менше 16 год на добу для проведення антигелікобактерної фармакотерапії, оскільки це дає змогу анти-

бактеріальним препаратам розпочати свою бактерицидну дію в шлунку [18];

· відсутність «нічного кислотного прориву» (внутрішньошлунковий pH не повинен бути менше ніж 4,0 упродовж більше ніж 1 год за нічний період) [22].

Однак, крім цих основних вимог, слід звернути увагу практикуючих лікарів ще на низку нюансів кислотосупресивної фармакотерапії, які можуть відігравати певну роль у забезпеченні ефективності лікування. Так, загальновідомим є той факт, що через особливості хімічної будови всі представники групи блокаторів H^+/K^+-АТФази є кислотолабільними препаратами, які при безпосередньому контакті з кислим шлунковим соком втрачають активність. Усмоктування блокаторів H^+/K^+-АТФази відбувається лише в тонкій кишці [4, 12, 16]. Саме тому в більшості випадків блокатори H^+/K^+-АТФази випускають у кислотостійкій оболонці, яка захищає їх від взаємодії з хлористоводневою кислотою. Виходячи з цього, хворим не рекомендують розжовувати, роздавлювати чи приймати ці лікарські засоби у вигляді половини таблетки через імовірність втрати фармакологічної дії препарату [4, 16].

Оригінальну форму випуску пантопразолу під торговельною назвою «Нольпаза» запропонувала фармацевтична компанія КРКА. Особливістю цього препарату є наявність мінімікросфер безпосередньо всередині таблетки, вкритої ентеросолюбною оболонкою. Після проходження через пілоричний відділ шлунка таблетка розчиняється, що спричиняє звільнення мінімікросфер. Така форма випуску дає змогу забезпечити сталу терапевтичну концентрацію пантопразолу вже на початку фармакотерапії [3, 6].

Іншою проблемою фармакокінетики блокаторів H^+/K^+-АТФази є «ефект першого проходження крізь печінку», де більша частина препарату інактивується. Зокрема, це стосується омепразолу та лансопразолу, які швидко метаболізуються ізоензимом CYP2C19 (5-мефетоїн гідроксилазою) [20, 21]. За цих умов кислотосупресивна дія блокаторів H^+/K^+-АТФази залежатиме від активності ізоензиму CYP2C19.

За поліморфізмом гена CYP2C19 виділяють три фенотипові підгрупи людей: швидкі, проміжні та повільні метаболізатори [18]. Серед корінного населення Європи 2/3 представників білої раси належать до швидких метаболізаторів, тому у таких пацієнтів як ефективність кислотосупресивної фармакотерапії (при використанні омепразолу та лансопразолу), так і частота успішної ерадикації *H. pylori* знижуватимуться приблизно на 20 % [23].

Дещо інший шлях метаболізму притаманний пантопразолу — шляхом кон'югації (сульфатування), практично без участі ізоферментів CYP2C19 та CYP3A4. За рахунок цього, по-перше, забезпечується постійна величина його біодоступності вже після першого прийому, а по-друге, пантопразол має найменший серед інших блокаторів H^+/K^+-АТФази вплив на метаболізм інших лікарських засобів [2, 11, 15].

Саме тому, у випадку, коли хворі приймають кілька препаратів різних фармакологічних груп (наприклад, за наявності супутніх захворювань інших органів та систем), у разі необхідності одночасного проведення кислотосупресивної фармакотерапії доцільно використовувати саме пантопразол [1, 9].

Отже, можна зробити такі висновки:

1) хворі з НПЗП-гастропатією, асоційованою з *H. pylori*, потребують обов'язкового проведення антигелікобактеріальної фармакотерапії;

2) як кислотоблокувальний засіб у цьому випадку доцільно використовувати блокатор H^+/K^+-АТФази — пантопразол, як препарат, котрий має найменшу взаємодію із системою цитохромів P450;

3) серед пантопразолів заслуговує на вивчення препарат «Нольпаза» як засіб з інноваційною формою випуску.

