

Сравнение клинической и фармакодинамической эффективности ингибиторов протонной помпы при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

О.А. Сторонова, А.С. Трухманов

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Comparison of clinical and pharmacodynamic features of proton pump inhibitors efficacy in gastroesophageal reflux disease

O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov

Chair of internal diseases propedeutics and Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Предоставить данные литературы по клинической, фармакодинамической и экономической эффективности стандартных доз препаратов группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Основные положения. ИПП — наиболее эффективные лекарственные средства, применяемые в лечении кислотозависимых заболеваний (КЗЗ). Контроль уровня интрагастрального pH является ключевым моментом заживления эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта, успешности эрадикации инфекции *H. pylori*.

С целью определения функционального состояния слизистой оболочки желудка и эффективности антисекреторной терапии проводится 24-часовая pH-/рН-импедансометрия. Прием ИПП в стандартных дозах обеспечивает кислотосупрессивный эффект продолжительностью до 18 ч. Уже при их

The aim of review. To present literature data on clinical presentation, pharmacodynamic and economic efficiency of standard doses of *proton pump inhibitors* (PPI) for *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Summary. PPI are the most effective pharmaceuticals for treatment of *acid-related diseases* (ARD). Control of intragastric pH level is the key moment of healing of erosions and ulcers of the upper gastro-intestinal tract, as well as for *H. pylori* eradication efficacy.

Functional state of stomach mucosa and efficacy of antisecretory therapy was estimated by 24-hour pH or pH-impedance measurement. The standard doses of PPI provided acid-suppressive effect for up to 18 hs. Already after the first dose intake at 24-hour pH monitoring the stomach pH>3 was recorded for 56,1% (±20,94) of total monitoring time, and pH>4 — for 44,0% (±18,72), that promoted rapid symptom relief.

Terms of activation and efficacy of H⁺/K⁺-ATPase inhibitors is determined by pH of the media and pKa val-

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: storonova@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1
Storonova Olga A — MD, doctor of functional diagnostics department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university.
Contact information: storonova@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

однократном приеме в ходе суточного исследования рН желудка рН>3 регистрируется 56,1% ($\pm 20,94$), а рН>4–44,0% ($\pm 18,72$) времени мониторингирования, что способствует быстрому купированию симптомов.

На скорость активации и эффективность применения ингибиторов H^+/K^+ -АТФазы влияют рН среды и значения рКа для каждого лекарственного средства. В том числе интенсивность кислотосупрессивного действия ИПП зависит от путей метаболизма препаратов и генетически обусловленных особенностей системы цитохрома Р450. Мутации аллелей CYP2C19 позволяют разделить популяцию обследованных пациентов на группы быстрых, средних и медленных «метаболизаторов», что надо учитывать при назначении того или иного средства. При выборе дозы ИПП или смене одного препарата на другой необходимо руководствоваться таким понятием, как эквивалентные дозировки в соответствии с инструкцией по применению лекарства.

Назначение ИПП при длительной терапии ГЭРБ дает возможность сократить затраты на лечение заболевания с сохранением клинической эффективности.

Заключение. ИПП являются препаратами выбора в терапии КЗЗ. Они должны применяться в наименьшей эффективной дозе, в том числе по требованию и прерывистыми курсами. Требуется индивидуальный подход к их назначению, который основан на тщательном анализе клинической картины, а также данных эзофагогастродуоденоскопии, 24-часовой рН-/рН-импедансометрии. Немаловажное значение имеет приемлемое соотношение эффективность/стоимость лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, рН-метрия.

ues for each pharmaceutical. Intensity of acid-suppressive action of PPI depends on drug metabolic pathways and genetically determined features of cytochrome P450 system. Mutations of CYP2C19 alleles allow to divide the studied patients population into groups of rapid, medium and slow «metabolizers» that it is necessary to take into account at prescription of the certain drug. At a choice of PPI dose or shift from one PPI to another it is necessary to be guided by the concept of equivalent dosages according to the instruction leaflet on the drug application.

Long-term maintenance therapy by PPI for GERD enables reduction of expenses for treatment of disease preserving clinical efficacy.

Conclusion. PPI are of the drugs of choice in ARD therapy. PPI should be applied in the least effective dose, including on demand treatment and intermittent treatment. The individual approach to PPI prescription, based on the careful analysis of clinical presentation, as well as on data of esophagogastroduodenoscopy, 24-hour pH or pH plus impedance measurement is required. Reasonable cost to efficacy ratio is no less important.

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, rabeprazole, pH-metry.

Патологическое воздействие соляной кислоты в условиях снижения защитных свойств слизистой оболочки и нарушения двигательной активности пищевода и желудка является одним из важных патогенетических механизмов развития *кислотозависимых заболеваний* (КЗЗ), таких как *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, включая развивающиеся осложнения (кровотечение), НПВП-ассоциированная гастропатия, синдром Золлингера–Эллисона. Несомненен тот факт, что *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) представляют наиболее эффективные лекарственные средства, применяемые в лечении КЗЗ.

По своей химической структуре ИПП являются производными бензимидазола и имеют единое молекулярное ядро. Молекулы незначительно различаются только химическими радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах, однако именно это придает им индивидуальные

свойства — длительность латентного периода, продолжительность действия препарата, время полувыведения, особенность рН-селективности, взаимодействие с другими одновременно принимаемыми средствами и т. п. Механизм действия ИПП состоит в необратимом блокировании работы фермента H^+/K^+ -АТФазы (протонной помпы, создающей значительный градиент ионов водорода: внутри обкладочной клетки значение рН около 7,3, а в канальцах париетальных клеток желудка оно достигает 0,83), т. е. синтезе соляной кислоты на последнем этапе, чем обеспечивается оптимальный уровень снижения секреции и длительное сохранение достигнутого эффекта [1, 5].

