

Добровольский Олег Викторович

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ФАРМАКОДИНАМИКИ
ЭЗОМЕПРАЗОЛА

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология
14.00.27 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА
2009

Работа выполнена в Институте клинической фармакологии ФГУ Научный Центр Экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора и в ФГУ Центральная клиническая больница гражданской авиации

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Наседкин Геннадий Конрадович
Сереброва Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Блинков Иосиф Львович

доктор медицинских наук, профессор

Афанасьев Александр Николаевич

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Московский Государственный Медико-стоматологический университет Росздрава

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2009 г. на заседании Диссертационного Совета Д 208.040.13 при ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава (119991, Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2.)

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ММА им. И.М. Сеченова по адресу:
117998, Москва, Нахимовский проспект 49.

Автореферат разослан «_____» _____ 2009 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.040.13

д.м.н. Архипов Владимир Владимирович: _____

Актуальность.

Наиболее эффективными и безопасными препаратами при лечении кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта являются ингибиторы протонной помпы [Sachs G., 1997; Lindberg P. et al., 2003; Roche V.F., 2006; Васильев Ю.В., 2007]. Представители этой фармакологической группы обладают различной биодоступностью, связанной с особенностями метаболизма препаратов и его изменениями при ряде патологических состояний, вариабельной продолжительностью, выраженностью антисекреторного действия и различной клинической эффективностью. Эзомепразол, – S-изомер омепразола и один из двух наиболее современных блокаторов H^+/K^+-ATP -азы, – отличается сравнительно высокой биодоступностью, что связано с меньшей активностью CYP2C19 в отношении данного стереоизомера [Rohss K. et al., 2002; Dent J., 2003; Hatlebakk J.G., 2003].

Однако сведения о фармакокинетике эзомепразола не являются исчерпывающими. Наиболее полные данные о фармакокинетике эзомепразола у здоровых лиц опубликованы лишь двумя авторскими коллективами [Hassan-Alin M., 2001; Andersson T. et al., 2001], но лишь в первом случае представлены сведения, касающиеся его кишечнорастворимой лекарственной формы. Прочие литературные источники содержат лишь ссылки на эти работы и выборочные фармакокинетические параметры. В то же время актуальной является проблема изучения биодоступности эзомепразола при кислотозависимой патологии желудочно-кишечного тракта, что обусловлено доказанным изменением фармакокинетики представителей предыдущих поколений ингибиторов протонной помпы (омепразола и лансопразола) при гастродуодените и обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [Сереброва С.Ю., 2002; Кондратенко С.Н., 2003], а также необходимостью эффективного медикаментозного контроля образования HCl с первых суток лечения кислотозависимых заболеваний, имеющих смертельно опасные осложнения.

В последние десятилетия наблюдается значительный прогресс

возможностей фармакологической коррекции желудочной кислотопродукции. Развиваются имеющиеся и появляются новые группы антисекреторных препаратов, при этом возникает необходимость сравнения их фармакодинамики и клинической эффективности [Васильев Ю.В., 2004, 2007]. При проведении клинических исследований различных блокаторов образования HCl сравнение их клинической эффективности чаще проводят на основании динамики симптомов и данных опросников. Фармакодинамику оценивают по времени удержания pH в желудке и/или пищеводе выше пороговых значений (3 или 4) на фоне приема испытуемых препаратов [Саблин О.А. с соавт., 2002; Дубинская Т.К. с соавт., 2004; Малькова-Хаимова Н.Я. с соавт., 2004; Ahlawat S. et al., 2005; Bruley des Varannes S. et al., 2005]. Но мониторингирование внутрижелудочного pH – трудоемкий метод, который невозможно провести до и после лечения у всех пациентов, включенных в исследование. Суточное измерение pH, кроме того, не отражает всего спектра повреждений слизистых оболочек и динамики репаративных процессов. В то же время всем больным, участвующим в изучении гастроэнтерологических препаратов, выполняют эзофагогастро-дуоденоскопию, бессистемное использование результатов которой не позволяет проводить сравнительный анализ фармакодинамики и клинической эффективности. Поэтому определение высокочувствительных эндоскопических критериев, которые позволили бы без дополнительных исследований проводить сравнительную оценку фармакодинамических свойств и клинической эффективности антисекреторных препаратов, в частности, эзомепразола, представляется актуальным. С целью поиска оптимальных эндоскопических критериев мы исследовали препараты с идентичной химической структурой, но с разной клинической эффективностью – эзомепразол и омепразол, что, с одной стороны, усложняло сравнительную оценку, с другой стороны, делало ее более объективной.

Цель исследования: изучить фармакокинетику эзомепразола при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и выделить оптимальные эндоскопические критерии для объективной сравнительной топографической оценки основного фармакодинамического эффекта этого препарата.

Задачи исследования:

1. Изучить фармакокинетику и продолжительность основного фармакодинамического эффекта эзомепразола у здоровых добровольцев и у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе неполной ремиссии.

2. На основании сравнительного анализа выявить оптимальную методику проведения эндоскопической рН-метрии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки для объективизации и топографической характеристики основного фармакодинамического эффекта препаратов – блокаторов кислотопродукции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гиперацидном гастрите и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

3. Оценить диагностическую значимость хромоэндоскопии желудка с конго красным как метода экспресс-контроля исходного состояния кислотопродукции и его изменений под влиянием блокаторов кислотопродукции различных фармакологических групп.

4. Провести сравнительный анализ эффективности эзомепразола, омепразола, фамотидина и перензепина на основании исследования скорости репарации слизистых оболочек (по динамике площади язвенных дефектов в стандартные контрольные сроки курсовой терапии), хромоэндоскопии с раствором конго красного, клинических симптомов (диспепсия, абдоминальная боль, изжога).

5. Провести сравнительный анализ современных классификаций рефлюкс-эзофагита с использованием комплексного клинико-инструментального и статистического методов для выявления среди них

оптимальной для объективного контроля курсовой терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и выбора фармакотерапии, как индивидуальной, так и для различных групп больных.

Научная новизна.

1. Впервые проведен сравнительный анализ фармакокинетики и продолжительности основного фармакодинамического эффекта эзомепразола у здоровых добровольцев и у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе неполной ремиссии.

2. Впервые сформулированы высокочувствительные эндоскопические критерии сравнительной оценки фармакодинамики антисекреторных препаратов, в частности, эзомепразола.

3. Впервые для оптимизации топографического контроля основного фармакодинамического эффекта препарата – блокатора кислотопродукции использована эндоскопическая рН-метрия с расчетом среднеарифметических показателей рН в различных зонах пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

4. Впервые выявлена клиническая значимость инверсии индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка по запуску кислотопродукции у больных после резекции желудка и ваготомии.