Мета роботи — вивчити клінічну ефективність та кислотоблокувальну дію пантопразолу («Нольпаза») при лікуванні хворих на НПЗП-гастропатію.

Матеріали та методи

У клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова обстежено 25 хворих (13 жінок і 12 чоловіків) з ерозивно-виразковими пошкодженнями слизової оболонки антрального відділу шлунка та ДПК. У всіх обстежених в анамнезі захворювання був прийом НПЗП: 18 (72 %) пацієнтів приймали ацетилсаліцилову кислоту як антиагрегант, 7 (28 %) — отримували НПЗП у зв'язку з лікуванням патології хребта та суглобів.

Середній вік обстежених становив (45,8 ± 2,3) року, зріст — (168,5 ± 2,5) см, маса тіла — (68,7 ± 2,3) кг.

Усім пацієнтам виконано верхню ендоскопію на апараті Pentax FG-29-P.

Інфікованість *H. pylori* визначали за допомогою ^{13}C-уреазного дихального тесту за допомогою інфрачервоного аналізатора IRIS у клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії або швидким уреазним тестом (URE-H. pylori-тест) у центрі первинної медико-санітарної допомоги № 2 м. Вінниці.

З метою ерадикації *H. pylori* пацієнти отримували 7-денний курс антигелікобактерної фармакотерапії:

1. «Нольпаза» у дозі 0,04 г 2 рази на добу за 30 хв до їди.
2. Кларитроміцин («Фромілід») у дозі 0,5 г 2 рази на добу.
3. Амоксицилін у дозі 1,0 г 2 рази на добу.

У подальшому хворі продовжували прийом «Нольпази» в дозі 0,04 г 2 рази на добу протягом 14 днів.

Для оцінки ефективності призначеного лікування ми дослідили динаміку клінічних симптомів захворювання та вивчили показники внутрішньошлункового pH на 5-ту добу від початку лікування, а також провели контроль ерадикації через 4 тиж після відміни «Нольпази».

Добовий гастро-pH-моніторинг виконували за допомогою оригінальної вітчизняної комп'ютерної системи аналізу внутрішньопорожнинного pH (ацидогастрограф АГ-1pH-М), створеної медико-інженерним колективом під керівництвом проф. В.М. Чернобрового.

Перед проведенням дослідження здійснювали градуювання мобільного накопичувача pH-метричної інформації і pH-мікрозонда в буферних розчинах з pH 1,68, 4,01 і 6,86, підігрітих до температури 37 °С.

pH-мікрозонд вводили пацієнтам у шлунок трансназально на глибину 55—57 см з таким розрахунком, щоб активний електрод був розташований у середній третині тіла шлунка. Орієнтиром для вибору глибини введення pH-мікрозонда слугували мінімальні значення pH у шлунку. Накопичувач pH-метричної інформації проводив заміри внутрішньостравохідного pH з інтервалом 8 с [14].

Ми проаналізували результати добового-гастро-pH-моніторингу за такими критеріями:

1) тривалість часу з внутрішньошлунковим pH понад 3,5;

2) тривалість часу з внутрішньошлунковим pH понад 5,0;

3) тривалість часу з внутрішньошлунковим pH менше ніж 4,0 за нічний період.

Оцінку кислотосупресивної ефективності «Нольпази» проводили за денний (07:00—22:00) та нічний (22:00—07:00) період.

Також вивчали показники мінімального і максимального pH.

Контроль ерадикації *H. pylori* проводили лише неінвазивним ^{13}C-уреазним дихальним тестом за допомогою інфрачервоного аналізатора IRIS.

При статистичній обробці отриманих результатів вираховували середню арифметичну і стандартну похибку середньої арифметичної. Обчислення статистичної вірогідності розбіжностей показників виконували за t-критерієм Стьюдента з використанням спеціальних таблиць.