Попадая в тонкую кишку, имеющую нейтральные значения рН, ИПП находятся в непротонированной форме, поэтому легко проникают через биологические мембраны, что создает условия для их хорошего всасывания. Далее накопление ИПП в секреторных канальцах париетальных клеток, активация (протонирование) под действием кисло-

ты и блокирование H^+/K^+ -АТФазы в значительной степени зависят от показателя *константы диссоциации* (pK_a) — величины pH , при которой протонируется половина молекул препарата.

При попадании молекул препарата в среду с pH ниже значения pK_a происходит присоединение ионов водорода и переход лекарственного средства в химически активную форму сульфенамид. То есть для активации последующих доз лекарства всегда необходимо присутствие некоторого количества кислоты. Считается, что период полужизни протонной помпы у человека составляет в среднем 48–54 ч, поэтому за 24 ч синтезируется около 20% новых помп, причем большая часть в ночное время. Следовательно, при постоянном утреннем приеме лекарственного препарата к моменту пробуждения в состоянии активности находится примерно 70% из вновь синтезированных помп, в связи с чем ИПП рекомендуется назначать за 30–60 мин до завтрака, чтобы к моменту приема пищи в крови была достигнута необходимая концентрация лекарства [30].

Таким образом, скорость активации и эффективность применения ингибиторов H^+/K^+ -АТФазы зависят от pH среды и значения pK_a для каждого лекарственного средства. Кроме того, величина pK_a отражает стабильность ИПП в кислой среде. pK_a для различных молекул ИПП составляет: рабепразола 4,9, омепразола 4,13, эзомепразола 4,01, лансопразола 4,0, пантопразола 3,96. Иными словами, чем выше показатель pK_a , тем препарат быстрее переходит в активную форму и интенсивнее ингибирует кислотообразование.

Оптимальным для активации ИПП является уровень pH от 1,0 до 2,0. Исключение составляет рабепразол, который благодаря высокому показателю pK_a легко активируется не только при низком, но и при достаточно высоком уровне pH , т. е. в слабокислой среде. Исследования *in vitro* показывают, что время, необходимое для 50% блокады H^+/K^+ -АТФазы, при pH 1,2 для рабепразола составляет 1,3 мин, тогда как для лансопразола — 2, омепразола — 2,8, пантопразола — 4,6 мин, а при pH 5,1 (в постпрандиальный период) — 7,2, 90, 84 и 282 мин соответственно [23].

Нужно отметить, что pH большинства париетальных клеток равен 1, однако часть из них имеет pH около 3 ед. Эта разница показателей объясняется различной степенью стимуляции париетальных клеток и их «возрастом». Поскольку рабепразол активируется даже при средних значениях $pH=3$, то в этих условиях он ингибирует протонную помпу как «старых», так и недостаточно стимулированных «молодых» париетальных клеток, что является его преимуществом относительно других ИПП [7].

Следовательно, кислотная стабильность ИПП, зависящая от величины pK_a , является главным

фактором, определяющим концентрацию препарата в секреторных каналах париетальной клетки и дальнейшую активацию с развитием кислото-супрессивного эффекта. То есть, чем стабильнее ИПП, тем медленнее он накапливается в париетальной клетке. Именно эти свойства рабепразола (высокая константа диссоциации pK_a и нестабильность в широком диапазоне pH) позволяют ему быстро аккумулироваться в существенно большем числе клеток-мишеней и, связывая протонную помпу, обеспечивать более быстрое и выраженное подавление кислотообразования, чем все остальные представители класса ИПП [3].

Поскольку скорость взаимодействия производных сульфенамидов с H^+/K^+ -АТФазой прямо пропорциональна скорости превращения молекул ИПП в сульфенамид (рабепразол > омепразол > эзомепразол > лансопразол > пантопразол), то и концентрации лекарственного препарата, при которых достигается полумаксимальный эффект (уровень $pH=2$), существенно отличаются: для омепразола — 0,47 мкМ, а для рабепразола почти в 7 раз меньше — 0,07 мкМ [6]. Этим обеспечивается одна и та же результативность при приеме меньших доз рабепразола по сравнению с остальными ИПП. Например, прием здоровыми добровольцами минимальной дозы рабепразола (Париета) 10 мг и стандартной дозы эзомепразола (20 мг) в 1-й и 5-й день их применения вызывает ингибирование секреции HCl в равной мере [11].

Интенсивность кислотосупрессивного действия ИПП зависит также от путей метаболизма препаратов и генетически обусловленных особенностей системы цитохрома P450. Все ИПП метаболизируются с участием цитохрома P450, в основном CYP2C19 и CYP3A4 (эзомепразол), а также 1A2, 2C9, 2D6. За счет этих отличий в ферментной системе наименьшее лекарственное взаимодействие наблюдается у рабепразола (Париета) и пантопразола. Но, кроме этого, рабепразол имеет и второй (основной) путь метаболизма [11] — образование тиоэфира через неэнзиматическое превращение, что дает ему преимущество перед другими ИПП, особенно при одновременном приеме большого количества лекарственных средств.

В европейской популяции 2–4% населения являются гомозиготами по мутации гена, кодирующего изоформу CYP2C19, в то время как в азиатской — 20–23%, что объясняет резистентность к терапии ряда ИПП. Открыто более 20 аллелей CYP2C19, наличие которых обуславливает различия в фармакокинетике, т. е. пике концентрации в плазме (C_{max}) и площади под кривой AUC, и в фармакодинамике, т. е. уровне достигаемого интрагастрального pH . Мутации аллелей CYP2C19 (дикий тип CYP2C19*1 и два мутировавших аллеля CYP2C19*2 и CYP2C19*3) позволяют разделить популяцию обследованных пациентов на группы быстрых *1/*1, средних

Таблица 1
Влияние полиморфизма CYP2C19
на фармакокинетику ИПП

Группа метаболизаторов	Антисекреторный эффект
«Быстрые» (нет мутаций)	Низкий
«Средние» (гетерозиготы, мутация в одном аллеле)	Средний
«Медленные» (гомозиготы, мутации в обоих аллелях)	Высокий

*1/*X и медленных *X/*X метаболизаторов, где *1 представляет дикий тип аллеля, *X — мутировавший аллель (табл. 1).