5. Для объективизации сравнительной оценки клинической эффективности препаратов – блокаторов кислотопродукции впервые проведён сравнительный анализ ведущих современных классификаций рефлюкс-эзофагитов.

Практическая значимость.

1. Оптимизирована и стандартизирована методика эндоскопической рН-метрии пищевода, желудка и луковицы 12-и перстной кишки (с измерением рН в 9 из 11 стандартных точек по В.И.Садовникову с соавт. (1998г.) (+ точка в теле желудка по большой кривизне) и вычислением среднеарифметических значений рН на уровне средней и нижней трети пищевода, свода, большой и

малой кривизны в теле желудка, антрального отдела желудка и луковицы 12- и перстной кишки), как объективного метода топографического контроля основного фармакодинамического эффекта блокаторов кислотопродукции. Показано, что сохранение низких значений рН в любой из обследуемых зон является критерием диагностики индивидуальной резистентности к используемому фармакологическому препарату и показанием к изменению фармакотерапии.

2. Показана более высокая клиническая эффективность эзомепразола при лечении кислотозависимых заболеваний пищевода и двенадцатиперстной кишки, по сравнению с фамотидином, пирензипином, омепразолом.

3. Доказано преимущество классификации G.Tytgat для объективного контроля курсовой терапии рефлюкс-эзофагита и оптимального выбора фармакотерапии как индивидуальной, так и для различных групп больных.

4. Показана инверсия индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, подвергшихся резекции желудка или ваготомии, с помощью экспресс-метода хромоэндоскопии с конго красным.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, по сравнению со здоровыми добровольцами, наблюдается тенденция к снижению биодоступности эзомепразола и незначительное, но достоверное снижение продолжительности основного фармакодинамического эффекта данного препарата.

2. Эффективность эзомепразола у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки оптимальна при стандартной суточной дозе 20 мг, несмотря на особенности фармакокинетики, и превышает клиническую эффективность омепразола, фамотидина и пирензипина.

3. Классификация G.Titgat имеет преимущество перед другими классификациями рефлюкс-эзофагита при сравнительной оценке

эффективности блокаторов кислотопродукции.

4. Вычисление среднеарифметических значений рН в средней и нижней 1/3 пищевода, в области свода и в теле, в антральном отделе желудка и луковице двенадцатиперстной кишки повышают диагностическую ценность эндоскопической топографической рН-метрии для динамического контроля курсовой фармакотерапии препаратами, снижающими желудочную кислотопродукцию.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 работ.

Апробация работы. Результаты исследований были доложены и обсуждались на совместных конференциях Института клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора и Кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова, Научно-практической конференции «Проблемы клинической фармакологии и моделирования в фармакологии и биомедицине», Ростов-на-Дону, 2006; Конференции «Оптимизация фармакотерапии на основе изучения активности ферментов биотрансформации и транспортеров лекарственных средств», Москва, 2006; Международном конгрессе «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения», Хабаровск, 2007; Пленуме «Общества фармакоэкономических исследований», Москва, 2007; 17th ERS Annual Congress, Stockholm, Sweden, 2007, Секции №1 Ученого Совета Научного центра экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 146 стр. машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 5 разделов главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, приложения. Диссертация иллюстрирована 22 рисунками, 17 таблицами. Библиография включает 90 отечественных и 209 иностранных источников.

Внедрение. Результаты работы внедрены в практическую деятельность Центральной клинической больницы гражданской авиации, Института клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Филиала «Клиническая фармакология» Научного Центра биомедицинских технологий РАМН, используются в учебно-методической работе Кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

Материалы и методы исследования.

Исследования проводились в 23 Городской клинической больнице им. «Медсантруд» г. Москвы, – клинической базе Института клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора и Кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней им. И.М.Сеченова, в Центральной клинической больнице Гражданской авиации (г. Москва). С 2006 по 2009 г. обследовано 512 пациентов.

Фармакокинетику эзомепразола (Нексиум, таблетки, покрытые оболочкой, производства «ASTRAZENECA», Великобритания) мы изучали у 10 здоровых добровольцев (8 мужчин, 2 женщины в возрасте $32,9 \pm 6,9$ лет) и 10 пациентов (8 мужчин и 2 женщины в возрасте $30,7 \pm 6,9$ лет) с неполной ремиссией язвенной болезни (стадия «красного рубца», сроки с момента обнаружения язв до включения больных в исследование ≤ 2 месяца; противоязвенная терапия прекращена ≥ 2 недель до исследования). Концентрации эзомепразола в плазме измерялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-спектрофотометрическим детектированием (исследование выполняла д.ф.н. С.Н.Кондратенко). Образцы крови отбирались до и через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6 и 8ч после однократного приема 20 мг Нексиума. Данные анализировались с помощью программы M-IND, рассчитывались модельно-независимые параметры: максимальная концентрация C_{\max} , время достижения максимальной концентрации T_{\max} , площадь под фармакокинетической кривой AUC, общий

клиренс Cl_t , среднее время удержания препарата в организме MRT, период полуэлиминации $T_{1/2}$, объем распределения V_d . Рассчитывались $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, относительная биодоступность (f , f^I), относительная степень всасывания (f^{II}) препарата у больных с язвенной болезнью, по сравнению со здоровыми лицами (по средним значениям $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , C_{max} соответственно). Одновременно измерялись значения pH в желудке с помощью телерадио-pH-метра ("Телефункен", Германия) и радиокапсул "Heidelberger".

Изучалась возможность применения эндоскопической pH-метрии в сравнительной топографической оценке основного фармакодинамического эффекта эзомепразола. Микропроцессорным ацидогастрометром "АГМ-03" (НПП "Исток-Система", Россия) измерялся pH в контрольных точках по В.И.Садовникову и В.Н.Сотникову (рис. 1, 2) у 38 больных (12 женщин и 26 мужчин в возрасте $34,2 \pm 8,6$ лет) эрозивным эзофагитом, не принимавших блокаторов кислотопродукции. При выполнении измерений по рекомендованной методике (<http://www.gastroscan.ru/>) мы накладывали накожный электрод и вводили pH-зонд в инструментальный канал до ЭГДС, измеряли pH в пищеводе до осмотра желудка, что сокращало время исследования, устраняло необходимость промывания конца зонда в «озерце», повышало достоверность измеряемых значений pH в пищеводе (снижение рефлекторного заброса и переноса при возвратных движениях эндоскопа содержимого желудка). pH измерялся в точках, предложенных обоими авторами (+ в теле желудка по большой кривизне); отмечались участки с минимальным значением pH (pH_{min}), а также с $pH_{min} \leq pH \leq pH_{min+0,2}$. Таким образом, мы получили сведения об индивидуальной локализации максимально закисленных участков слизистой оболочки желудка. Активность образования HCl оценивалась по pH в теле и своде желудка: $pH > 5,0$ – анацидность; $pH = 5,0-2,1$ – гипоацидность; $pH = 1,2-2,0$ – нормацидность; $pH < 1,2$ – гиперацидность. Ощелачивающая функция антрума сохранена при $pH > 4$. Закисление двенадцатиперстной кишки – $pH < 5,0$, пищевода – $pH < 5,0$.