Результати та обговорення

На 5-ту добу лікування спостерігали вірогідне зменшення ($p < 0,01$) порівняно з початком лікування симптомів захворювання (рис. 2). Так, якщо до початку лікування біль в епігастрії мав місце у всіх обстежених, нічний біль — у 17, печія — у 8, на тяжкість після їди скаржилися 13 пацієнтів, то на 5-ту добу лікування біль в епігастрії зберігався лише в 1 хворого, тяжкість після їди — у 2. Такі симптоми, як нічний біль та печія, під час контрольного огляду були відсутні. Якщо до початку лікування біль при пальпації в пілородуоденальній зоні визначався у 23 обстежених, то на 5-ту добу лікування цей симптом зберігався лише у 3 хворих. Різниця була вірогідною ($p < 0,01$).

При оцінці результатів добового гастро-pH-моніторингу нами встановлено (рис. 3), що тривалість кислотоблокувальної дії (внутрішньошлунковий pH > 3,5) для «Нольпази» становила (23,2 ± 0,94) год/добу. Препарат виявився ефективним як у денний, так і у нічний період. Так, у денний період тривалість внутрішньошлункового pH > 3,5 становила (14,6 ± 0,78) год, а у нічний — (7,8 ± 0,25) год. Таким чином, «Нольпаза» відповідає критеріям ефективності епітелізації ерозивно-виразкових пошкоджень СОШ і СО ДПК.

Оцінка ефективності підтримки «Нольпазою» внутрішньошлункового pH > 5 засвідчила, що на 5-ту добу прийому препарату тривалість періоду з внутрішньошлунковим pH > 5 становила (21,4 ± 0,56) год. За цим критерієм препарат виявився однаково ефективним як у денний

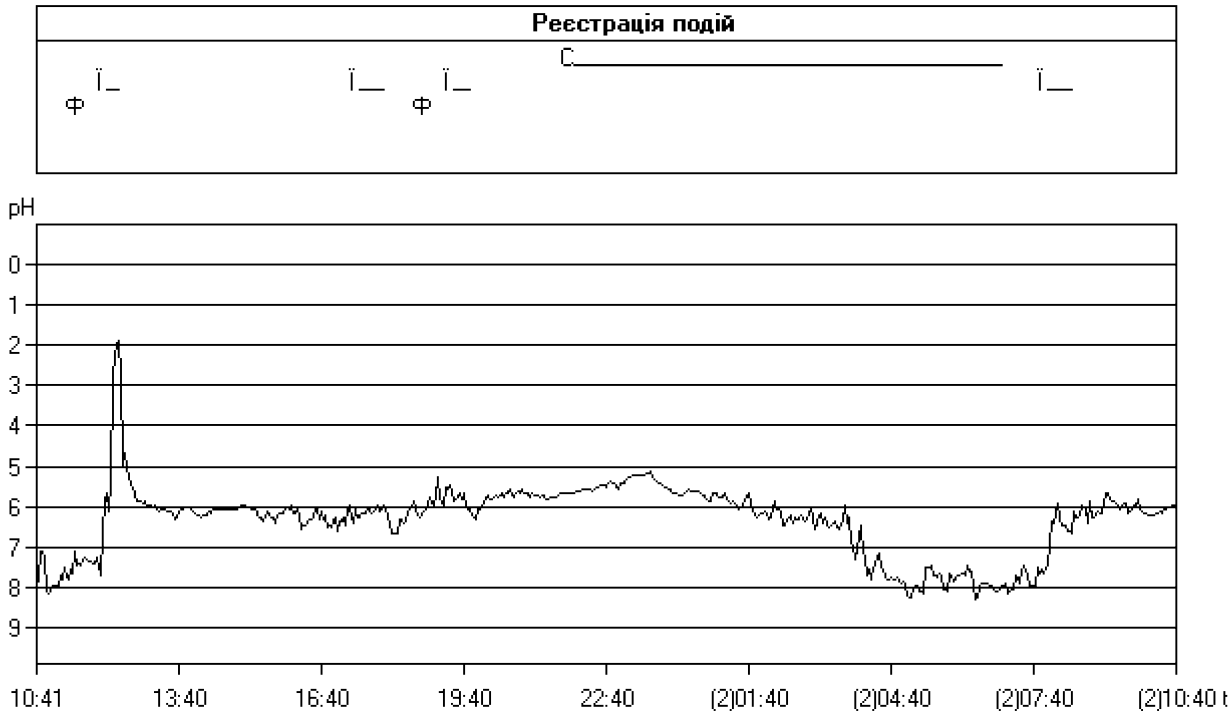
Рис. 2. **Динаміка симптомів захворювання у хворих з НПЗП-гастропатією на 5-ту добу лікування «Нольпазою»**

ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВА ЕКСПРЕС pH-МЕТРІЯ

Дата: 12.05.2011 р. **Час: початок** — 10:41
ПІБ: Д. А. В. N 001719
Дата народження: 03.04.1959 р. **Стать:** ч **Зріст:** 178 см **Маса:** 96 кг
Локус: corpus ventriculi
Реєстрація — **глибина:** 55 см **кількість:** 10818 **тривалість:** 24 год 02 хв 24 с

Вихідні дані та події. Діагноз: НПЗП-гастропатія, виразка ДПК, H. pylori+ (ФЕГДС 05.05.2011), «Нольпаза» 0,04 г 2 рази на добу; 5-та доба лікування.

pH-ГРАМА
Інтервал 10:41 — (2) 10:40, кількість реєстрацій 10800



АНАЛІЗ pH-ГРАМИ (W pH — 4,00)

pH	min	max	Δ	V_L	nW↑	n1W↑	X	σ	m_x	Me	Mo
	1,72	8,40	6,68	0,001	2	1	6,33	1,90	0,02	6,12	6,16

Інтервал pH	n	%
8 (0,86—0,99)	0	0,00
7 (1,00—1,99)	19	0,18
6 (2,00—2,99)	60	0,56
5 (3,00—3,99)	8	0,07
4 (4,00—4,99)	47	0,44
3 (5,00—5,99)	3884	35,96
2 (6,00—6,99)	4351	40,29
1 (7,00—7,99)	1924	17,81
0 (8,00—8,50)	507	4,69

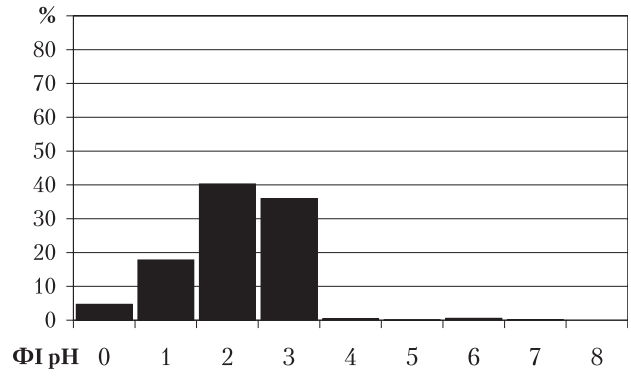


Рис. 3. **Добовий гастро-pH-моніторинг хворого Д. на 5-ту добу прийому «Нольпази» в дозі 0,04 г 2 рази на добу**

((14,3 ± 0,56) год), так і у нічний ((7,26 ± 0,45) год) період. Таким чином, «Нольпаза», згідно з даними добового гастро-pH-моніторингу, відповідала критеріям, які висуваються до кислотосупресивної терапії під час проведення антигелікобактерної фармакотерапії.

Під час аналізу результатів добового гастро-pH-моніторингу нами не встановлено наявності феномену «нічного кислотного прориву» на тлі лікування «Нольпазою». Так, тривалість періоду з внутрішньошлунковим pH < 4,0 упродовж доби становила (0,8 ± 0,37) год, у денний період — (0,62 ± 0,22) год та у нічний — (0,2 ± 0,08 год).

Показник pH_{min} під час проведення фармакотерапії становив за добу 3,8 ± 0,12, за денний період — 4,0 ± 0,11, за нічний — 3,6 ± 0,14, pH_{max} за добу — відповідно 8,12 ± 0,08; 8,2 ± 0,04 і 8,0 ± 0,06. Отримані результати також свідчать про високу ефективність «Нольпази» щодо блокування секреції хлористоводневої кислоти в парієнтальних клітинах шлунка.