То есть наличие мутации в гене, кодирующем CYP2C19, приводит к снижению скорости метаболизма этих ИПП, наиболее выраженному у гомозигот по мутантному гену (*X/*X), у них сохраняется более высокий уровень pH в течение суток при лечении ИПП. В случае отсутствия мутации гена (*1/*1) все ИПП за исключением рабепразола метаболизируются быстро и у них регистрируется низкий уровень pH. В число быстрых метаболизаторов входят также ультра-быстрые, имеющие аллель CYP2C19*17, впервые описанный в 2006 г. группой шведских ученых — S.C. Sim, C. Risinger, M.L. Dahl и соавт. В настоящее время активно набираются сведения о влиянии на эффективность терапии ИПП аллеля CYP2C19*17. Полученные результаты указывают на схожую скорость метаболизма с аллелем CYP2C19*1, установлена связь между наличием у пациентов с аллелем CYP2C19*17 повышенного риска возникновения кровотечения при одновременном применении клопидогреля, однако имеющиеся данные требуют дальнейшего изучения. Следовательно, различия по генотипу CYP2C19 надо учитывать при назначении антисекреторных средств, особенно у пациентов, резистентных к проводимому лечению ИПП [6, 16, 22, 25, 32].

Эти данные находят подтверждение в работе японских авторов [25]. В исследование вошли 183 пациента с ГЭРБ, которых разделили на три группы: в первой (50 человек) был назначен омепразол 20 мг, во второй (68 человек) — лансопразол 30 мг, в третьей (65 человек) — рабепразол (Парие) 10 мг. Контролем служили 118 здоровых добровольцев. У всех пациентов методом полимеразной цепной реакции определили мутации аллелей CYP2C19, на 7–8-й день лечения провели 24-часовую pH-метрию желудка. Среднесуточный уровень pH при приеме омепразола, лансопразола и рабепразола составил 4,4 (2,1–7,3), 4,8 (3,5–6,4) и 5,4 (3,3–7,5) ед соответственно. Таким образом, рабепразол в дозе 10 мг ингибировал секрецию HCl в достоверно большей степени ($p=0,006$), чем омепразол 20 мг и лансопразол 30 мг ($p<0,001$).

Была проанализирована степень угнетения секреции соляной кислоты ИПП в зависимости от генотипа CYP2C19. Установлено, что у быстрых метаболизаторов уровень pH, достигаемый при приеме рабепразола, достоверно выше, чем у пациентов, принимавших омепразол и лансопразол.

Таким образом, у пациентов, являющихся быстрыми метаболизаторами, рабепразол был рекомендован как препарат выбора при лечении КЗЗ.

Известно, что контроль уровня интрагастрального pH является ключевым моментом заживления эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта, успешности эрадикации инфекции *H. pylori*. Так, поддержание pH выше 3 ед определяется как условие рубцевания язвенных дефектов, а вероятность нормализации поврежденной слизистой оболочки пищевода при рефлюкс-эзофагите зависит от продолжительности времени поддержания интрагастрального pH выше 4. Такой же уровень кислотности необходим для успешного проведения эрадикационной терапии. Поэтому одним из показателей эффективности антисекреторных препаратов можно считать время, в течение которого в период суточного мониторирования регистрируется $pH>4$ ($t_{pH>4}$) [8, 30, 33].

Для определения функционального состояния слизистой желудка проводится 24-часовая pH-метрия. Это исследование позволяет оценить кислотообразующую и кислотонейтрализующую функции желудка, определить эффективность антисекреторных и антацидных препаратов, осуществить индивидуальный подбор лекарственных средств, выявить резистентность к различным антисекреторным препаратам, наличие ночных «кислотных прорывов», функциональное состояние желудка до и после оперативных вмешательств [8].

На серии pH-грамм представлены графики, полученные при 24-часовом мониторировании интрагастрального pH на отечественных приборах «Гастроскан-24» и «Гастроскан-ИАМ» производства НПФ «Исток-Система». На рис. 1А — 24-часовая pH-грамма тела желудка (время указано от начала исследования). Регистрируются показатели, характеризующие нормальный уровень кислотности в желудке (1,6–2,5 ед в теле). На рис. 1Б–В представлены данные пациента С. 50 лет, обратившегося в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Пациент С. 50 лет поступил в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на выраженную изжогу, которая возникала преимущественно в дневные часы, боли за грудиной жгучего характера. При проведении эзофагогастро-