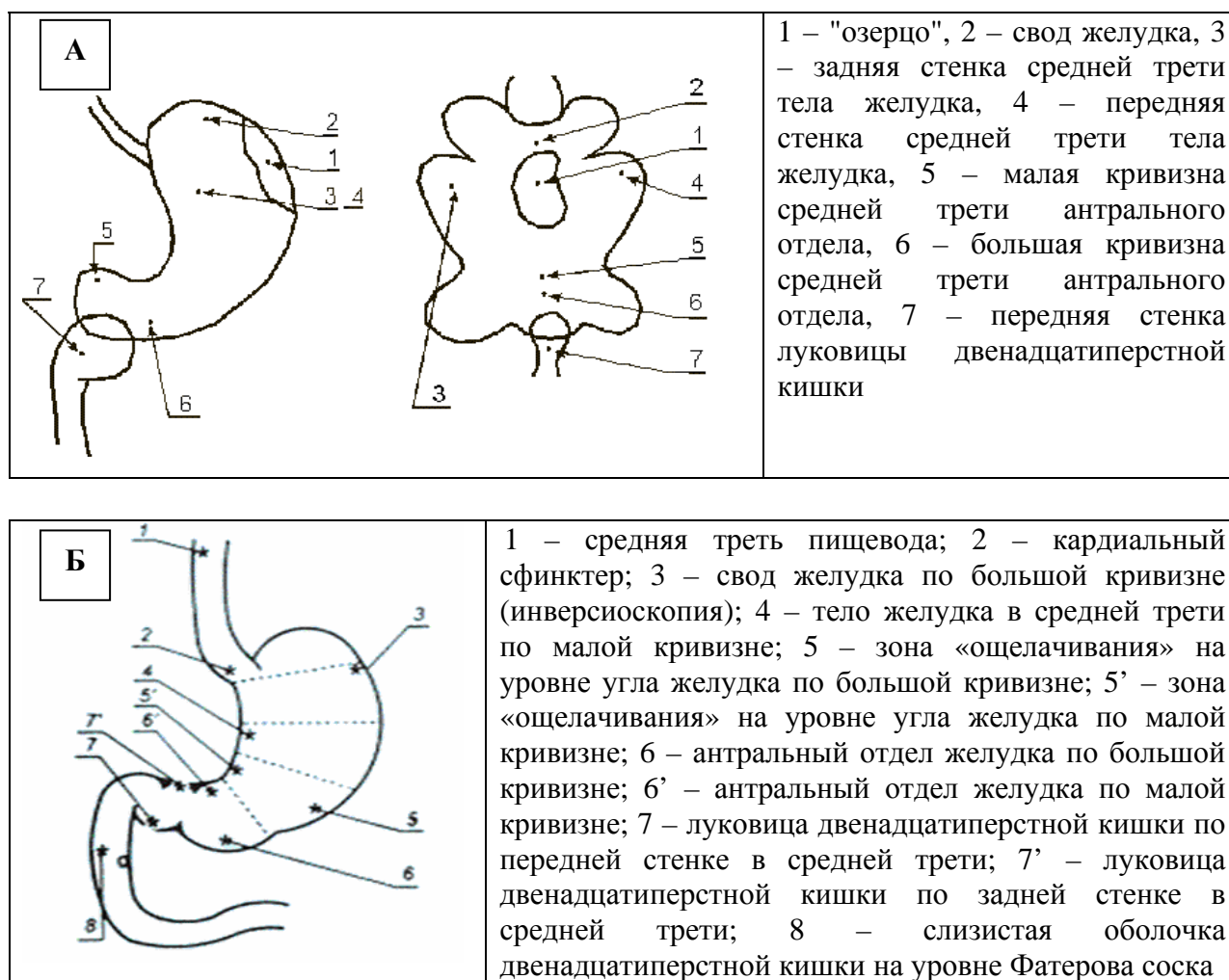


Рис. 1. Стандартные точки для измерения величины рН при проведении эндоскопической пристеночной рН-метрии по В.Н.Сотникову с соавт. 2005 г. (А) и по В.И.Садовникову с соавт., 1998 г (Б).

Влияние эзомепразола (20 мг в сутки) на динамику желудочного рН при гиперацидности в желудке изучено у больных с морфологически подтвержденным гастритом (12 мужчин и 18 женщин в возрасте $34,1 \pm 9,3$ лет с жалобами на боли, диспепсические расстройства), обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (17 мужчин и 13 женщин; возраст $38,9 \pm 7,7$ лет) и эрозивным эзофагитом (20 мужчин и 10 женщин; возраст $33,7 \pm 9,4$ лет). Исходные значения рН в средней и нижней 1/3 пищевода, в теле и антруме желудка, в двенадцатиперстной кишке сравнивались с данными 30 пациентов с высокой интенсивностью желудочной кислотопродукции, не имевших признаков воспаления и дефектов слизистых оболочек (условно здоровые: 8 мужчин и 22 женщин; возраст $35,1 \pm 7,9$ лет). Больные принимали эзомепразол (20 мг/сут.) 2 недели, затем проводилась

контрольная ЭГДС с pH-метрией. Пациенты до и после лечения заполняли опросники Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), - версия Межнационального Центра исследования качества жизни (г. С-Петербург).

Методом хромоэндоскопии с конго красным мы сравнили эффективность эзомепразола и фамотидина у 42 пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (28 мужчин и 14 женщин; возраст $34,5 \pm 7,0$ лет), принимавших эзомепразол (20 мг/сут.), и 50 пациентов (35 мужчин и 15 женщин; возраст $36,6 \pm 6,8$ лет) с таким же диагнозом, принимавших фамотидин (40 мг/сут.) До и через 2 недели лечения при ЭГДС на слизистую оболочку через катетер наносился 0,3%-ный раствор конго красного; изменения / отсутствие изменений этого витального красителя говорили об отсутствии / наличии эффекта блокаторов кислотопродукции.