Через 4 тиж після відміни «Нольпази» хворим проведено ^{13}C-уреазний дихальний тест. Ерадикації *H. pylori* вдалося досягти у 24 (96 %) хворих з НПЗП-гастропатією і лише в 1 випадку тест виявився позитивним.

Таким чином, оцінка динаміки симптомів у хворих на НПЗП-гастропатію, результати добового гастро-pH-моніторингу та рівень ерадикації *H. pylori* засвідчили, що використання «Нольпази» в дозі 0,04 г 2 рази на добу відповідає всім критеріям проведення ефективної кислотосупресивної фармакотерапії у хворих на НПЗП-гастропатію. При цьому можливе використання «Нольпази» як з метою досягнення епітелізації ерозивно-виразкових пошкоджень СОШ і СО ДПК, так і для проведення ерадикації *H. pylori* у комплексі з антибактеріальними препаратами.

Відсутність «нічного кислотного прориву» при фармакотерапії «Нольпазою» робить перспективним використання препарату для лікування ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та патологічного нічного гастроезофагеального рефлюксу у хворих з атиповими виявами захворювання.

Висновки

Проблема НПЗП-гастропатії є актуальною для вітчизняної гастроентерології, оскільки збільшується частка хворих, у яких прийом НПЗП призводить до виникнення ерозивно-виразкових пошкоджень СОШ і СО ДПК, які ускладнюються шлунково-кишковою кровотечею.

Призначення «Нольпази» (пантопразолу) в дозі 0,04 г 2 рази на добу відповідає всім критеріям проведення ефективної кислотосупресивної фармакотерапії під час антигелікобактерного лікування у хворих на НПЗП-гастропатію.

Семиденна схема антигелікобактерної фармакотерапії на основі «Нольпази» у дозі 0,04 г 2 рази на добу, кларитроміцину («Фромілід») у дозі 0,5 г 2 рази на добу та амоксициліну в дозі 1,0 г 2 рази на добу сприяє ерадикації *H. pylori* у 96 % хворих на НПЗП-гастропатію.

Перспективою дослідження є вивчення кислотоблокувальної дії «Нольпази» в дозі 0,02 г на добу для профілактики НПЗП-гастропатії у *H. pylori*-негативних хворих з патологією серцево-судинної системи.

Список літератури

1. Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Consilium Medicum.— 2010.— № 8.— С. 36—42.
2. Ингибиторы протонной помпы в лечении гастродуоденальной патологии: критерии выбора препарата // Здоров'я України.— 2009.— № 6/1.— С. 12—13.
3. Карасева Г.А. Ингибитор протонной помпы пантопразол (нольпаза) в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Мед. новости.— 2011.— № 3.— С. 36—38.
4. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармацевтических свойств к клинической практике // Фарматека.— 2002.— № 9.— С. 3—8.
5. Логинов А.Ф., Илларионова Ю.В., Алдиярова М.А. Пантопразол (контролок) в профилактике и лечении изъязвлений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, обусловленных приемом ульцерогенных медикаментов // Фарматека.— 2011.— № 12.— С. 30—37.
6. Патент на винахід «Фармацевтична композиція, що містить гранульований пантопразол» Пат. № 86541.— Зареєстрований у Державному реєстрі патентів України на винаходи 27.04.2009 р.
7. Передерий В.Г., Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., Скопиченко С.В. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными заболеваниями: Монография.— К.: ООО «Тиса ЛТД», 2008.— 425 с.
8. Передерий В.Г., Ткач С.М. Маастрихтский консенсус IV — 2010: основные положения и их актуальность для Украины // Сучасна гастроентерол.— 2011.— № 6 (62).— С. 133—136.
9. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению пептических язв при сахарном диабете // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 1 (51).— С. 71—78.
10. Ткач С.М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий // Сучасна гастроентерол.— 2011.— № 6 (62).— С. 56—65.
11. Ткач С.М. Сходство и различия ингибиторов протонной помпы: какой препарат считать оптимальным // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 2 (12).— С. 89—92.
12. Фадеенко Г.Д. Ингибиторы протонной помпы: критерии выбора // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 4 (14).— С. 74—76.
13. Фадеенко Г.Д., Куринная Е.Г. Новые тенденции в антихеликобактериальной терапии // Сучасна гастроентерол.— 2011.— № 6 (62).— С. 124—129.

14. Чернобровий В.М., Павлова О.В. Техніка та методики комп'ютерної внутрішньопорожнинної pH-метрії стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки // Внутрішньопорожнинна pH-метрія шлунково-кишкового тракту: Практичне керівництво / За ред. В.М. Чернобрового.— Вінниця,1999.
15. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance // Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.— 2008.— N 4.— P. 471—483.
16. Blume H. et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Safety.— 2006.— Vol. 29 (9).— P. 15—20.
17. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // Gastroenterology.— 1990.— Vol. 99.— P. 345 — 351.
18. Furuta T., Sugimoto M., Shirai N., Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of Helicobacter pylori infection of gastroesophageal reflux diseases with proton pump inhibitor // Pharmacogenomics.— 2007.— N 8 (9).— P. 1199—1210.
19. Ishida Y., Goto Y., Kondo T. et. al. Eradication rate of Helicobacter pylori according to genotypes of CYP2C19, iL-Iβ, and TNF-α // Int. J. Med. Sci.— 2006.— Vol. 3.— P. 135—140.
20. Meyer U.A., Zanger U.M. Molecular mechanisms of genetic polymorphism of drag metabolism // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.— 1997.— Vol. 37.— P. 269—296.
21. Miura M. Enantioselective Disposition of Lansoprazole and Rabeprazole in Human Plasma // Yakugaku Zasshi.— 2006.— Vol. 126.— P. 395—402.
22. Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A., Castell D.O. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton-pump inhibitors // Am. J. Gastroenterol.— 1998.— N 93.— P. 763—767.
23. Treiber G., Schwab M., Klotz U. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors (ppi) in Helicobacter pylori eradication therapy: A metaanalysis // Helicobacter.— 2004.— Vol. 9.— P. 571.

И.Г. Палий, С.В. Заика, С.П. Колесник, В.В. Вавринчук, И.А. Салабай

Роль инновационной формы пантопразола в лечении больных с НПВП-гастропатией

Приведены результаты изучения эффективности пантопразола («Нольпаза») в лечении НПВП-гастропатии. Исследована динамика клинической симптоматики у больных на фоне приема «Нольпазы» в дозе 0,04 г 2 раза в сутки. С помощью суточного гастро-pH-мониторинга изучено кислотоблокирующее действие препарата. Доказана эффективность «Нольпазы» при проведении кислотосупрессивной фармакотерапии у больных с НПВП-гастропатией, а также показана высокая эффективность препарата при использовании в комбинации с кларитромицином и амоксициллином для эрадикации Helicobacter pylori.

I.G. Palyy, S.V. Zaika, S.P. Kolesnik, V.V. Vavrinchuk, I.O. Salabay

The role of innovation Pantoprozole form in the treatment of patients with NSAID gastropathy

The article presents results of the study of efficacy of Pantoprozole (*Nolpaza*) in the treatment of NSAID gastropathy. The dynamics of clinical symptoms has been investigated in patients against the background of intake of *Nolpaza* in a dose of 0.04 g two times a day. The acid-blocking effect of the drug was investigated with the use of 24-hours gastro-pH-monitoring. *Nolpaza* efficacy has been confirmed in the acid-suppressing pharmacotherapy of patients with NSAID gastropathy, moreover the drug high efficacy was shown in the case of combination with clarithromycin and amoxicillin for Helicobacter pylori eradication. ❐

Контактна інформація
Палій Ірина Гордіївна, д. мед. н., проф. кафедри
21027, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
Тел. (432) 671653. E-mail: dpaliy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 27 січня 2012 р.