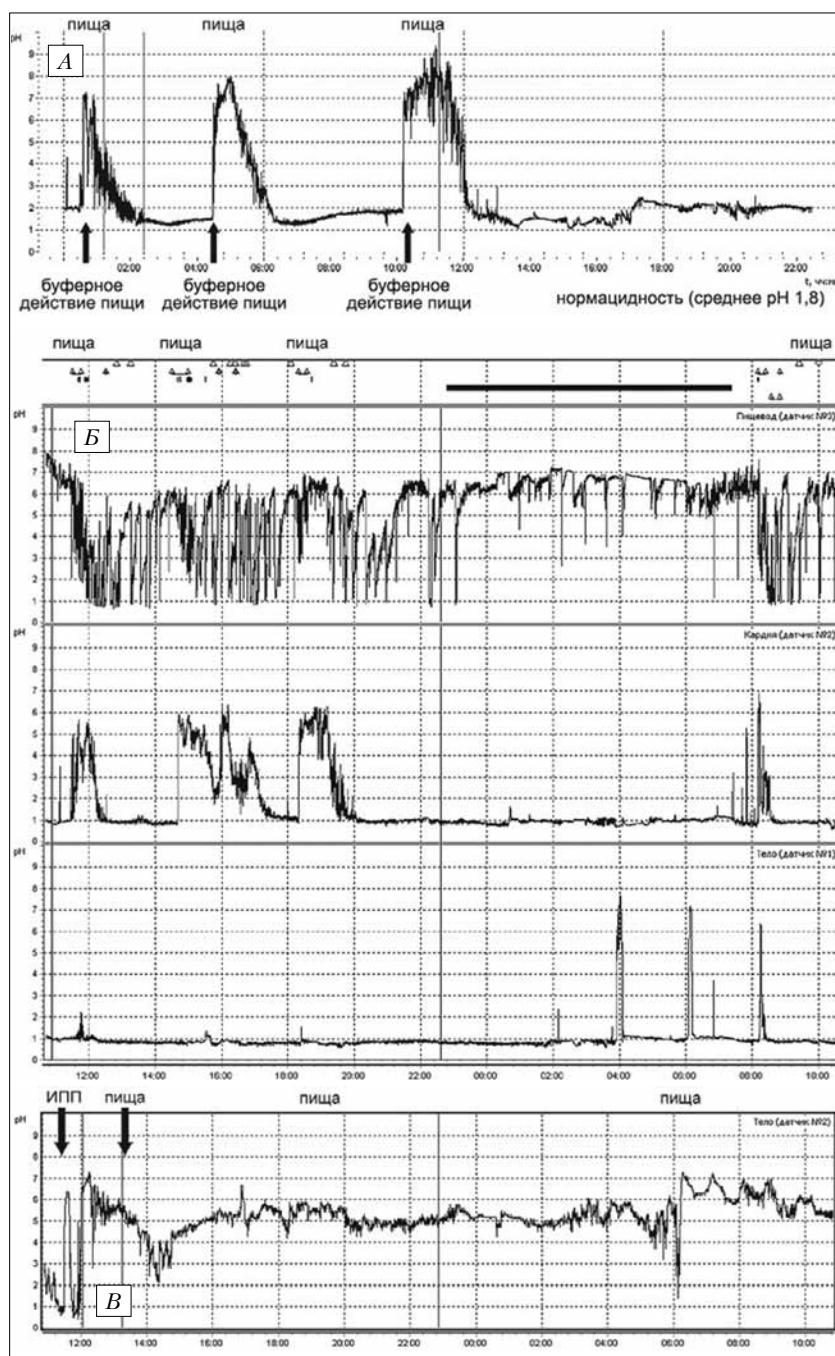


Рис. 1. А — 24-часовая рН-грамма тела желудка (норма), время указано от начала исследования; Б — рН-грамма тела желудка пациента С. 50 лет, толстой горизонтальной линией отмечено время сна; В — рН-грамма тела желудка того же пациента, контроль эффективности проводимого лечения рабепразолом 20 мг (по О.А. Стороной, А.С. Труханову [8])

дуоденоскопии (ЭГДС) диагностированы эрозии в антральном отделе желудка и в дистальном отделе пищевода. Пациенту выполнена рН-метрия пищевода и желудка. В пищеводе отмечается большое число кислых патологических рефлюксов, индекс DeMeester повышен, а при рН-метрии желудка регистрируется гиперацидность (в теле и в кардиальном отделе). В теле желудка $\text{pH} < 1,6$

составляет 95% времени исследования (рис. 1Б). Больному была назначена терапия ингибиторами протонной помпы (оригинальный рабепразол 20 мг) за 30 мин до еды. Отмечалась положительная динамика клинических проявлений. С целью оценки эффективности лечения повторно выполнена суточная рН-метрия: процент времени с $\text{pH} > 4,0$ составил более 75% времени исследования (рис. 1В). Таким образом, проводимая терапия ИПП эффективна. При повторной ЭГДС диагностировано заживление эрозий.

Однако следует отметить, что у пациентов с сохраняющимися жалобами на фоне терапии ИПП, при необходимости верифицировать связь внепищеводных проявлений ГЭРБ (кашель) с рефлюксами, для исключения слабокислых или слабощелочных рефлюксов как причины персистенции симптомов рекомендуется проведение совместной рН-импедансометрии, имеющей ряд преимуществ перед традиционной рН-метрией [2, 4, 9, 10, 12, 28, 31, 35].

В мета-анализе, основанном на результатах пяти рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших 1480 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ из 120 научных клинических центров Европы и США, проводилось сравнение терапевтической эффективности поддерживающего лечения рабепразолом (Париетом) в дозе 10 и 20 мг на протяжении 1 и 5 лет [36]. Риск возникновения рецидива изжоги при приеме 10 и 20 мг рабепразола был равен 1,29 (95% ДИ 0,97–1,72, $p=0,083$) в течение 1 года и 1,274 (95% ДИ 1,005–1,615, $p=0,045$) в течение 5 лет поддерживающей терапии. Таким образом, результаты мета-анализа свидетельствуют о равной терапевтической эффективности при обеих дозах рабепразола, принимаемых в течение 1 года, однако при 5-летнем сроке поддерживающего лечения доза 20 мг оказалась более эффективной. По данным контрольных ЭГДС риск развития рецидива эрозивных поражений слизистой пищевода при применении 10 и 20 мг рабепразола составлял 1,92 (95% ДИ 1,21–3,06, $p=0,006$) в течение 1 года и 1,667 (95%

ДИ 1,073–2,589, $p=0,025$) в течение 5 лет поддерживающей терапии. Таким образом, доза 20 мг оригинального рабепразола более результативна в поддержании эндоскопической ремиссии у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

В обзорной статье С.А. Stedman и соавт. по данным литературы проведен сравнительный анализ ИПП, применяемых в клинической практике. Установлено, что антисекреторная активность лансопразола и пантопразола существенно не отличается от таковой у омепразола, в то время как рабепразол имеет большую фармакодинамическую эффективность (в исследовании препараты назначались в равных дозах активного вещества, т. е. миллиграмм на миллиграмм) [33].