Мы также проводили сравнительную экспресс-оценку влияния на желудочный pH курсового применения фамотидина и эзомепразола у больных язвенной болезнью, перенесших дистальную резекцию желудка (26 мужчин; возраст $56,6 \pm 6,9$ лет), и курсового применения пирензепина и эзомепразола у больных, перенесших ваготомию (17 пациентов: 11 мужчин и 6 женщин; возраст $54,2 \pm 4,5$ лет). У всех пациентов имелся гиперацидный гастрит желудка или культя желудка, подтвержденный морфологическим исследованием и результатами эндоскопической pH-метрии. Больные, перенесшие резекцию, по 4 недели принимали фамотидин (40 мг/сут.), затем эзомепразол (20 мг/сут.). Больные, перенесшие ваготомию, получали по 4 недели пирензепин (50 мг 2 раза в сутки), затем эзомепразол (20 мг/сут.). ЭГДС выполнялась в конце курсового лечения каждым из препаратов.

Мы рассмотрели современные классификации рефлюкс-эзофагита (Савари-Миллера, Лос-Анжелесская и Лос-Анжелесская в модификации Kiesslich и Nakamura, G.Tytgat) с целью выявления среди них оптимальной для сравнительной оценки эффективности различных блокаторов желудочной кислотопродукции (на примере эзомепразола и омепразола) при

эндоскопически-позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Использование классификаций, основанных на количестве и распространенности эрозий и/или язв удобно для стандартизации заключений ЭГДС, но их применение для оценки эффективности антисекреторных препаратов затруднено: широко распространена «неэрозивная» форма ГЭРБ; не все классификации характеризуют осложнения ГЭРБ; клинико-эндоскопические классификации недостоверно отражают зависимость интенсивности симптомов от степени повреждения пищевода.

В исследовании участвовали больные рефлюкс-эзофагитом, степень которого классифицировалась до и после лечения у всех больных по всем четырем классификациям. После рандомизации пациенты включались в группы А и В.

Таблица 1

Демографические показатели и схемы лечения больных рефлюкс-эзофагитом

Группы	Количество больных, возраст	Препарат	2-х недельная терапия	Терапия в течение 1 года
А	30 (12 мужчин и 18 женщин; возраст $35,0 \pm 7,9$ лет)	эзомепразол	40 мг/сут.	20 мг при возникновении симптомов ГЭРБ
В	30 (16 мужчин и 14 женщин; возраст $32,9 \pm 8,5$ лет)	омепразол		

Мы также сравнили влияние на скорость заживления дуоденальных язв монотерапии фамотидином (40 мг/сут; группа А: 24 мужчины и 12 женщин в возрасте $34,2 \pm 8,1$ лет), омепразолом (20 мг/сут.; группа В: 21 мужчина и 13 женщин в возрасте $34,6 \pm 7,4$ лет), эзомепразолом (20 мг/сут.; группа С: 23 мужчины и 12 женщин в возрасте $32,7 \pm 9,0$ лет) и стандартной эрадикационной схемы, включающей эзомепразол (40 мг/сут. + кларитромицин 500 мг и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, – группа D: 19 мужчин и 15 женщин в возрасте $35,1 \pm 8,9$ лет). В группу D больные

включались при наличии инфекции *Helicobacter pylori* (положительные результаты быстрого уреазного теста: ХЕЛПИЛ® тест, ООО «АМА», г. Санкт-Петербург). После рубцевания язв всем больным из групп А, В и С с инфекцией *Helicobacter pylori* также назначалась 7-дневная эрадикационная терапия, включавшая удвоенную дозу того же антисекреторного препарата, амоксициллин и кларитромицин. Контрольное эндоскопическое исследование проводилось через 2 недели (14±2 суток) и при необходимости через 4 недели (28±2 дня) после начала лечения. Скорость рубцевания язв оценивалась по изменению их площади за единицу времени. Площадь рассчитывалась по формуле площади овала.

$$S = \frac{\pi \times a \times b}{4}, \text{ где}$$

S - площадь, a - длина, b - ширина эллипса

Измерение размеров проводилось с использованием биопсийных щипцов, размер шага раскрытых branш которых был известен (5 мм). Если язва имела форму круга, и $a=b=r$, соответственно, $S=\pi r^2$. При наличии 2 и более язв их площади измерялись отдельно и суммировались. Скорость рубцевания язв рассчитывалась по формуле Л.Н.Поповой (1942г.).

$$СЗ = \frac{(S - S_t)}{S_t \times t} \times 100 \% , \text{ где}$$

S – площадь язвы до лечения;

S_t – площадь язвы при повторном измерении;

t – время (в сутках) между измерениями.

Статистический анализ полученных данных мы проводили на персональном компьютере Acer, Intel® Pentium® dual-core processor T2330, с применением программ GraphPad InStat, Biostat. Использовались методы параметрической (при соответствии значений исследуемых переменных закону нормального распределения) и непараметрической статистики (при распределении, не соответствующем нормальному закону). Проверка соответствия распределения выборочных значений нормальному закону проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты собственных исследований.

Усредненные фармакокинетические кривые эзомепразола после однократного перорального приема 20 мг Нексиума у лиц со здоровым желудком и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе неполной ремиссии представлены на Рисунке 2.

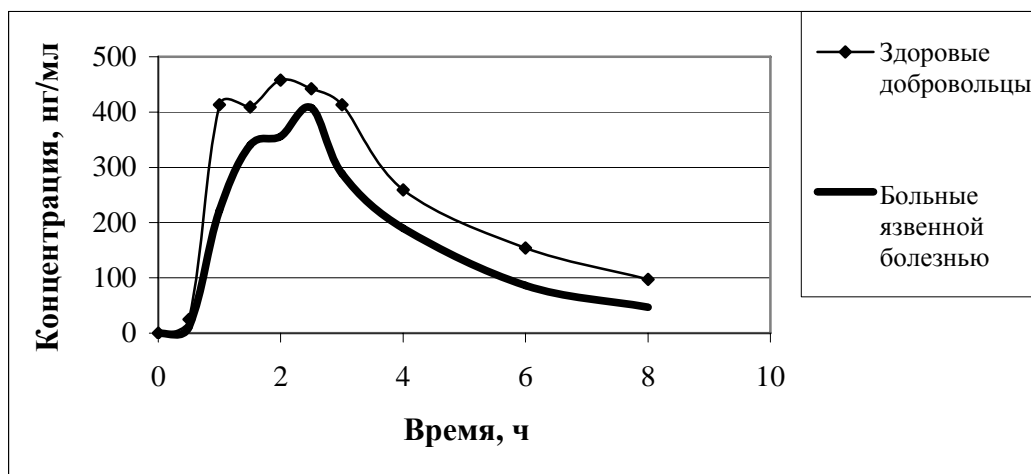


Рис. 2. Динамика средних значений концентрации эзомепразола в плазме крови здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью после однократного приема 20 мг Нексиума

