

ПРОБЛЕМА ФЕНОМЕНУ «НІЧНОГО КИСЛОТНОГО ПРОРИВУ» ТА ШЛЯХИ ЇЇ РОЗВ'ЯЗАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕПТИЧНИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ ХВОРОБАМИ

І. Г. Палій, С. В. Заїка, Н. М. Кізлова

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Вінницький міський гастроцентр

Ключові слова: пептичні гастродуоденальні хвороби, добовий гастро-рН-моніторинг, «Барол» (рабепразол), омепразол, «нічний кислотний прорив».

Згідно з принципами антисекреторної фармакотерапії пептичних гастродуоденальних хвороб для досягнення рубцювання пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВДПК) протягом 4 тиж у 100% пацієнтів слід забезпечити блокування секреції хлористоводневої кислоти до рівня рН > 3,0 не менш як на 18 год/добу [6].

Ще жорсткіші вимоги висувають до блокаторів секреції хлористоводневої кислоти під час ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Для ефективної антигелікобактерної фармакотерапії потрібно, щоб внутрішньощлунковий рН становив понад 5,0 не менше, ніж 16 год/добу. За таких умов антибактеріальні препарати не руйнуються і починають діяти бактерицидно безпосередньо в шлунку [8].

Таким вимогам відповідають препарати з групи блокаторів H^+/K^+ -АТФ-ази [1, 8].

Але хоча блокатори H^+/K^+ -АТФ-ази є найпотужнішими засобами, що їх використовують для лікування пептичних гастродуоденальних хвороб, існують певні проблеми, пов'язані із використанням фармакопрепаратів цієї групи [7]. Однією з таких проблем актуальною для терапії пептичних гастродуоденальних хвороб, є проблема «нічного кислотного прориву» секреції хлористоводневої кислоти [7].

На сьогодні існують певні критерії оцінки «нічного кислотного прориву», зокрема зменшення внутрішньощлункового рН < 4 більше ніж на 1 год за ніч [10]. Чимало вчених, зокрема P.L. Peghini, P.O. Katz, розглядають проблему «нічного кислотного прориву» секреції хлористоводневої кислоти як типову для блокаторів H^+/K^+ -АТФ-ази. Автори спостерігали такий феномен під час добового гастро-рН-моніторингу у 75% обстежених (як у практично здорових, так і у хворих на GERX). Пацієнти, що ввійшли у дослід отримували омепразол в стандартній дозі двічі на добу [10].

Водночас у дослідженнях J.P. Galmiche та співавторів доведено переваги сучасного блокатора H^+/K^+ -АТФ-ази (рабепразолу) щодо ефективності лікування «нічного кислотного прориву» [9].

Мета роботи — за допомогою добового гастро-рН-моніторингу вивчити особливості блокування секреції хлористоводневої кислоти у хворих на пептичні пілородуоденальні хвороби під час лікування «Баролом» (рабепразол у вигляді мікросфер).

Матеріали та методи дослідження

У клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова обстежено 27 хворих на пептичні гастродуоденальні хвороби. Всі пацієнти були інфіковані *H. pylori*.

Діагноз верифікували під час фіброезофагогастродуоденоскопії на апараті Pentax FG-29-P. Інфікованість *H. pylori* визначали переважно ^{13}C -уреазним дихальним тестом на інфрачервоному аналізаторі IRIS у клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії або URE-H. *pylori* тестом з гастробіоптатом в ендоскопічному кабінеті Вінницької міської поліклініки № 2.

До моменту обстеження та призначення лікування хворі не отримували кислотоблокуючих та антибактеріальних фармакопрепаратів.

Згідно з дизайном дослідження пацієнтів розподілено на дві групи.

В I групу ввійшли 15 хворих (7 чоловіків та 8 жінок), яким призначили «Барол» у дозі по 0,02 г двічі на добу. Середній вік хворих становив $(43,5 \pm 3,6)$ року, маса тіла — $(70,1 \pm 4,4)$ кг, зріст — $(171,8 \pm 2,5)$ см.

Другу групу склали 12 хворих (6 чоловіків та 6 жінок), яким було призначено омепразол по 0,02 г двічі на добу. Середній вік пацієнтів становив $(42,4 \pm 3,9)$ року, маса тіла — $(66,3 \pm 2,6)$ кг, зріст — $(171,6 \pm 2,3)$ см.

За віком, статтю та антропометричними показниками групи I («Барол») і II (омепразол) вірогідно не відрізнялися ($P > 0,05$), що дало змогу порівняти результати дослідження.

