

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-68-76>
УДК 615.243.4



Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью?

Ю.В. Евсютина*

Университетский кантональный госпиталь, Лозанна, Швейцария

Цель исследования: провести анализ основных фармакокинетических свойств ингибиторов протонной помпы (ИПП) и их значение в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Основные положения. Пантопразол обладает высокой биодоступностью, абсолютная биодоступность пантопразола в дозе 40 мг составляет 77 % начиная с первого приема и не изменяется при повторном применении. Пантопразол демонстрирует более быстрое начало действия в сравнении с омепразолом. Одновременный прием пищи не изменяет биодоступность пантопразола. Подавление продукции соляной кислоты на фоне приема пантопразола сопровождается достижением эндоскопической ремиссии ГЭРБ к 28-му дню у 91 % пациентов с рефлюкс-эзофагитом и к 56-му дню — у всех пациентов в исследованиях «PANSTAR». Пантопразол в сравнении с другими ИПП оказывает незначительное влияние на CYP2C19, что минимизирует риск межлекарственных взаимодействий. Пантопразол — наиболее pH-селективный ИПП, что обуславливает специфичность действия только в париетальных клетках желудка и наибольшую безопасность длительного приема у пациентов с коморбидной патологией.

Заключение. ИПП составляют основу терапии кислотозависимых заболеваний и, в частности, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. От других ИПП пантопразол отличает стойкая высокая биодоступность, продолжительный антисекреторный эффект, очень низкое сродство с цитохромом P450.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, париетальная клетка, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, биодоступность, межлекарственные взаимодействия

Конфликт интересов: опубликована при поддержке КРКА.

Для цитирования: Евсютина Ю.В. Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-68-76>

How to Make the Right Choice of Proton Pump Inhibitor for Patients with Gastroesophageal Reflux Disease?

Yulia V. Evsyutina*

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Switzerland

Aim: to analyze the main pharmacokinetic properties of proton pump inhibitors (PPIs) and their significance in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Key points. Pantoprazole has a high bioavailability, the absolute bioavailability of pantoprazole at a dose of 40 mg is 77 % from the first dose and does not change with repeated use. Pantoprazole shows a faster onset of action than omeprazole. Simultaneous food intake does not change the bioavailability of pantoprazole. Suppression of hydrochloric acid production while taking pantoprazole accompanies by the achievement of endoscopic remission of GERD by day 28 in 91 % of patients with reflux esophagitis and by day 56 in all patients in the PANSTAR studies. Pantoprazole has little effect on CYP2C19 compared to other PPIs, minimizing the risk of drug-drug interactions. Pantoprazole is the most pH-selective PPI, which determines the specificity of action only in the parietal cells of the stomach and the greatest safety of long-term use in patients with comorbid pathology.

Conclusion. PPIs form the basis of the therapy of acid-dependent diseases, and, in particular, gastroesophageal reflux disease. Pantoprazole is distinguished from other PPIs by its persistent high bioavailability, long-term antisecretory effect, and very low affinity for cytochrome P450.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, parietal cell, proton pump inhibitors, pantoprazole, bioavailability, drug-drug interactions

Conflict of interest: published with the support of Krka.

For citation: Evsyutina Yu.V. How to Make the Right Choice of Proton Pump Inhibitor for Patients with Gastroesophageal Reflux Disease? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-68-76>

Актуальность проблемы ГЭРБ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, для которого характерен регулярно повторяющийся заброс в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов (изжога, отрыжка, срыгивание, одинофагия, некардиальная боль в грудной клетке) и повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода [1].

В 2018 году был выполнен метаанализ, объединивший данные 108 исследований, которые включают более 460 тысяч участников. Согласно его результатам, мировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3 %. При этом частота заболевания достигает своего максимума в Греции (51,2 %) и минимума в Китае (2,5 %) [2]. К регионам с низкой распространенностью ГЭРБ относятся страны Азии (10 %), к регионам с высокой распространенностью — европейские страны (17,1 %) и страны Американского континента (Северная Америка 15,4 %, Южная Америка 17,6 % и Центральная Америка 19,6 %) [2].

Важно отметить, что распространенность ГЭРБ выше у пациентов старше 50 лет (на 32 %), с ожирением (на 73 %), курильщиков (на 26 %) и пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) / ацетилсалициловую кислоту (на 44 %), все перечисленные состояния являются факторами риска развития ГЭРБ [3]. Статистика распространенности ГЭРБ в РФ составляет от 11,3 до 23,6 % согласно исследованиям [3, 4]. Обращает на себя внимание неуклонная тенденция к росту заболеваемости ГЭРБ во всех регионах мира, что подтверждено в систематическом анализе, опубликованном в 2020 году, основанном на данных Global Burden of Disease Study 2017. По данным анализа, распространенность заболевания выросла на 18,1 % в период с 1990 по 2017 год: с 7859 до 9283 случаев на 100 000 человек [5].

ГЭРБ ассоциирована со снижением уровня качества жизни, сопоставимым с сахарным диабетом, артритом и сердечной недостаточностью, что объясняется хроническим течением и изнуряющими симптомами [6]. Снижение уровня качества жизни напрямую связано с нарушением сна, симптомами тревоги и депрессии, снижением работоспособности, снижением социальной активности, ухудшением сексуальной жизни и т. д. [6, 7]. Наибольшее влияние на снижение качества жизни оказывают ночные симптомы, встречающиеся у 70–75 % пациентов с клинической симптоматикой ГЭРБ [8, 9]. Следует отметить, что снижение работоспособности у пациентов с ГЭРБ сопоставимо с таковой у пациентов с головной болью или болью в спине [6]. Согласно результатам клинических исследований,

эффективная терапия ГЭРБ оказывает положительное влияние на качество жизни уже после 8 недель лечения [10].

Основы медикаментозной терапии ГЭРБ

В лечении ГЭРБ используют несколько классов препаратов, основными из которых являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), H₂-блокаторы, прокинетики и антациды/алгинаты. Однако только ИПП отвечают трем основным целям терапии, а именно устранению симптомов, заживлению эрозий и профилактике рецидивов, а у пациентов с пищеводом Барретта дополнительно способствуют профилактике прогрессирования и развития дисплазии и аденокарциномы пищевода [1]. Именно ИПП позволяют поддерживать внутрижелудочный pH > 4,0 более 18 ч в сутки, необходимый для заживления эрозий слизистой оболочки пищевода, а также pH > 6,0 в течение 18–24 ч в сутки, необходимый для осуществления эффективной эрадикационной терапии, остановки желудочно-кишечных кровотечений и предотвращения развития рецидивов язвенной болезни [11, 12].

ИПП признаны самыми эффективными препаратами в терапии ГЭРБ по результатам как отдельных исследований, так и крупных систематических обзоров и метаанализов. Курс терапии ИПП при единичных эрозиях пищевода (А степень эзофагита по Лос-Анджелесской классификации) составляет 4 недели, при множественных эрозиях пищевода (В–D степень эзофагита по Лос-Анджелесской классификации), а также осложненных форм ГЭРБ — 8 недель. ИПП назначается в стандартной терапевтической дозе, а именно пантопразол 40 мг в день, эзомепразол 40 мг в день, рабепразол 20 мг в день, лансопразол 30 мг в день, декслансопразол 60 мг в день и омепразол 20 мг 2 раза в день [1, 13].

Все ИПП имеют одинаковый механизм действия: подавляют активность фермента H⁺/K⁺ аденозинтрифосфатаза (H⁺/K⁺-АТФ-аза), расположенного на апикальной мембране париетальных клеток и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты (рис.). H⁺/K⁺-АТФ-аза обеспечивает транспорт протона (H⁺) из цитозоля париетальной клетки в просвет секреторного канала в обмен на ион K⁺. Транспорт осуществляется с затратой энергии АТФ против градиента концентрации, так как pH внутри париетальной клетки составляет 7,4, а в просвете секреторного канала — 0,8. Ионы Cl⁻ проникают из париетальной клетки через специфические хлорные каналы, взаимодействуя с протоном в просвете секреторного канала, в результате чего образуется соляная кислота [14–16]. Гистамин, гастрин и ацетилхолин являются основными веществами, стимулирующими образование соляной кислоты. Они действуют через специфические клеточные рецепторы, расположенные в базолатеральной мембране париетальных

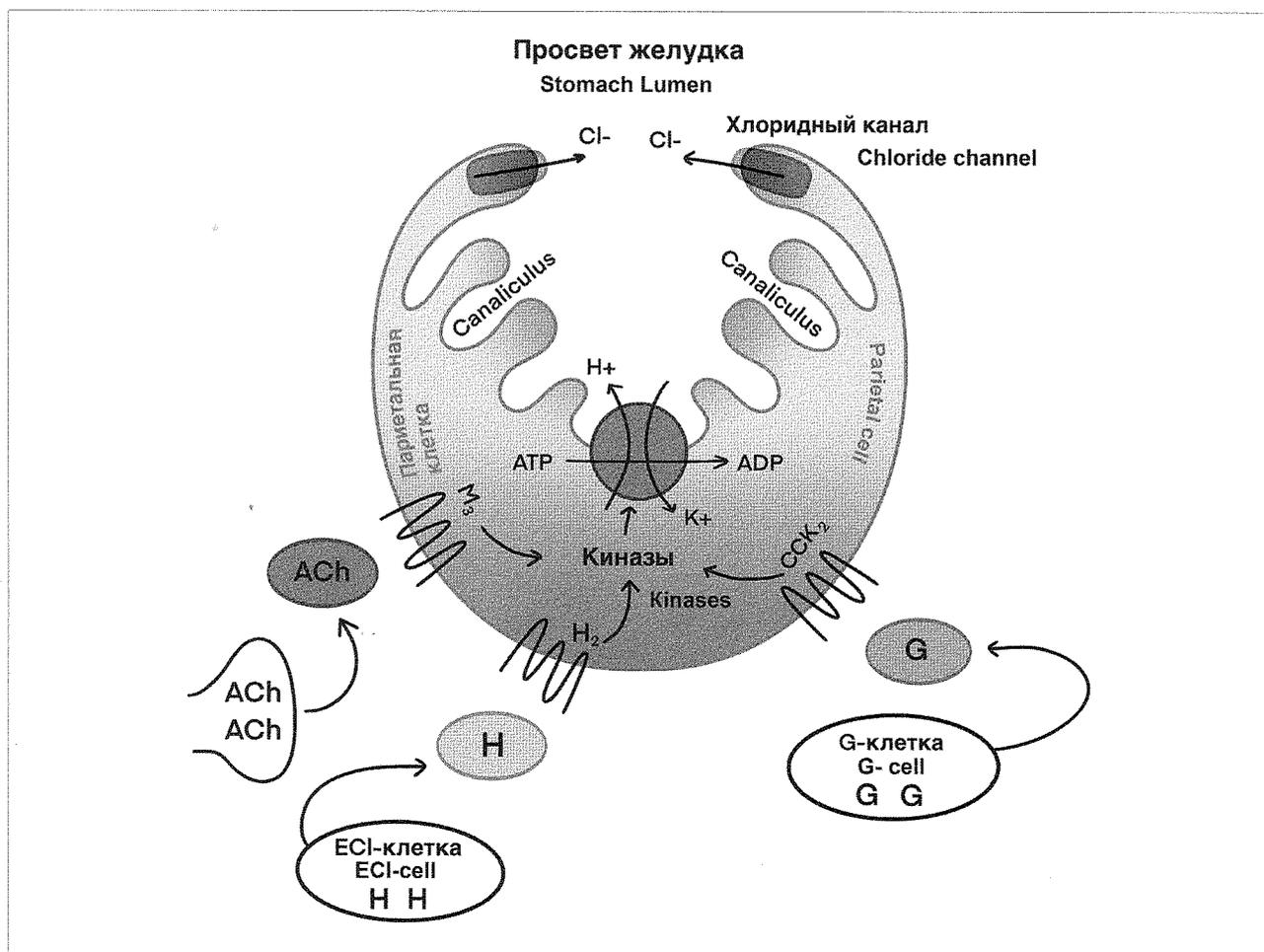


Рис. Строение париетальной клетки и механизм действия ИПП. Canaliculus — секреторный каналец; ACh — ацетилхолин; G — гастрин; H — гистамин; M₃ — M₃ мускариновые рецепторы ацетилхолина; H₂ — гистаминовые H₂ рецепторы; CCK₂ — рецептор холецистокинина; ECL cell — энтерохромаффиноподобные клетки

Fig. Anatomy of a parietal cell and PPI mode of action. Canaliculus — secretory duct; Ach — acetylcholine; G — gastrin; H — histamine; M₃, M₃ — muscarinic ACh receptors; H₂ — histamine H₂ receptors; CCK₂ — cholecystokinin receptor; ECL cell — enterochromaffin-like cells

клеток, а именно ацетилхолина (M₃), гистамина (H₂) и холецистокинина (CCK₂) [14–16].

Несмотря на одинаковый механизм действия, ИПП различаются по фармакокинетическим свойствам. Эти различия объясняют неодинаковую скорость наступления и продолжительность антисекреторного эффекта и отличия в профиле безопасности, заслуживающие отдельного внимания.

Основными фармакокинетическими параметрами ИПП являются биодоступность, максимальная концентрация лекарственного препарата в крови (C_{max}), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC) и период полувыведения (T_{1/2}) (табл.) [17–19].

Биодоступность ИПП

Одним из важных фармакологических свойств лекарственных препаратов является биодоступность. Биодоступность отражает, в каком объеме и с какой скоростью активное вещество (исходный

лекарственный препарат или его метаболит) попадает в системный кровоток, достигая тем самым точки приложения. Данные о биодоступности различных ИПП представлены в таблице. Абсолютная биодоступность пантопразола в дозе 40 мг составляет 77 % начиная с первого приема и не изменяется при повторном применении [20]. Что касается других ИПП, то самая низкая биодоступность у омепразола, после первого приема она составляет около 30–40 % и возрастает до 60–65 % к седьмой дозе [21]. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что после 3 дней терапии пантопразолом в дозе 40 мг продукция соляной кислоты, стимулированная пищей, снизилась на 88 %, тогда как после приема омепразола 20 мг — всего на 70 %. Помимо этого, пантопразол продемонстрировал более быстрое начало действия в сравнении с омепразолом [22].

Возраст, пол, физическая активность, сопутствующая терапия, прием пищи и другие факторы