У здоровых добровольцев $C_{max}=780\pm 94$ нг/мл, $T_{max}=2,2\pm 0,3$ ч, $AUC_{0-t}=1977\pm 221$ нг*ч/мл, $AUC_{0-\infty}=2366\pm 343$ нг*ч/мл, $Cl_t=11,6\pm 1,5$ л/ч, $T_{1/2}=2,3\pm 0,2$ ч, $MRT=3,4\pm 0,3$ ч, $V_d=38,8\pm 6,5$ л, $C_{max}/AUC_{0-\infty}=0,41\pm 0,03$ ч⁻¹. У больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки $C_{max}=507\pm 75$ нг/мл, $T_{max}=1,9\pm 0,2$ ч, $AUC_{0-t}=1389\pm 339$ нг*ч/мл, $AUC_{0-\infty}=1573\pm 441$ нг*ч/мл, $Cl_t=21,4\pm 3,7$ л/ч, $T_{1/2}=1,8\pm 0,3$ ч, $MRT=3,0\pm 0,2$ ч, $V_d=47,3\pm 11,8$ л, $C_{max}/AUC_{0-\infty}=0,43\pm 0,05$ ч⁻¹. У больных язвенной болезнью, по сравнению с добровольцами, наблюдалось достоверное ($p<0,05$) снижение C_{max} (-35Δ%), недостоверное снижение T_{max} (-13,6Δ%), AUC_{0-t} (-29,7Δ%), $AUC_{0-\infty}$ (-33,2Δ%), $T_{1/2}$ (-21,7Δ%), MRT (-11,8Δ%), недостоверное повышение Cl_t (+84,5Δ%), V_d (+21,9Δ%). Наблюдалась тенденция к повышению C_{max}/AUC_{0-t} (+4,9Δ%). $f = 66,5\%$, $f^I = 70,3\%$, $f^{II} = 65,0\%$.

Через 1,5 ч после приема 20 мг эзомепразола у здоровых добровольцев и больных с язвенной болезнью в желудке достигалась гипоацидность, сохранявшаяся в течение двенадцатичасового наблюдения. Значения,

регистрировавшиеся у здоровых лиц, немного превышали значения у больных во всех временных точках, но различия были достоверными только в интервале 8-12 часов ($p < 0,05$). Через 24 ч после приема препарата у большинства добровольцев сохранялась гипоацидность ($pH = 3,7 \pm 0,5$), а у больных преобладала нормаацидность ($pH = 2,3 \pm 0,6$; $p < 0,001$). Таким образом, у больных с неполной ремиссией язвенной болезни имелась тенденция к снижению биодоступности эзомепразола и незначительное, но достоверное уменьшение продолжительности его антисекреторного эффекта.

При сравнении данных эндоскопической pH-метрии у больных эрозивным эзофагитом в пищеводе, антруме и луковице двенадцатиперстной кишки мы не получили достоверных различий pH в расположенных в одних и тех же отделах ЖКТ контрольных точках по В.И.Садовникову и по В.Н.Сотникову, но имелся большой разброс значений pH в области «озерца» желудка, что могло быть связано с наличием примесей (бикарбонаты, желчь и.д.). Поэтому, несмотря на отсутствие достоверных различий pH в «озерце» с таковыми в контрольных точках свода и тела желудка, мы решили не использовать эти данные для оценки pH в проксимальных отделах желудка. Таким образом, для топографического анализа значений pH использовался комплекс контрольных точек по В.И.Садовникову (+ точка в теле желудка по большой кривизне) с вычислением среднеарифметических значений pH для каждого отдела.

Мы обнаружили, что у 7,9% пациентов pH в области угла желудка ниже, чем в области свода желудка на 0,3 и более единицы. Не было достоверных различий между pH в средней и нижней 1/3 пищевода, между pH в области свода и тела желудка (по большой и малой кривизне). Но различия были при сравнении pH в области свода и угла желудка (по большой и малой кривизне) соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,05$, при сравнении pH в любой точке тела с pH угла желудка ($p < 0,01$). Поэтому мы посчитали обоснованным для оценки интенсивности кислотопродукции в проксимальных отделах желудка

использовать рН в области его свода и тела.

Таблица 2

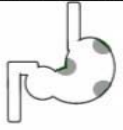





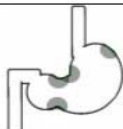
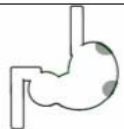
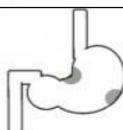
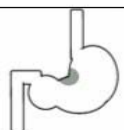
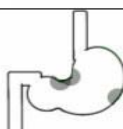
Значения рН в контрольных точках по И.В.Садовникову с соавт. (+ точка в теле желудка – большая кривизна) при эрозивном эзофагите до лечения

	рН
Средняя 1/3 пищевода	2,6±1,2
Область кардиального сфинктера	2,4±1,2
Свод желудка*	1,3±0,4
Тело желудка, большая кривизна	1,3±0,3
Тело желудка, малая кривизна	1,3±0,3
Угол желудка, большая кривизна	2,0±0,8
Угол желудка, малая кривизна	2,0±0,9
Антральный отдел, большая кривизна	2,8±0,8
Антральный отдел желудка, малая кривизна	2,7±0,8
Луковица двенадцатиперстной кишки	5,2±0,7
Постбульбарный отдел двенадцатиперстной кишки*	7,6±0,7

* - данные не использовались при сравнительной оценке фармакодинамики блокаторов кислотопродукции

Таблица 3

Варианты расположения в желудке контрольных точек с наименьшими значениями рН ($pH_{\min} \leq pH \leq pH_{\min+0,2}$) у больных эрозивным эзофагитом