Хворі приймали як «Барол», так і омепразол за 30 хв до сніданку та вечері. Фармакопрепарати продавали в мережах аптек м. Вінниці.

Оскільки пік блокування секреції хлористоводневої кислоти блокаторами H^+/K^+ -АТФ-ази припадає на 4—5-ту добу регулярного прийому фармакопрепаратів [2, 3, 5], ми провели добовий гастро-рН-моніторинг саме в цей період часу. Добовий гастро-рН-моніторинг виконували за допомогою оригінальної вітчизняної комп'ютерної системи аналізу внутрішньопорожнинного рН (ацидогастрограф АГ-1рН-М), створеної під керівництвом проф. В.М. Чернобрового.

Перед дослідженням проводили градування мобільного накопичувача рН-метричної інформації і рН-мікросонда в буферних розчинах з рН 1,68 і 6,86, підігрітих до 37 °С.

У шлунок через ніс на глибину 55—57 см вводили рН-мікросонд з таким розрахунком, щоб активний електрод був розташований у середній третині тіла шлунка. Орієнтиром для вибору глибини введення рН-мікросонда слугували мінімальні значення рН у шлунку. Накопичувач рН-метричної інформації замірював внутрішньостравохідний рН з інтервалом 8 с [6].

Аналіз результатів добового-гастро-рН-моніторингу проведено нами за такими параметрами:

1) тривалість часу із внутрішньошлунковим рН понад 3,5;

2) тривалість часу із внутрішньошлунковим рН понад 5,0;

3) тривалість часу, коли внутрішньошлунковий рН був менший за 4,0 за нічний період.

Результати добового гастро-рН-моніторингу вивчали за добу, денний (07:00—22:00) і нічний (22:00—07:00) періоди часу.

Додатково вивчали показники мінімального (min рН), максимального (max рН), моди (Mo рН) і медіани (Me рН) внутрішньошлункового рН.

Для статистичної обробки результатів використовували: середню арифметичну і стандартну похибку середньої арифметичної, які розраховували за відомими формулами. Статистичну вірогідність розбіжностей середньої арифметичної і її стандартну похибку обчислювали за t-критерієм Стьюдента з використанням спеціальних таблиць.

Для статистичної обробки використовували програми Microsoft Excel 97.

Результати та їхнє обговорення

На підставі аналізу результатів добового гастро-рН-моніторингу (рисунок) за критеріями рубцювання ПВДПК встановлено, що «Барол» у дозі 0,02 г двічі на добу порівняно з омепразолом у дозі 0,02 г двічі на день значно довше ($p < 0,05$) протягом доби підтримував внутрішньошлунковий рН $> 3,5$. Тривалість кислотоблокуючої дії (внутрішньошлунковий рН $> 3,5$) для «Баролу» становила $(22,5 \pm 0,98)$ год проти $(19,8 \pm 0,74)$ год для омепразолу.

Така різниця в блокуванні секреції хлористоводневої кислоти була зумовлена потужнішою ($P < 0,05$) дією «Баролу» порівняно з омепразолом саме в нічний період часу ($(7,9 \pm 0,3)$ проти $(6,4 \pm 0,5)$ год), тоді як удень дія препаратів вірогідно не відрізнялася ($P > 0,05$). «Барол» підтримував внутрішньошлунковий рН $> 3,5$ удень $(14,3 \pm 0,83)$ год, а омепразол — $(13,3 \pm 0,65)$ год.

Помітніша різниця в кислотоблокуючій дії «Баролу» та омепразолу зауважена під час аналізу добового гастро-рН-моніторингу за критерієм проведення ефективної антигелікобактерної фармакотерапії, коли внутрішньошлунковий рН треба підтримувати на рівні $> 5,0$. Так, «Барол» підтримував внутрішньошлунковий рН $> 5,0$ протягом $(20,8 \pm 0,72)$ год на добу, тоді як омепразол — лише $(16,5 \pm 0,68)$ год. Різниця між фармакопрепаратами за цим критерієм була вірогідною ($P < 0,01$).

«Барол» вірогідно ($P < 0,01$) переважав омепразол стосовно блокування внутрішньошлункового рН $> 5,0$ як удень, так і вночі. Тривалість такої дії «Баролу» вдень становила $(13,9 \pm 0,5)$ год і $(6,84 \pm 0,41)$ год уночі, тоді як омепразол підтримував внутрішньо-

шлунковий рН $> 5,0$ $(11,3 \pm 0,6)$ год удень і $(5,2 \pm 0,36)$ год уночі.

Крім того, ми встановили відсутність феномену «нічного кислотного прориву» у блокатора H^+/K^+ -АТФ-ази «Баролу», тоді як для омепразолу «нічний кислотний прорив» був характерним. Зокрема, за добу тривалість часу із внутрішньошлунковим рН $< 4,0$ у хворих, які отримували «Барол», становила $(1,0 \pm 0,12)$ год, тоді як у пацієнтів, що лікувалися омепразолом, період із внутрішньошлунковим рН $< 4,0$ становив $(4,8 \pm 0,6)$ год. Різниця між групами була вірогідною ($P < 0,001$).

Характерним є також і те, що вночі внутрішньошлунковий рН $< 4,0$ спостерігався у хворих, котрі приймали «Барол», протягом $(0,21 \pm 0,03)$ год та $(1,84 \pm 0,23)$ год відповідно у пацієнтів, які отримували омепразол. Різниця між групами вірогідна ($P < 0,001$). Така ситуація була характерна і для денного періоду часу. Тривалість епізодів із внутрішньошлунковим рН $< 4,0$ для «Баролу» становила $(0,9 \pm 0,1)$ год, а для омепразолу — $(2,9 \pm 0,4)$ год ($P < 0,001$).

Під час аналізу показників внутрішньошлункового рН ми встановили, що max рН за добу в групі «Баролу» був вірогідно вищим ($P < 0,05$) порівняно із групою омепразолу $(8,28 \pm 0,06)$ проти $8,0 \pm 0,09$). Така різниця ($P < 0,05$) щодо max рН для групи «Баролу» порівняно з групою омепразолу була характерна саме в денний час $(8,0 \pm 0,1)$ проти $7,3 \pm 0,2$, що дуже важливо для проведення антигелікобактерної фармакотерапії. За іншими показниками внутрішньошлункового рН — min рН, Mo рН і Me рН вірогідної різниці не помічено ($P > 0,05$).

Таким чином, «Барол» у дозі 0,02 г двічі на добу порівняно із омепразолом у дозі 0,02 г двічі на добу має істотні переваги щодо лікування пацієнтів як в сенсі рубцювання ерозивно-виразкових пошкоджень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, так і в зв'язку з антигелікобактерною фармакотерапією.

Факти, отримані нами стосовно кислотоблокуючої дії «Баролу», дають підстави вважати, що призначення цього фармакопрепарату в дозі 0,02 г двічі на добу гарантує пацієнтам рубцювання ерозивно-виразкових пошкоджень шлунка та дванадцятипалої кишки і максимально ефективну дію антигелікобактерних фармакопрепаратів.

У разі наявності у хворих на пептичні гастродуоденальні хвороби феномену «нічного кислотного прориву» під час лікування блокатором H^+/K^+ -АТФ-ази доцільно замінити неефективний препарат на «Барол», для якого (за нашими даними) не характерний «нічний кислотний прорив».

Враховуючи відсутність феномену «нічного кислотного прориву» в групі пацієнтів, що отримували «Барол», перспективним є подальше вивчення антирефлюксної дії цього фармакопрепарату при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі, особливо з нічними кислотними гастроєзофагеальними рефлюксами.

Висновки

«Барол» є ефективним блокатором H^+/K^+ -АТФ-ази, який відповідає сучасним вимогам антисекреторної фармакотерапії пептичних гастродуоденальних хвороб.

Під час фармакотерапії «Баролом» у дозі 0,02 г двічі на добу не спостерігається феномену «нічного кис-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЕЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИЙ ВНУТРІШНЬОПОРОЖНИННИЙ pH-МОНІТОРИНГ

Дата: 26.09.2007 р.

Час: початок — 09:30

ПІБ: Г. О. П.

№ 000403

Дата народження: 03.01.1951 р.

Стать: ж

Зріст: 165 см

Маса: 62 кг

Реєстрація — глибина: 55

період: 8 с

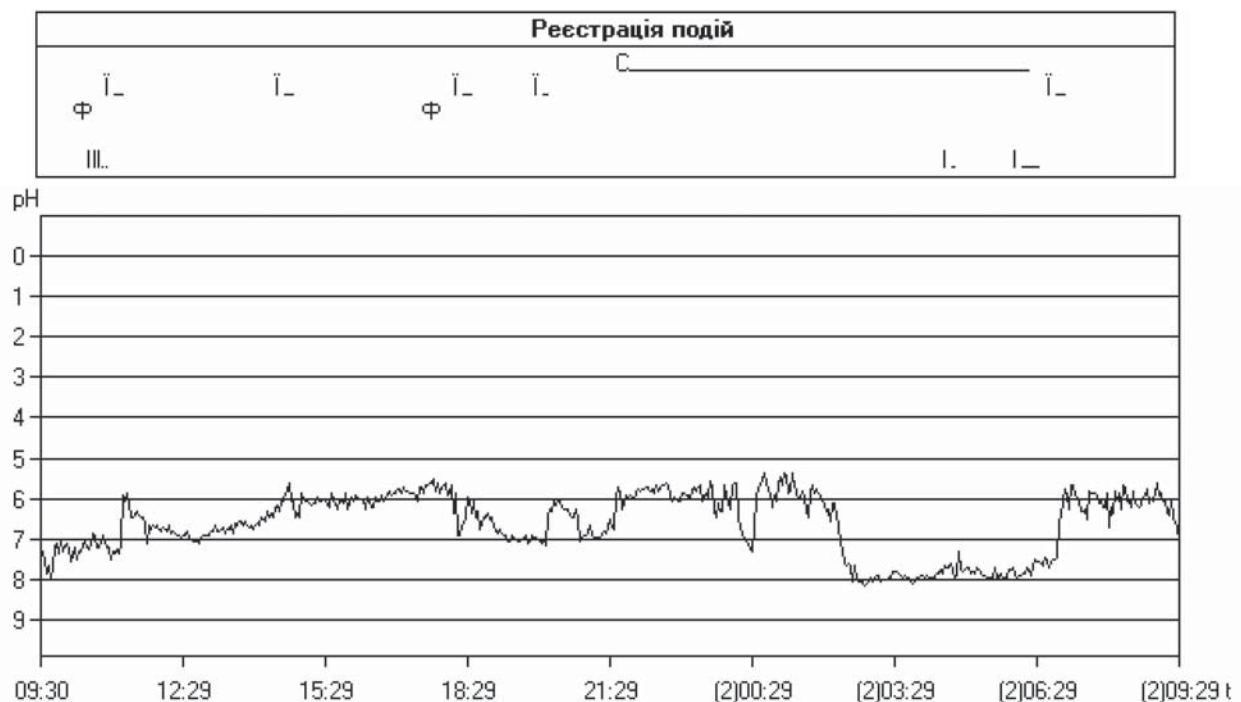
кількість: 10822

тривалість: 24 год 02 хв 56 с

Вихідні дані та події: Д-з — ПВДПК (ФГДС від 19.09.07), Н. pylori + (імун. 19.09.07)
«Барол» 0,02 г двічі на добу з 21.09.07

pH-ГРАМА

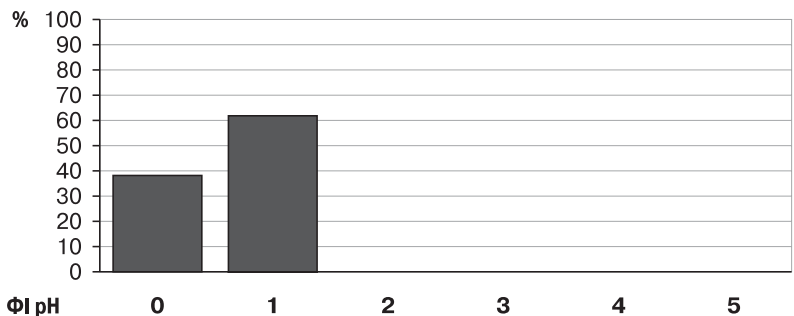
Інтервал 09:30 — (2)09:29, кількість реєстрацій 10615



АНАЛІЗ pH-ГРАМИ

pH	min	max	Δ	V_t	$nW\uparrow$	$n1W\uparrow$	X	σ	m_x	Me	Mo
	5,36	8,48	3,12	0,001	0	0	6,83	2,07	0,02	6,72	6,20

ФІ pH	n	%
5 (0,86—1,29)	0	0,00
4 (1,30—1,59)	0	0,00
3 (1,60—2,29)	0	0,00
2 (2,30—3,59)	0	0,00
1 (3,60—6,99)	6563	61,83
0 (7,00—8,50)	4052	38,17



Висновок основний: гіпоацидність виражена абсолютна

Рисунок. Типова добова внутрішньошлункова pH-грама, яка ілюструє кислотоблокуючу дію «Баролу» в дозі 0,02 г двічі на добу на 5-ту добу лікування

лотного прориву» у хворих на пептичні пілородуоденальні хвороби.

За результатами добового гастро-рН-моніторингу, «Барол» значно ($P < 0,05$; $< 0,01$; $< 0,001$) переважає

омепразол відповідно до основних критеріїв ефективності блокування секреторної функції шлунка (час із внутрішньошлунковим рН $> 3,5$, час із внутрішньошлунковим рН > 5 , час із внутрішньошлунковим рН $< 4,0$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В.* Язвенная болезнь. Прошлое, настоящее, будущее.— К., 2002.— 256 с.
2. *Ткач С.М.* Сходство и различия ингибиторов протонной помпы: какой препарат считать оптимальным // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 2 (12).— С. 89—92.
3. *Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г., Заїка С.В.* Досвід використання комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії шлунка в практиці гастроентеролога // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 2 (8) — С. 8—11.
4. *Чернобровий В.М., Павлова О.В.* Техніка та методики комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки.— В кн.: Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту / За ред. В.М. Чернобрового.— Вінниця, 1999.
5. *Bell N.J.V., Hunt R.H.* Time to maximum effect of lansoprazole on gastric pH in normal male volunteers // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1996.— 10 (6).— P. 897—904.

6. *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.
7. *Fass R., Shapiro M., Dekel R., Sewell J.* Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease—where next? // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2005.— N 22.— P. 79—94.
8. *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.— 8 (9).— P. 1199—1210.
9. *Galmiche J.P., Zarbib F., Ducrotte P.* Decreasing oesophageal acid exposure for patient with GERD: a comparison of rabeprazole and omeprazole // Alim. Pharm. ther.— 2001.— N 15.— P. 1344—1350.
10. *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.

ПРОБЛЕМА ФЕНОМЕНА «НОЧНОГО КИСЛОТНОГО ПРОРЫВА» И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕПТИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

И.Г. Палий, С.В. Заика, Н.Н. Кизлова

С помощью суточного гастро-рН-мониторинга проведено сравнительное исследование кислотоблокирующего действия фармакопрепаратов «Барол» (рабепразол в минимикросферах) и омепразол. Оба препарата назначали в дозе 0,02 г 2 раза в 1 сут за 30 мин до еды. Суточный гастро-рН-мониторинг был проведен на 4—5-е сутки приема фармакопрепаратов. Установлено, что в отличие от омепразола для блокатора H^+/K^+ -АТФ-азы «Барола» не характерен феномен «ночного кислотного прорыва». «Барол» эффективно удерживает внутрижелудочный рН $> 3,5$ ед. в течение ($22,5 \pm 0,98$) ч против ($19,8 \pm 0,7$) ч у омепразола ($P < 0,05$); внутрижелудочный рН $> 5,0$ ед. — в течение ($20,8 \pm 0,72$) ч/сут против ($16,5 \pm 0,68$) ч/сут у омепразола ($P < 0,01$). Длительность эпизодов с внутрижелудочным рН $< 4,0$ ед. за ночной период для «Барола» составила ($0,21 \pm 0,03$) ч, для омепразола — ($1,84 \pm 0,23$) ч соответственно ($P < 0,001$). Вывод: блокатор H^+/K^+ -АТФ-азы «Барол» отвечает современным требованиям фармакотерапии пептических гастродуоденальных заболеваний.

THE PROBLEM OF «NOCTURNAL ACID BREAKTHROUGH» PHENOMENON AND THE WAYS OF ITS DECISION IN PATIENTS WITH PEPTIC GASTRODUODENAL DISEASES

I.G. Paliy, S.V. Zaika, N.N. Kizlova

The comparative investigation of the acid-blocking effects of pharmacological agents «Barol» (rabeprazole in mini micro-spheres) and omeprazole has been carried out with the use of 24-hours gastro-pH-monitoring. Both medicinal agents were administered in a dose of 0.02 g two times a day, 30 minutes before meals. 24-hours gastro-pH-monitoring was performed on the 4—5th day of the drugs administration. It has been established that in contrast to omeprazole, the effects of the H^+/K^+ -ATP-ase blocker «Barol» were not accompanied with «nocturnal acid breakthrough» phenomenon. «Barol» effectively maintains the intra-gastral pH > 3.5 units during (22.5 ± 0.98) hours vs. (19.8 ± 0.7) hours for omeprazole ($P < 0.05$); intra-gastral pH > 5.0 units — during (20.8 ± 0.72) hrs/day vs. (16.5 ± 0.68) hrs/day for omeprazole ($P < 0.01$). Duration of episodes with intra-gastral pH < 4.0 units for night-time period was (0.21 ± 0.03) hrs. for «Barol» and (1.84 ± 0.23) hrs for omeprazole, respectively ($P < 0.001$). Conclusion: H^+/K^+ -ATP-ase blocker Barol corresponds to the modern requirements for the pharmacotherapy of peptic gastroduodenal disorders.