В перекрестном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании D. Pantoflickova и соавт. при проведении 24-часового рН-мониторинга обнаружили, что интрагастральный уровень рН (3,4) и время с $pH > 4$ (8 ч) в течение 24 ч значительно выше после однократного приема 20 мг рабепразола по сравнению с 30 мг лансопразола, 40 мг пантопразола, 20 мг омепразола, 20 мг эзомепразола или плацебо [26]. Таким образом, рабепразол в сравнении с другими ИПП приводит к более быстрому (начиная с первой дозы) развитию антисекреторного эффекта.

При применении ИПП может наблюдаться феномен «ночного кислотного прорыва» (НКП), который впервые был описан в 1998 г. R.L. Peqhini и соавт. До конца причина «кислотного прорыва» не ясна, но ряд авторов объясняют его тем, что вечером, в момент приема препарата, у части пациентов не все H^+/K^+ -АТФазы находятся в активном состоянии, а, как известно, ИПП не ингибируют неактивированные H^+/K^+ -АТФазы. Так как время полувыведения ИПП составляет от одного до двух часов, то к моменту активации H^+/K^+ -АТФаз препарат уже выведен и не оказывает антисекреторного действия. В работе J.Y. Luo и соавт. НКП при обследовании 40 пациентов был выявлен в 65% случаев, однако у принимавших оригинальный рабепразол 10 мг зарегистрированы более высокие показатели рН, меньшая продолжительность НКП (соответственно $1,84 \pm 0,55$ ед, $4,10 \pm 2,38$ ч), чем в группах, получавших омепразол 20 мг ($1,15 \pm 0,31$ ед, $5,40 \pm 2,73$ ч) и пантопразол 40 мг ($1,10 \pm 0,30$ ед, $5,71 \pm 2,60$ ч), $p < 0,05$, что говорит о более интенсивной кислотосупрессивной активности рабепразола [20].

Клиническая эффективность 8-недельного курса четырех препаратов группы ИПП в стандартных дозах у пожилых больных ГЭРБ (320 человек в возрасте $77,4 \pm 7,9$ года) с жалобами на изжогу, регургитацию кислым содержимым желудка и боль в эпигастриальной области была оценена в исследовании A. Pilotto и соавт. У лиц, закончивших исследование, заживление повреждений слизистой оболочки пищевода при при-

менении 20 мг омепразола составило 81%, 30 мг лансопразола — 90,7%, 40 мг пантопразола — 93,5%, 20 мг рабепразола — 94,6% (соответственно $p=0,143$; $p=0,04$ и $p=0,02$ против омепразола). Эффективность омепразола в достижении эндоскопической ремиссии у пациентов с эзофагитом 1-й степени (по классификации Савари—Миллера) была наименьшей среди всех исследовавшихся ИПП и составила 81,8% против 100%-ной эффективности лансопразола, пантопразола и рабепразола ($p=0,012$). Купирование изжоги отмечали все пациенты, принимавшие пантопразол и рабепразол, в то время как омепразол был эффективен в 89,6% ($p=0,0001$), а лансопразол — только в 82,4% случаев ($p=0,0001$). Пантопразол и рабепразол достоверно интенсивнее ($p < 0,05$) купировали ощущение регургитации кислого содержимого (92,2 и 90,1% против 75% лансопразола), а также устраняли боль в эпигастриальной области (95,2 и 100% против 82,6%, $p < 0,05$) [27].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании, целью которого было сравнить фармакодинамическую эффективность однократного приема 20 мг рабепразола и 40 мг пантопразола у 52 пациентов с ночными приступами изжоги, выявлены достоверные различия ($p < 0,001$) между процентом времени с интрагастральным $pH > 3$ —56,1% ($\pm 20,94$) на фоне рабепразола против 45,5% ($\pm 18,06$) на фоне пантопразола. Уровень $pH > 4$ сохранялся 44,0% ($\pm 18,72$) времени суточного мониторинга при приеме рабепразола и 32,8% ($\pm 16,94$) при назначении пантопразола ($p < 0,001$). Причем в ночные часы $pH > 4$ регистрировался в 2 раза дольше ($p < 0,001$) при применении рабепразола, чем пантопразола — 32,0% ($\pm 26,39$) и 16,9% ($\pm 19,91$) соответственно.

Средние показатели интрагастрального рН также имели достоверные отличия ($p=0,002$) в дневные часы: при приеме рабепразола — 3,8 ($\pm 0,80$), а пантопразола — 3,5 ($\pm 0,72$) ед. В ночные часы средний уровень рН был 3,1 ($\pm 1,17$) и 2,4 ($\pm 0,91$) на фоне рабепразола и пантопразола соответственно ($p < 0,001$). В пищеводе процент времени с $pH < 4$ за сутки не достиг статически значимой разницы — 5,8% ($\pm 4,79$) и 5,8% ($\pm 4,45$) соответственно для рабепразола и пантопразола ($p > 0,05$). Такие показатели, как среднесуточный уровень рН, площадь под кривой AUC, процент времени с $pH < 4$ в ночные часы и время экспозиции соляной кислоты в пищеводе были также одинаковы для рабепразола и пантопразола. Таким образом, однократный прием рабепразола 20 мг (Париет) продемонстрировал большую антисекреторную активность по сравнению с пантопразолом 40 мг у больных ГЭРБ с ночными приступами изжоги [24]. Большая антисекреторная активность рабепразола по сравнению с пантопразолом у пациентов с ночными изжогами подтверждается

Таблица 2

Эквивалентные средние дозы ИПП согласно рекомендациям ВОЗ

Код АТС	Название препарата	Доза, мг
A02BC01	Омепразол	20
A02BC02	Пантопразол	40
A02BC03	Лансопразол	30
A02BC04	Рабепразол	20
A02BC05	Эзомепразол	30

и результатами, полученными другими исследователями [18, 37].

При выборе дозы ИПП для лечения пациента или смене одного препарата на другой необходимо руководствоваться таким понятием, как эквивалентные дозировки. В настоящее время участились ситуации, когда для преодоления резистентности к проводимой терапии (в частности, при лечении больных ГЭРБ) применяются дозы, в 2–3 раза превышающие стандартные. Эквивалентные дозы — это такие дозы лекарственных средств, при применении которых достигается сопоставимый терапевтический и/или фармакодинамический эффект. В эксперименте сравниваются различные дозы выбранных препаратов, например по их антисекреторной активности (по повышению уровня pH желудочного сока до 4 ед). Сопоставление эффектов лекарств возможно в соответствии со способом применения и дозами, указанными в прилагаемой инструкции.

Так, по данным администрации по лекарствам и пищевым продуктам США (FDA <http://www.fda.gov/>), у препаратов пантопразола, омепразола, лансопразола имеются терапевтические эквиваленты и они применяются в дозе 40, 10/20 (основная)/40, 15/30 (основная) мг соответственно. Препараты рабепразола и эзомепразола пока не имеют терапевтического эквивалента и применяются в дозе 10/20 (основная) и 20/40 (основная) мг [17].

Центром сотрудничества Всемирной организации здравоохранения по методологии статистики лекарственных средств (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology <http://www.whocc.no/atcddd/>) представлены справочные данные об эквивалентных дозах ИПП, полученные при проведении специальных исследований по сравнению фармакокинетических свойств ИПП согласно инструкции по применению этих лекарственных средств. Указаны дозы омепразола, пантопразола, лансопразола, рабепразола и эзомепразола 20, 40, 30, 20 и 30 мг соответственно как эквивалентные в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. При этом на сайте ВОЗ подчеркивается, что предлагаемая классификация не является основанием для пересмотра стандартов лечения и сравнения эффективности лекарственных препаратов (табл. 2).

В мета-анализ, выполненный J. Kirchheiner и соавт., вошли 57 рандомизированных клинических исследований (2738 пациентов), посвященных изучению влияния различных молекул ИПП на интрагастральный pH при однократном и системном приеме препаратов. В процессе анализа определялся среднесуточный уровень pH и время с pH>4 у здоровых добровольцев (как инфицированных бактерией *H. pylori*, так и без нее) и у больных ГЭРБ. Дозозависимый эффект рассчитывался с помощью фармакодинамического моделирования методом NONMEM с интеграцией всех имеющихся данных [21].

На фоне применения ИПП (омепразол, лансопразол, эзомепразол, пантопразол, рабепразол) в дозах от 10 до 120 мг максимальный терапевтический эффект достигался при назначении стандартных доз (20, 30, 40, 40 и 20 мг соответственно). Следует подчеркнуть, что при приеме минимальной дозы ИПП в 10 мг только у рабепразола (Париета) выявлена фармакодинамическая эффективность, сопоставимая с эффективностью стандартных доз омепразола, лансопразола, пантопразола как по времени с pH>4, так и среднесуточному уровню интрагастрального pH.

Обращает внимание эквивалентность дозировок различных ИПП в этом исследовании. Эквивалентными дозами (вызывающими повышение уровня интрагастрального pH до 4 ед) у больных ГЭРБ являются 37,7, 41,8, 23,6, 166 и 20,7 мг, а у здоровых добровольцев — 20,2, 22,6, 12,6, 89,2 и 11,1 мг относительно омепразола, лансопразола, эзомепразола, пантопразола и рабепразола соответственно. Таким образом, доза оригинального рабепразола, вызывающая фармакодинамический эффект, является минимальной эффективной дозой среди других ИПП.

У больных ГЭРБ при сопоставлении эффективности препаратов, назначенных в соответствующие дозы (рис. 2), наиболее высокий уровень pH отмечается при приеме рабепразола (относительный риск 0,23, 0,90, 1,00, 1,60 и 1,82 для пантопразола, лансопразола, омепразола, эзомепразола и рабепразола соответственно) [21].

В то же время в двойном слепом рандомизированном исследовании (1392 пациента с ГЭРБ)

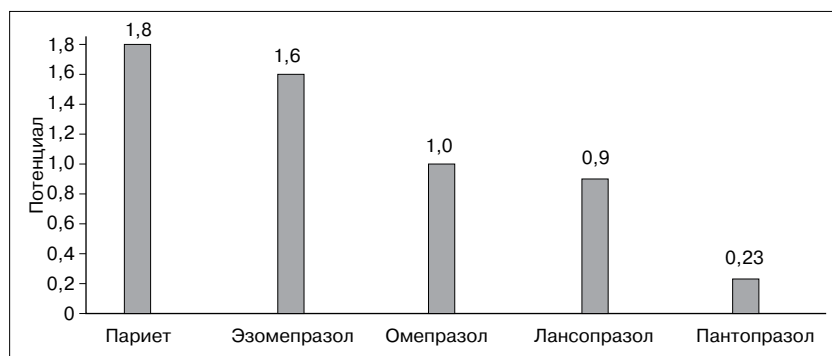


Рис. 2. Сравнительный потенциал кислотосупрессии различных ИПП. Для сравнительной оценки за единицу принимался потенциал омепразола (по Kirchheiner S., Glart S. и соавт [21])

более выраженное снижение кислотности именно в ночное время наблюдалось при приеме рабепразола (Париета), чем эзомепразола. Так, в первый день терапии количество времени с $\text{pH} > 3$ в интервале 14–24 ч после приема 20 мг рабепразола и 40 мг эзомепразола достигало 49,3 и 26,2% соответственно, в интервале 0–24 ч оно составляло 55,3 и 55,1%. Таким образом, статистически значимой разницы в клинической эффективности рабепразола 20 мг и эзомепразола 40 мг не получено [15]. Однако в открытом рандомизированном двойном перекрестном исследовании на здоровых добровольцах при однократном приеме 20 мг рабепразола и 40 мг эзомепразола наблюдалось равнозначное повышение интрагастрального уровня pH и процента времени с $\text{pH} > 3$ и $\text{pH} > 4$. То есть рабепразол в дозе, меньшей в 2 раза, не уступал по эффективности эзомепразолу [38].

При назначении длительной терапии ИПП немалое значение для пациента имеет соотношение результативности лечения и его стоимости. В Великобритании было проведено сравнение экономической эффективности терапии по требованию, проводимой в течение 1 года больным с неэрозивной формой ГЭРБ. В исследование включались пациенты, у которых после предшествовавшего полного курса терапии ИПП в течение 4 нед отсутствовали симптомы ГЭРБ. При анализе данных 7 плацебоконтролируемых исследований получены следующие результаты по стоимости: 123€ для рабепразола 10 мг, 176€ для пантопразола 20 мг, 190€ для эзомепразола 20 мг, 195€ для лансопразола 15 мг, 201€ для омепразола 20 мг, 210€ для омепразола 10 мг. При этом цена упаковки (28 таблеток/капсул) рабепразола

10 мг, пантопразола 20 мг, эзомепразола 20 мг, лансопразола 15 мг, омепразола 20 мг, омепразола 10 мг составляла 17,76, 18,40, 26,43, 18,54, 18,21 и 16,29€ соответственно. То есть примерно при одинаковой стоимости упаковки (за исключением эзомепразола 20 мг) за год терапии по требованию меньше всего было потрачено на лечение пациентами, принимавшими рабепразол 10 мг. Из этого можно сделать вывод, что Париет быстрее и эффективнее купировал симптомы изжоги у пациентов с НЭРБ и соответственно требовался более редкий прием препарата [19].

По оценке, проведенной в США в рамках мета-анализа, на поддерживающее лечение пациентов с эрозивной формой ГЭРБ при назначении рабепразола, лансопразола, омепразола в стандартных дозах тратится в год соответственно 1414, 1671 и 1599\$ США. Причем рабепразол предотвращает рецидив заболевания у 86% больных, а лансопразол и омепразол у 68 и 81% соответственно [13].

Заключение

Ряд мета-анализов показывает, что существует небольшое различие в клинической эффективности различных молекул ИПП в стандартных дозах. Однако терапия с применением ИПП должна проводиться в наименьшей эффективной дозе, в том числе по требованию и прерывистыми курсами. Требуется индивидуальный подход к назначению антисекреторных средств, который основан на тщательном анализе клинической картины, а также данных эзофагогастроудоденоскопии, 24-часовой pH -/ pH -импедансометрии.

ИПП являются препаратами выбора в лечении КЗЗ. Прием оригинального рабепразола в сравнении с другими ИПП приводит к более быстрому (начиная с первой дозы), длительному, стойкому и предсказуемому повышению интрагастрального pH , необходимому для адекватного лечения. По результатам длительных исследований при приеме Париета в течение одного/пяти лет установлен высокий профиль безопасности препарата. При этом среди других ИПП он имеет наиболее приемлемое соотношение эффективность/стоимость в терапии ГЭРБ [5].

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. В 2 т. М.: Изд-во «Шико», 2011. 608, 624 с.
1. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. Barrett's esophagus. 2 vol. set. M.: Publishing house «Shiko», 2011. 608, 624 p.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Пасечников В.Д., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Кайбышева В.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2014. 23 с.

2. *Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Pasechnikov V.D., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Kucheryavy Yu.A., Lapina T.L., Storonova O.A., Kaybysheva V.O.* Gastroesophageal reflux disease. Clinical guidelines. The Russian gastroenterological association. M., 2014. 23 p.
3. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Кардашева С.С., Сторонова О.А.* Париет в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 176 с.
3. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Kardasheva S.S., Storonova O.A.* Pariet in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Prevention and treatment of chronic upper gastrointestinal diseases/ ed.: V.T. Ivashkin. M.: MEDpress-inform, 2014.176 p.
4. *Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(2):4-16.
4. *Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Options of intraesophageal pH-impedance measurement in GERD diagnostics. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(2):4-16.
5. *Маев И.В., Трухманов А.С.* Клинико-функциональная оценка эффективности применения рабепразола, омепразола и эзомепразола у больных неэрозивной рефлюксной болезнью, ассоциированной с бронхиальной астмой. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(5):22-9.
5. *Mayev I.V., Trukhmanov A.S.* Clinical and functional estimation of rabeprazole, omeprazole and esomeprazole efficacy at non-erosive reflux disease associated with bronchial asthma. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(5):22-9.
6. *Надинская М.Ю.* Рабепразол (париет) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(1):2-12.
6. *Nadinskaya M.Yu.* Rabeprazole (Pariet) in treatment of gastroesophageal reflux disease from the standpoints of evidence-based medicine. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(1):2-12.
7. *Пасечников В.Д.* Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(3):32-9.
7. *Pasechnikov V.D.* Approaches for optimal choice of proton pump inhibitor in acid-related diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(3):32-9.
8. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Практическому врачу о продолжительной интрагастральной рН-метрии: Пособие для врачей. 2-е изд. / Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015. 16 с.
8. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Long term intragastric pH-metry for the practical doctor: the Manual for physicians. 2 ed. / Ed. V.T. Ivashkin. M., 2015.16 p.
9. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2014; 5:37-42.
9. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* The role of protective factors of esophageal mucosa in treatment of gastroesophageal reflux disease. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2014; 5:37-42.
10. *Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А.* Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерол гепатол: новости, мнения, обучение 2013; 1(4):2-9.
10. *Trukhmanov A.S., Dzahaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A.* New aspects gastroesophageal reflux disease treatment guidelines. Gastroenterol gepatol: novosti, mneniya, obuchenie 2013; 1(4):2-9.
11. *Baisley K., Tejura B., Morocutti A., et al.* Rabeprazole 10 mg is equivalent to esomeprazole 20 mg in control of gastric pH in healthy volunteers. Clin J Gastroenterol 2001; 96(Suppl):48-148.
12. *Bredenoord A.J.* Impedance-pH monitoring: new standard for measuring gastro-esophageal reflux. Neurogastroenterol Motil 2008; 20(5):434-9.
13. *Dean B.B., Siddique R.M., Yamashita B.D., et al.* Cost-effectiveness of proton-pump inhibitors for maintenance therapy of erosive reflux esophagitis. Am J Health Syst Pharm 2001; 58(14):1338-46.
14. *Eggleston A., Katelaris P., Nandurkar S., Thorpe P., Holtmann G.* Clinical trial: the treatment of gastro-esophageal reflux disease in primary care – prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29, 967-78.
15. *Fock K.M., Teo E.K., Ang T.L., Chua T.S., Ng T.M., Tan Y.L.* Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastroesophageal reflux disease: A randomized, double-blind study in urban Asia. World J Gastroenterol 2005; 11(20):3091-8.
16. *Furuta T., Sugimoto M., Shirai N.* Individualized Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. Potential Impact of Pharmacogenetic Testing based on CYP2C19. Mol Diagn Ther 2012; 16(4):223-37.
17. *Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B., Spiegel B.M.* Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:1452-8.
18. *Hank S., Wang, David S. Oh, Ariana Anderson, Jose Nieto J., Phuong Tient, Joseph R. Pisegna.* Comparative efficacy of rabeprazole and pantoprazole in the control of nocturnal acid output and intragastric acidity. Gut Liver 2008; 2:30-8.
19. *Hughes A., Bodger K., Bytzer P., Dirk de Herdt, Dubois D.* Economic analysis of on-demand maintenance therapy with proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease. Pharmacoeconomics 2005; 23(10):1031-41.
20. *Jin-Yan Luo, Chun-Yan Niu, Xue-Qin Wang, You-Ling Zhu, Jun Gong.* Effect of a single oral dose of rabeprazole on nocturnal acid breakthrough and nocturnal alkaline amplitude. World J Gastroenterol 2003; 9(11):2583-6.
21. *Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmüller J.* Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65:19-31.
22. *Klotz U.* Proton pump inhibitorstheir pharmacological impact in the clinical management of acid-related disorders. Arzneimittelforschung 2009; 59(6):271-82.
23. *Kromer W., Kruger U., Huber R., Hortmann M., Steinijans V.W.* Differences in pH-depended activation rates of substituted benzimidazoles and biological *in vitro* correlations. Pharmacology 1998; 56(2):57-70.
24. *Miner P., Delemosf B., Xiangf J., Lococof J., Ienit J.* Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and esophageal acid exposure: a randomized study in gastro-esophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31:991-1000.
25. *Mitsushige Sugimoto, et al.* Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70:1073-8.
26. *Pantoflickova D., Dorta G., Rauic M., et al.* Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:1507-14.
27. *Pilotto A., Franceschi M., Leandro G., Scarcelli, et al.* Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. World J Gastroenterol 2007; 13(33):4467-72.

28. *Ribolsi M., Savarino E., de Bortoli N., Balestrieri P., Furnari M., Martinucci I., Casale M., Greco F., Salvinelli F., Savarino V., Marchi S., Cicala M.* Reflux pattern and role of impedance-pH variables in predicting PPI response in patients with suspected GERD-related chronic cough. Abstracts of the 20th National Congress of Digestive Diseases. *Dig Liver Dis* 2014; 46:1-144.
29. *Shi S., Klotz U.* Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(10):935-51.
30. *Shin J.M., Kim N.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19(1):25-35.
31. *Sifrim D., Castell D., Dent J., Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53:1024-31.
32. *Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L., et al.* A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(1):103-13.
33. *Stedman C.A., Barclay M.L.* Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:963-78.
34. *Sugimoto M., Shirai N., Nishino M., Kodaira C., Uotani T., Sahara S., Ichikawa H., Kagami T., Sugimoto K., Furuta T.* Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:1073-8.
35. *Tutuian R., Castell D.O.* Review article: complete gastro-esophageal reflux monitoring - combined pH and impedance. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(Suppl. 2):27-37.
36. *Warrington S., Baisley K., Dunn K., Boyce M., Morocutti A.* Effects of single doses of rabeprazole 20 mg and esomeprazole 40 mg on 24-h intragastric pH in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:685-91.
37. *Warrington S., Baisley K., Lee D., Lomax K., Delemos D., Boyce M., Morocutti A.* Pharmacodynamic effects of single doses of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg in patients with GERD and nocturnal heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:511-7.
38. *Zhy Hai-di, Wang Xeng, Xia Xian-ming, Xu shu-man, Lan Yao.* Rabeprazole 10 mg versus 20 mg in preventing relapse of gastroesophageal reflux disease - a meta-analysis. *Clin Med J* 2013; 126(16).