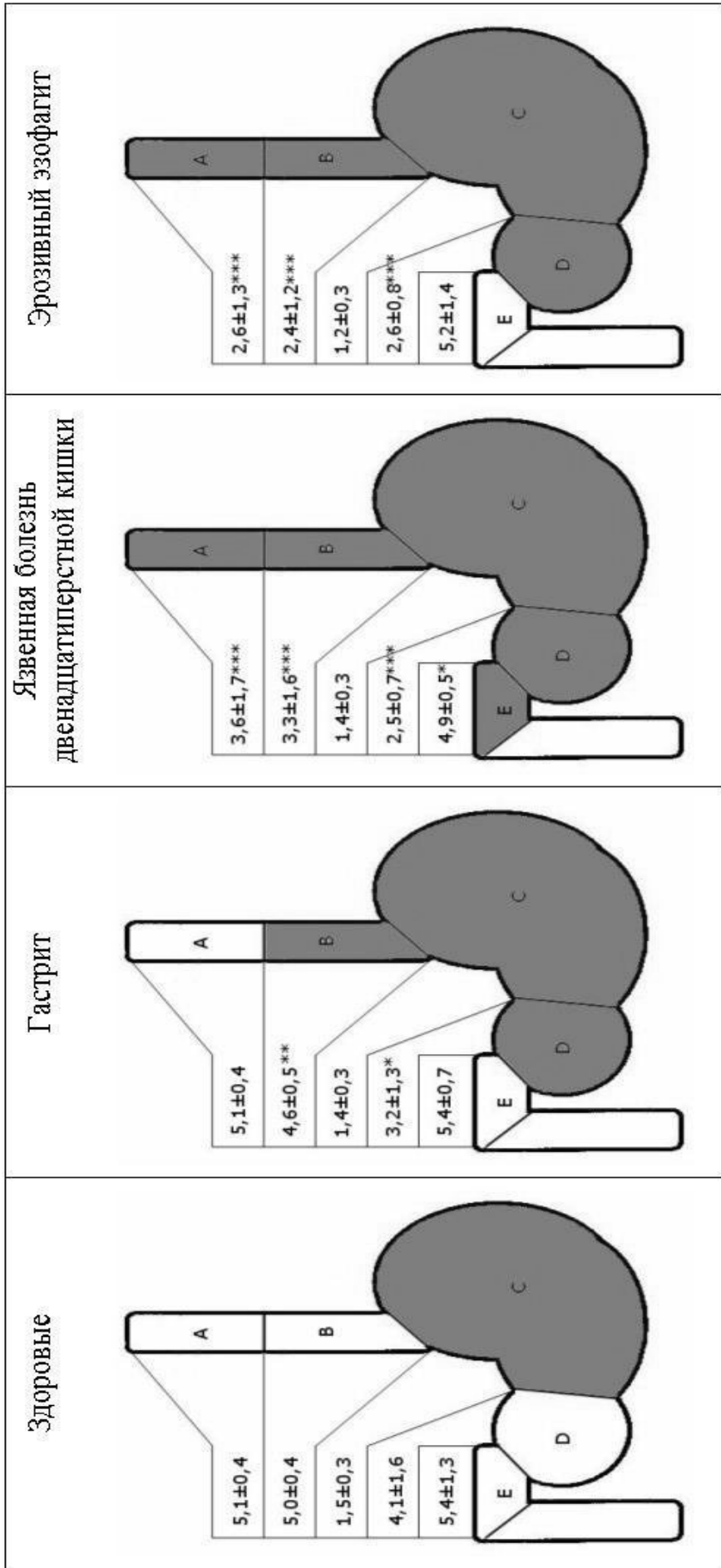
№ №	Контрольные точки с pH_{\min}	Количество больных	№№	Контрольные точки с pH_{\min}	Количество больных
1.		14	7.		2
2.		7	8.		1
3.		3	9.		1
4.		3	10.		1
5.		3	11.		1
6.		2	X		

Мы также рассмотрели возможность использования для оценки интенсивности кислотообразования среднеарифметических значений pH_I свода и 2 контрольных точек тела и среднеарифметических значений pH_{II} свода, 2 контрольных точек тела и 2 точек угла желудка. pH_I не имел достоверных различий со средними значениями pH в точках свода и тела желудка по большой и малой кривизне ($p > 0,05$). pH_{II} достоверно отличался от средних значений pH свода ($p < 0,01$), тела желудка по большой ($p < 0,001$) и малой ($p < 0,001$) кривизне. Кроме того, среднеарифметические значения pH_I ($1,3 \pm 0,3$) и pH_{II} ($1,6 \pm 0,5$) различались достоверно ($p < 0,001$). Мы пришли к заключению о преимуществе использования среднеарифметического pH контрольных точек свода и тела желудка для оценки интенсивности кислотопродукции в его проксимальных отделах. Значения pH в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки нами не учитывались (на них влияют бикарбонаты pancreas).

Таким образом, для топографической оценки pH и его динамики нами рекомендовано использовать значения pH в средней и нижней 1/3 пищевода, среднее арифметическое pH в области свода и в теле желудка по большой и малой кривизне, среднее арифметическое pH в антральном отделе по большой и малой кривизне, среднее арифметическое pH на передней и задней стенках луковицы двенадцатиперстной кишки.

Наши данные свидетельствуют, что гиперсекреции HCl в желудке у лиц, не страдающих патологией ЖКТ, пациентов с гастритом, обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивным эзофагитом сопровождается различными вариантами закисления pH в пищеводе, антральном отделе желудка и в двенадцатиперстной кишке (рис. 3).

С помощью выбранных нами критериев эндоскопической оценки pH , мы изучили топографию фармакодинамического эффекта эзомепразола, назначаемого по 20 мг в сутки у больных с гиперацидным гастритом, обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивным эзофагитом. Оказалось, что через 2 недели приема эзомепразола у всех



■ - рН ниже физиологических значений для соответствующего отдела ЖКТ

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ при сравнении со значениями рН у здоровых лиц

Рис. 3. рН в средней 1/3 (А) и нижней 1/3 (В) пищевода, теле (С) и антральном отделе (D) желудка, луковице двенадцатиперстной кишки (Е) у здоровых лиц, больных гастритом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивным эзофагитом

больных наблюдалась достоверная ($p < 0,001$) динамика рН во всех отделах. Значения рН в средней и нижней 1/3 пищевода, в теле и антруме желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки у больных гиперацидным гастритом составляли соответственно $7,2 \pm 0,6$; $7,2 \pm 0,6$; $6,4 \pm 0,6$; $7,2 \pm 0,4$ и $8,0 \pm 0,4$, у пациентов с язвенной болезнью – $7,2 \pm 0,5$; $7,2 \pm 0,5$; $6,4 \pm 0,5$; $6,9 \pm 0,5$ и $8,0 \pm 0,4$, с эрозивным эзофагитом – $7,0 \pm 0,7$; $6,8 \pm 1,4$; $6,5 \pm 0,3$; $7,2 \pm 0,4$ и $8,0 \pm 0,4$. Случаев непереносимости или толерантности к действию эзомепразола не было.

При сопоставлении данных эндоскопической рН-метрии с результатами опросника GSRS мы обнаружили, что значения рН в средней и нижней 1/3 пищевода коррелировали (соответственно $r = -0,8353$ и $r = -0,8056$; $p < 0,001$) с балльной оценкой симптоматики по шкале «Рефлюкс-синдром» ($1,1 \pm 0,1$ у здоровых, $1,4 \pm 0,4$ у больных гастритом, $2,2 \pm 1,1$ при язвенной болезни, $2,9 \pm 1,0$ при эрозивном эзофагите). Также имелась связь между клинической симптоматикой по шкале «Абдоминальная боль» ($1,1 \pm 0,3$ у здоровых, $2,1 \pm 0,8$ у больных гастритом, $4,3 \pm 1,6$ при язвенной болезни, $2,0 \pm 0,7$ при эрозивном эзофагите) и рН в антруме и в луковице двенадцатиперстной кишки (соответственно $r = -0,6411$ и $r = -0,5338$; $p < 0,001$).

Таким образом, эндоскопическая рН-метрия – адекватный метод исследования рН в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке, результаты которого объективно связаны с наличием или отсутствием воспалительно-дегенеративных изменений слизистых оболочек, и коррелируют с тяжестью рефлюкс-синдрома и абдоминальной боли.

Эзомепразол обладает выраженным влиянием на уровень рН в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке и высокой клинической эффективностью при гастрите с высокой интенсивностью образования HCl, эрозивном эзофагите и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Методом хромоэндоскопии показано, что у больных с дуоденальными язвами, включенных в сравнительное исследование эзомепразола и фамотидина, до лечения окраска конго красного менялась на сине-фиолетовую. На

фоне приема эзомепразола у всех 42 больных изменение окраски красителя отсутствовало. У 13 из 50 больных, принимавших фамотидин, цвет красителя менялся, что говорило о резистентности к препарату; язвы у этих больных зарубцевались лишь через 2 недели после назначения эзомепразола.

У всех больных, перенесших по поводу язвенной болезни дистальную резекцию желудка или ваготомию, и нуждающихся в антисекреторной терапии, наблюдалось изменение окраски конго красного при нанесении его на слизистую оболочку желудка. При лечении фамотидином (у больных, перенесших резекцию) и пирензепином (у больных, перенесших ваготомию) цвет красителя также менялся. Через 4 недели приема эзомепразола ни у одного больного не изменялась окраска конго красного.

Таким образом, применение витального красителя конго красного позволяет дать оценку, эффективен ли блокатор кислотопродукции у данного больного или имеется резистентность к препарату. Продемонстрировано отсутствие фармакодинамического эффекта фамотидина у некоторых неоперированных больных с дуоденальными язвами, фамотидина у пациентов, перенесших дистальную резекцию желудка, и пирензепина у пациентов, перенесших ваготомию, и нуждающихся в антисекреторной терапии. Неэффективность блокаторов H₂-гистаминовых и гастриновых рецепторов, вероятно, связана с компенсаторным изменением типа рецепции обкладочных клеток. Резистентности к эзомепразолу мы не наблюдали.

При исследовании возможностей сравнительной эндоскопической оценки клинической эффективности эзомепразола и омепразола в лечении ГЭРБ степени в классификациях Савари-Миллера (SM), Лос-Анжелесской (LA), в том числе в модификации Kiesslich и Nakamura (LAKN) и G.Tytgat (GT) пересчитывались в баллы. До лечения степень рефлюкс-эзофагита в группе А составляла $1,5 \pm 0,2$ баллов по SM, $2,1 \pm 0,3$ баллов по LA, $3,1 \pm 0,3$ баллов по LAKN, $2,6 \pm 0,2$ баллов по GT. После лечения – соответственно $0,3 \pm 0,1$; $0,5 \pm 0,2$; $1,1 \pm 0,2$ и $0,9 \pm 0,2$ баллов. В группе В эти значения составили

1,5±0,2; 2,1±0,3; 3,1±0,3 и 2,3±0,2 баллов до лечения и 0,7±0,2; 0,9±0,2; 1,7±0,3 и 1,4±0,2 баллов после. В обеих группах по любой классификации была динамика степени рефлюкс-эзофагита ($p<0,001$), но различия эффекта препаратов не были очевидными, не смотря на достоверные различия их влияния на изжогу (1,9±0,2 баллов в группе А и 2,8±0,2 баллов в группе В, $p<0,01$) и разницу количества таблеток/капсул, принимаемых за неделю по потребности (0,9±0,1 таблеток в группе А, 1,8±0,2 капсул в группе В; $p<0,01$).

С другой стороны степень рефлюкс-эзофагита, определяемая по SM, LA, LAKN и GT, коррелировала с тяжестью изжоги по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (соответственно $r=0,71$; $r=0,73$; $r=0,74$ и $r=0,76$; $p<0,001$). Зависимость среднего количества таблеток/капсул, применяемых за неделю, от степени рефлюкс-эзофагита составила по SM $r=0,76$ ($p<0,001$) в группе А и $r=0,80$ ($p<0,001$) в группе В; по LA – соответственно $r=0,72$ ($p<0,001$) и $r=0,80$ ($p<0,001$); по LAKN – соответственно $r=0,82$ ($p<0,001$) и $r=0,82$ ($p<0,001$); по GT – соответственно $r=0,84$ ($p<0,001$) и $r=0,87$ ($p<0,001$). После лечения не было достоверных различий между группами по SM, LA, LAKN; но по GT $p<0,05$. Мы также сравнивали динамику (разность баллов до и после лечения) степени эзофагита между группами А и В: не были достоверными различия по LA; но по SM $p=0,0441$; по LAKN $p=0,0236$; по GT $p=0,0006$.

Таким образом, классификация G.Tytgat наиболее точно отражает связь между степенью рефлюкс-эзофагита и тяжестью изжоги. Данные по динамике изжоги, степени рефлюкс-эзофагита по классификации G.Tytgat сведения о потребности в приеме антисекреторного препарата говорят о более высокой клинической эффективности эзомепразола, по сравнению с омепразолом. Высокая достоверность различий указывает на данную классификацию как на оптимальную при использовании в сравнительных исследованиях антисекреторных препаратов при ГЭРБ.

В сравнительном исследовании фамотидина (группа А), омепразола (группа В), эзомепразола (группа С) и эрадикационной схемы, включающей

эзомепразол (группа D), при язвенной болезни оказалось, что до лечения площади язв в группах составляли соответственно $121,0 \pm 14,0$; $102,0 \pm 14,4$; $121,9 \pm 17,9$ и $117,5 \pm 16,9$ мм² ($p > 0,05$). Через 2 недели лечения в группе А язвы зарубцевались у 20 больных (55,6%), в группе В – у 28 больных (82,4%), в группе С – у 34 больных (97,1%), в группе D – у 33 больных (97,1%). Средняя площадь язв на фоне терапии составила соответственно $24,2 \pm 7,8$ мм², $10,5 \pm 4,5$ мм² ($p < 0,05$), 2 мм², 2 мм² ($p < 0,01$). Достоверных различий между группами С и D не было. Язвы рубцевались быстрее на у больных, принимавших эзомепразол, по сравнению с пациентами, принимавшими фамотидин ($p < 0,001$): в группах А, В, С и D скорость рубцевания составила соответственно $5,6 \pm 0,3 \Delta\%/сут.$, $6,6 \pm 0,2 \Delta\%/сут.$, $6,9 \pm 0,1 \Delta\%/сут.$ и $6,9 \pm 0,1 \Delta\%/сут.$ Достоверных различий между группами В, С, D не было.

Через 4 недели лечения язвы не зарубцевались у 9 (25%) больных в группе А: их средняя площадь составила $10,6 \pm 5,7$ мм². В других группах язвы зарубцевались у всех больных.

Таким образом, при язвенной болезни монотерапия омепразолом (20 мг/сут.) или фамотидином (40 мг/сут.) менее эффективна, чем эзомепразолом (20 мг/сут.). Влияние эзомепразола на динамику площади и среднюю скорость заживления язв дефектов не зависит от сопутствующей антибактериальной терапии. Динамика площади язв и средняя скорость рубцевания язв могут быть критериями сравнительной оценки клинической эффективности эзомепразола и других антисекреторных препаратов.

Выводы.

1. У больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, по сравнению со здоровыми добровольцами, наблюдается тенденция к снижению биодоступности эзомепразола и незначительное, но достоверное уменьшение продолжительности его антисекреторного эффекта.
2. Топографическая эндоскопическая рН-метрия слизистых оболочек

пищевода, желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки с измерением рН в 9 из 11 стандартных контрольных точках по В.И.Садовникову с соавт. (1998г.) и в точке в теле желудка по большой кривизне, учетом рН средней и нижней трети пищевода, расчетом среднеарифметических значений рН в области дна и в теле желудка по большой и малой кривизне, в антральном отделе желудка, в луковице двенадцатиперстной кишки является оптимальным методом топографической оценки основного фармакодинамического эффекта препаратов – блокаторов кислотопродукции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гиперацидном гастрите и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

3. Хромозендоскопия желудка с раствором конго красного является эффективным методом экспресс-анализа особенностей кислотопродуцирующей функции желудка как в исходном состоянии, так и под влиянием фармакотерапии.

4. Эффективность эзомепрозола, по данным динамики клинических симптомов (диспепсия, абдоминальная боль, изжога), скорости репарации (по динамике площади язвенных дефектов в стандартные контрольные сроки курсовой терапии), хромоэндоскопии с раствором конго красным отчетливо превышает эффективность фамотидина, перензепина и омепразола.

5. На основании комплексного клинико-инструментального и специального статистического сравнительного анализа современных классификаций эзофагита обнаружено преимущество классификации G.Tytgat для объективного контроля курсовой терапии рефлюкс-эзофагита и оптимального выбора фармакотерапии как индивидуальной, так и для различных групп больных.

Практические рекомендации.

1. Эзомепразол следует считать средством выбора в ряду блокаторов кислотопродукции для больных с кислотозависимой патологией пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. Для более объективного контроля фармакотерапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни необходимо использовать классификацию рефлюкс-эзофагита по G.Tytgat.
3. Особенности фармакокинетики эзомепрозола у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки не требуют изменения режима дозирования этого препарата.
4. Для оптимизации динамического контроля курсовой фармакотерапии блокаторами кислотопродукции следует шире применять хромоэндоскопический экспресс-анализ кислотопродуцирующей функции желудка.
5. Для топографической оценки рН и влияния на него блокаторов кислотопродукции следует использовать эндоскопическую рН-метрию со стандартными точками, предложенными В.И.Садовниковым с соавт. (1998г.), и точку в теле желудка по большой кривизне с учетом уровней рН в средней и нижней 1/3 пищевода и расчетом среднеарифметических значений рН в теле желудка по большой и малой кривизне; в антральном отделе по большой и малой кривизне; на передней и задней стенках луковицы двенадцатиперстной кишки.
6. Для сравнительной оценки влияния препаратов, снижающих желудочную кислотопродукцию, на заживление дуоденальных язв следует использовать динамику площади язв и расчетный показатель «скорость рубцевания язв» по Поповой Л.Н. (1942г.).

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Добровольский О.В., Сереброва С.Ю. Влияние нексиума на уровень рН в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке у больных с гиперацидным гастритом, эрозивным эзофагитом и обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Биомедицина. – 2006. – №5. – С. 22-23.
2. Лукьянова И.А., Добровольский О.В., Черткова О.Р. Зависимость клинической эффективности фамотидина и омепразола у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки от индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка // Биомедицина. – 2006. – №5. – С. 30-31.

3. Сереброва С.Ю., Федоров С.П., Добровольский О.В. Сезонные «кислотные» обострения // Аптекарь. – 2007. – Том 3. – №13. – С. 42-47.
4. Сереброва С.Ю., Федоров С.П., Добровольский О.В., Ташенова А.Н. Ингибиторы протонной помпы: патогенетическое обоснование применения, клиническая эффективность у пациентов с высокой желудочной кислотопродукцией после резекции желудка и ваготомии // Врач: ежемесячный научно-практический журнал. – 2007. – №7. – С. 34-36.
5. Serebrova S., Berdnikova N., Dobrovolsky O., Starodubtzev A. Effect of 8 weeks esomeprazole therapy on lung function in asthmatic patients with gastroesophageal reflux disease // European Respiratory Journal. – 2007. – Vol.30. (Suppl. 51. Abstracts 17th ERS Annual Congress, Stockholm, Sweden). – E.273.
6. Добровольский О.В., Сереброва С.Ю. Эндоскопическая рН-метрия как метод оценки влияния нексиума на кислотопродуцирующую функцию желудка при гиперацидном гастрите // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: тезисы VI международного конгресса. – Хабаровск, 2007. – С. 107-109.
7. Сереброва С.Ю., Добровольский О.В. Влияние нексиума на биопотенциальную активность желудочно-кишечного тракта // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: тезисы VI международного конгресса. – Хабаровск, 2007. – С. 280-283.
8. Сереброва С.Ю., Стародубцев А.К., Кондратенко С.Н., Добровольский О.В. Содержание серотонина в плазме крови и фармакокинетика омепразола у здоровых добровольцев и пациентов с гастродуоденитом // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Том 7. – Часть 2. – С. 1943-1944.
9. Сереброва С.Ю., Добровольский О.В. Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микроэкологии желудочно-кишечного тракта // Русский медицинский журнал. – 2007. – Том 15. – №16. – С.1193-1198.
10. Сереброва С.Ю., Добровольский О.В., Наседкин Г.К., Вашева О.А. Возможности использования эндоскопических классификаций рефлюкс-эзофагита для сравнительной оценки эффективности ингибиторов протонной помпы // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2009. – Том 2. – №1. – С.72-73.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature