

Національна академія медичних наук України
Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України»
Дніпровський державний медичний університет

**Обґрунтування застосування інгібітору протонної
помпи в комбінації з антацидом
в лікуванні кислотозалежних захворювань**

Методичні рекомендації

Дніпро-2023

Установи-розробники:

Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України»

Дніпровський державний медичний університет

Автори:

чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., професор Степанов Ю.М.

к. мед. н. Саленко А.В.

Рецензент: завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет МОН України», д.мед.н., професор Сірчак Є.С.

Затверджено Вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», протокол № 3 від 17.04.2023 р.

Затверджено Проблемною комісією “Гастроентерологія”, протокол № 1 від 27.04.2023 р.

ЗМІСТ

Перелік скорочень.....	4
Вступ.....	5
Світовий досвід вивчення патогенезу КЗЗ.....	6
Властивості езолонгу	10
Лікування КЗЗ.....	11
Власні дослідження.....	14
Висновок.....	18
Перелік рекомендованої літератури.....	19

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

КЗЗ – кислотозалежні захворювання

ГЕРХ - гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба

ІПП – інгібітори протонної помпи

n – кількість респондентів

ВСТУП

Актуальність проблеми лікування кислотозалежних захворювань (КЗЗ) зумовлена значним поширенням цієї групи нозологій у структурі захворювань шлунковокишкового тракту. До них відносять гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), пептичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, симптоматичні ерозії та виразки, невиразкову диспепсію, НПЗП-гастропатію. Також, до рідкісних причин КЗЗ відносяться стани з патологічною гіперсекрецією (синдром Золлінгера - Еллісона, гіперкальціємія, системний мастоцитоз, ідіопатична гіперсекреція).

Тривалий перебіг, затяжні загострення, досить часто виникаючі ускладнення основного захворювання зумовлюють суттєве зниження якості життя цієї категорії пацієнтів.

Тому саме проблема лікування КЗЗ є однією з найактуальніших у сучасній клініці внутрішніх хвороб.

Мета даних методичних рекомендацій полягає в обґрунтуванні застосування ІПП езолонгу в лікуванні КЗЗ з урахуванням сучасного погляду на механізм його дії.

Методичні рекомендації є результатом НДР «Клініко-морфологічні і лабораторні аспекти діагностики та лікування хвороб органів травлення» № держреєстрації 0119U101681, термін виконання 2019-2022 р.р.

В результаті виконання НДР встановлено, що застосування езолонгу призводить до швидкого і стабільного підвищення рН, що проявляється миттєвим зникненням печії та суттєвим зменшенням інтенсивності больового, синдрому, тобто сприяє більш швидкій регресії клінічних проявів та покращує якість життя пацієнтів. Доведена його доцільність призначення при комплексному лікуванні КЗЗ.

Методичні рекомендації видаються вперше, призначені для лікарів гастроентерологів, терапевтів, загальної практики – сімейних лікарів.

СВІТОВИЙ ДОСВІД ВИВЧЕННЯ ПАТОГЕНЕЗУ КЗЗ

Лікування КЗЗ є актуальною проблемою сучасної гастроентерології. Незважаючи на різний етіопатогенез, усі їх об'єднує одна спільна риса – залежність перебігу від кислотної продукції шлунка. Гальмування кислотопродукції є основним напрямком лікувальної тактики та в більшості випадків дозволяє зменшити клінічні прояви та покращити об'єктивні показники.

Значним досягненням останніх десятиліть стало застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП). Саме поява цієї групи препаратів дозволила значно підвищити ефективність лікування КЗЗ.

На сьогоднішній день ІПП залишаються безумовними лідерами серед антисекреторних засобів. Розподіляються вони наступним чином [1]:

1. Традиційні ІПП I-го покоління:
- омепразол, лансопразол.
2. Традиційні ІПП II-го покоління:
- пантопразол, рабепразол.
3. ІПП негайного вивільнення (омепразол + гідрокарбонат натрію).
4. Комбіновані препарати: ІПП + Н 2 ГБ.
5. Нові бензimidазолові і небензimidазолові ІПП (ілапразол, тенатопразол).
6. Ізомерні форми ІПП:
- езомепразол.
7. Ізомерні форми ІПП з модифікованим двофазним пролонгованим вивільненням:
- декслансопразол.
7. К⁺ -конкурентні блокатори кислоти (вонопразан).

Основою механізму їх дії є блокада Н⁺,К⁺-АТФази (протонного насоса або протонної помпи), яка встроєна в апікальну мембрану парієтальних клітин. Протонний насос транспортує К⁺-іони всередину клітини, а Н⁺-іони назовні, що

приводить до секреції соляної кислоти. ІПП відносяться до похідних бензimidазолу [2]. Самі вони не є активними субстанціями, але при накопиченні в секреторних каналцях паріетальної клітини вони перетворюються в сульфонамідні похідні, які утворюють ковалентні зв'язки з SH-групами H^+,K^+ -АТФази і таким чином гальмують активність даного ферменту. Виходячи з механізму дії, антисекреторна ефективність ІПП визначається:

- 1) станом H^+, K^+ -АТФази (кількість активних помп, швидкість їх оновлення),
- 2) площею під кривою, яка описує залежність концентрації препарату в крові від часу (AUC - area under curve),
- 3) функцією біодоступності та дози.

Таким чином, при першому прийомі ІПП звичайно не досягається максимальний антисекреторний ефект, тому що інгібуються не всі молекули $H^+ / K^+ -ATP$ ази, а тільки ті, що знаходяться на секреторній мембрані. Коли інша частина, що знаходиться в цитоплазмі, а також знову синтезовані $H^+ / K^+ -ATP$ ази з'являються на мембрані, то вони вступають у взаємодію з подальшими дозами ІПП, повністю реалізуючи антисекреторний ефект [3]. Оскільки ІПП мають короткий період напіврозпаду, їх антисекреторний ефект розвивається порівняно повільно. В середньому до 3-го дня прийому ІПП заблокованими виявляються приблизно 70% помп, тобто вони не призначені для швидкого купірування симптомів.

Тому, на сьогодні, для лікаря головними критеріями при виборі ІПП є: час початку дії, вираженість та тривалість кілотосупресії, стійкість ефекту протягом доби, наявність різних дозувань препарату, які можуть бути використані в проведенні підтримуючого лікування.

Саме ці умови диктують необхідність синтезу і впровадження в клінічну практику нових препаратів, здатних викликати швидке і тривале пригнічення кілотопродукції.

Підвищення ефективності ІПП можливо за рахунок додавання компонентів, в технології їх виготовлення, що стимулюють активацію протонних pomp та збільшують швидкість досягнення ефекту.

В світі протягом останніх років застосовуються комбіновані препарати, які містять омепразол та натрія бікарбонат [1, 4]. Нині в Україні використовується більш нова генерація комбінованих засобів, представником котрих є Езолонг. Це комбінований лікарський засіб, який, крім високоякісного езомепразола (в дозуванні 20 або 40 мг), містить ще один активний компонент – антацид, у вигляді натрію гідрокарбонату (1080 мг).

Особливості хімічної структури езомепразола визначають його високу біодоступність (64% після першого прийому і 89% - після повторного). Данна фармакологічна властивість обумовлює його більш високу клінічну ефективність, оскільки чим вище біодоступність препарату, тим більша його кількість досягає ферменту-мішені - H^+/K^+ АТФ-ази, обумовлюючи більш потужну антисекреторну дію [5].

Крім того, езомепразол повністю метаболізується цитохромом P450, але співвідношення метаболізму R- і S-ізомерів різне. R-ізомер майже повністю метаболізується CYP2C19 (98%) і 2% метаболізується за допомогою CYP3A4. Тоді як S-ізомер езомепразол метаболізується CYP2C19 в значно меншому ступені (73%) і 27% метаболізується за допомогою CYP3A4. Наслідком цього є більш низький кліренс езомепразолу. Тобто, більша частка кожної дози езомепразолу залишається в кровотоці після метаболізму "першого проходження", в результаті, підвищується кількість препарату, що досягає H^+ , K^+ -АТФази парієтальних клітин шлунка. Такий метаболізм езомепразолу знижує залежність його ефективності від поліморфізму CYP2C19.

Переваги езомепразола в лікуванні різних кислотозалежних захворювань у порівнянні з іншими ІПП підтверджені рядом клінічних досліджень. Наведені вичерпні докази більш високого, ніж у інших ІПП, кислотознижувального ефекту езомепразола в лікуванні ГЕРХ, в тому числі з ерозивними пошкодженнями слизової оболонки стравоходу. Встановлено

перевагу езомепразолу над пантопразолом в підтримці тривалого стабільного терапевтичного рівня (вище 4) кислотності [6].

Поряд з цим, ППП відіграють провідну роль у проведенні антихелікобактерної терапії. Запорукою вдалої ерадикаційної терапії є ефективна кіслотосупресія. Згідно з рекомендаціями V Маастрихтського консенсусу перевага віддається більш новим інгібіторам протонної помпи: рабепразолу і езомепразолу [4].

Так, для рубцювання пептичної виразки дванадцятипалої кишки необхідно підтримувати внутрішньошлунковий $\text{pH} > 3,0$ протягом 18 год на добу. За даних умов рубцювання відбудеться за 4 тижні.

Для проведення ефективної антихелікобактерної терапії необхідно, щоб внутрішньошлунковий pH був $> 5,0$ не менше 16 год на добу. За таких умов антибактеріальні препарати не руйнуються і починають діяти бактерицидно безпосередньо в шлунку.

Для ефективного лікування ГЕРХ необхідно підтримувати внутрішньошлунковий $\text{pH} > 4,0$ упродовж 18 год на добу.

Найбільш ефективним для дослідження кіслотознижувального ефекту є застосування інтрагастрального pH -моніторингу. Дані pH кожні 2,4,8 секунд замірюються та фіксуються в пам'яті. В результаті вдається отримати сумарну криву pH за час вимірювання, що в свою чергу дозволяє визначити ступінь кіслотознижувального ефекту, початок дії препарату та тривалість його дії. Таким чином, інтрагастральний pH -моніторинг відповідає на питання, чи є ефективним даний антисекреторний препарат.

ВЛАСТИВОСТІ ЕЗОЛОНГУ

Провідне місце в лікуванні КЗЗ займають інгібітори протонної помпи. Критеріями їх вибору є: час початку дії, вираженість та тривалість кіслотосупресії, стійкість ефекту протягом доби, наявність різних дозувань препарату. Саме тому, протягом останніх років перевага надається комбінованим препаратам.

Так, в Україні використовується більш нова генерація комбінованих засобів, представником котрих є Езолонг. Крім високоякісного езомепразола (в дозуванні 20 або 40 мг), він містить ще один активний компонент – антацид, у вигляді натрію гідрокарбонату (1080 мг). Саме це поєднання робить цей препарат унікальним.

Слід зазначити, що езолонг – це перший ІПП, що є продуктом технології стереоселективного синтезу і представляє собою оптичний моноізомер (S-ізомер).

У механізмі дії езолонгу важлива роль належить бікарбонату, тому що перший етап його антисекреторного ефекту пов'язаний саме з антацидом.

Спочатку натрію гідрокарбонат, взаємодіє з соляною кислотою шлункового соку та викликає її нейтралізацію. Утворений в реакції нейтралізації вуглекислий газ розтягує стінки шлунка, збуджує рецептори його слизової оболонки, посилює виділення гастрину, в результаті чого активується велика кількість протонних помп. Далі має виробитися велика кількість соляної кислоти, проте цього не відбувається, оскільки слідом за натрію гідрокарбонатом вступає в дію езомепразол, який блокує протонні помпи на момент її максимальної активності. Тобто майже негайно відбувається виражене зниження кіслотоутворюючої функції шлунка.

ЛІКУВАННЯ КЗЗ

Лікування КЗЗ здійснюється відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих » №613 від 03.09.2014 року і включає:

Немедикаментозне лікування:

Загальні рекомендації щодо режиму харчування:

– Необхідно уникати переїдання, не їсти на ніч і не вживати дуже гарячої і дуже холодної їжі.

– Приймаючи їжу слід не кваплячись, ретельно пережовувати їжу. – Слід відмовитись від тютюнопаління та вживання алкоголю.

– Необхідно уникати вживання продуктів, що призводять до надмірної секреції шлункового соку (алкоголь, кава, шоколад, кетчупи, жирні, смажені, гострі страви, газовані напої, кислі соки, маринади).

– Їжа повинна бути зварена у воді або на пару,. окремі блюда можна запікати, але без скоринки.

– Приймати їжу слід 4-5 разів на день в одні і ті ж години.

ДОЗВОЛЯЮТЬСЯ:

Напої – німецький чай, чай з молоком або вершками, слабке какао з молоком або вершками.

Хлібні вироби – хліб пшеничний білий вчорашньої випічки, сухарі білі, печиво нездобне або галетне.

Закуси – сир негострий, шинка нежирна і несолена, салат з відварних овочів, м'яса і риби, варена ковбаса (докторська, молочна і дієтична).

Молоко та молочні продукти – молоко незбиране, вершки, свіжа сметана, свіжий протертий сир.

Жири – масло вершкове несолоне, рафіновані рослинні олії.

Яйця – зварені на м'яко, не більше 2 штук на тиждень, омлет паровий.

Супи – супи протерті, суп-пюре з варених овочів (крім капусти) на відварі з круп і дозволених овочів, молочний суп з дрібною вермішеллю.

Овочі – картопля, морква, буряк, цвітна капуста, ранні гарбуз і кабачки, обмежено – зелений горошок, дрібно шинкований кріп – у супи.

М'ясні і рибні страви – яловичина нежирна, телятина, курка, кролик, індичка, нежирні сорти риби (судак, короп, окунь тощо), готують у вигляді парових котлет, суфле, пюре, зраз, кнелів, відварюють шматком.

Крупи – манна, рис, гречана, вівсяна, каші варять на молоці або воді. Вермішель або макарони дрібно рубані, відварні.

Фрукти, ягоди, солодощі – солодкі сорти фруктів, ягід у вигляді компотів, киселів, мусів, желе, в запеченому вигляді, варення, зефір, пастила.

Соки – у сирому вигляді з дозволених овочів, солодких ягід і фруктів, відвар із плодів шипшини.

ВИКЛЮЧАЮТЬСЯ:

М'ясні і рибні страви – м'ясні, рибні і міцні овочеві відвари і бульйони, жирні сорти м'яса і риби, соління, копченості, маринади, м'ясні і рибні консерви.

Хлібні вироби – випічка зі здобного тіста, пироги, чорний хліб.

Фрукти, ягоди, овочі – сирі не протерті овочі і фрукти, білокачанна капуста, ріпа, редька, щавель, шпинат, цибуля, огірки, гриби, всі консервовані овочі з додаванням оцту.

Напої – квас, чорна кава, газовані напої, всі соуси, окрім молочного.

Солодощі – морозиво шоколад.

Якщо у хворого виражене загострення з тривалим больовим синдромом, то в перші 7-8 днів лікування харчування має бути з великими обмеженнями: виключають повністю хліб, будь-які овочі, закуски, всі блюда – тільки в протертому вигляді.

Медикаментозне лікування:

Лікарські засоби (нумерація не впливає на порядок призначення):

1. Інгібітори протонної помпи: езомепразол, омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол.
2. Антагоністи H₂-рецепторів гістаміну: ранітидин, фамотидин.
3. Антибактеріальні засоби: амоксицилін, кларитроміцин, левофлоксацин, метронідазол, рифабутин, тетрациклін, тинідазол.
4. Інші засоби для лікування кислотозалежних захворювань: вісмуту субцитрат, сукральфат.
5. Антациди: алюмінію гідрооксид + магнію гідроксид, гідроокис або гідрокарбонат магнію.
6. Альгінати: натрію альгінат + натрію гідрокарбонат + кальцію карбонат.
7. Спазмолітики: дротаверин, мебеверин, папаверин.

ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Усі проведені дослідження відповідали законодавству України та етичним нормам Гельсінської декларації.

Метою даного дослідження було визначити швидкість впливу комбінованого препарату езолонгу (езомепразол 40мг + натрію гідрокарбонат 1800 мг) на стан шлункової кислотопродукції та ступінь її інгібування при використанні разової дози препарату.

Під спостереження було залучено 20 пацієнтів з різними формами хронічного гастродуоденіту: 11 жінок та 9 чоловіків віком від 22 до 72 років, але переважну більшість становили особи середнього віку (65%). Рівень кислотопродукції оцінювався за допомогою внутрішньошлункового рН-моніторингу із застосуванням ацидографа Аг1-1. Далі хворі отримували разову дозу езолонгу (40 мг) та знаходились під спостереженням протягом 3-х годин.

Дані рН інтерпретувалися з урахуванням відповідних функціональних інтервалів (ФІ): ФІ 0 (анацидність) при $\text{pH} > 7,0$, ФІ 1 (гіпоацидність виражена) при $\text{pH} = 3,6-6,9$, ФІ 2 (гіпоацидність помірною) при $\text{pH} = 2,3-3,5$, ФІ 3 (нормаацидність) при $\text{pH} = 1,6-2,2$, ФІ 4 (гіперацидність помірною) при $\text{pH} = 1,3-1,5$, ФІ 5 (гіперацидність виражена) при $\text{pH} = 0,8-1,2$. До уваги бралися мінімальне, максимальне та середнє значення рН.

Враховували також тривалість латентного періоду – час, який проходив від прийому разової дози езолонгу до моменту підвищення рН вище 4. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програми Excel. Розраховувалась середня арифметична величина M , її похибка m . Достовірність різниці середніх величин оцінювали за критерієм Стьюдента, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

В результаті проведеного дослідження виявлено, що у залучених до дослідження хворих, середнє значення мінімального рН знаходилося у межах ФІ 4, тобто на рівні помірної гіперацидності. У більшості пацієнтів (60%)

визначалася вихідна гіперацидність (ФІ 4-5), у решти хворих (40%) вихідні дані рН знаходилися на рівні нормаацидності.

Проаналізувавши швидкість антисекреторної дії разової дози езолонгу, нами було виявлено, що у 95% хворих прийом даного препарату призводить до підвищення рівня інтрагастрального рН до гіпоацидних цифр (від 3,0 до 7,8), у деяких пацієнтів відзначаються навіть анацидні значення рН (Рис. 1, 2).

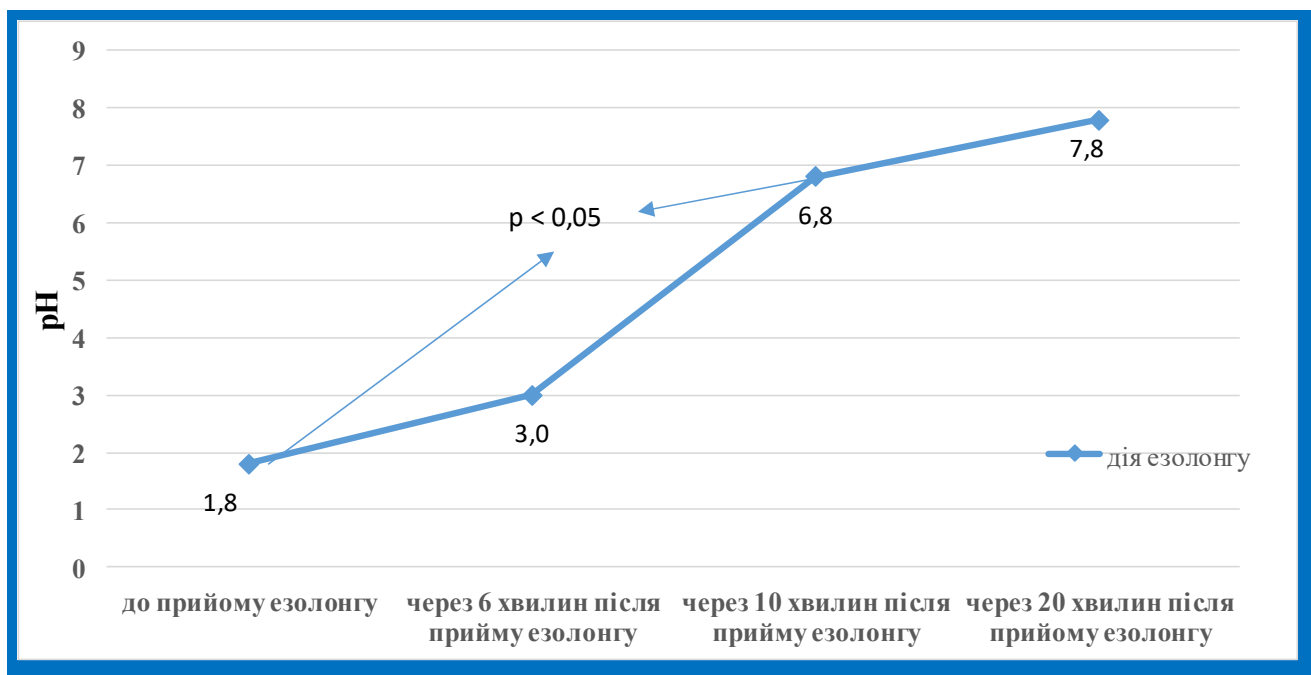


Рис.1. Швидкість дії езолонгу

Як видно з наведеного прикладу, прийом езолонгу характеризується вираженим зниженням кислотоутворюючої функції шлунка та практично відсутнім латентним періодом, тобто він здатен діяти майже негайно.

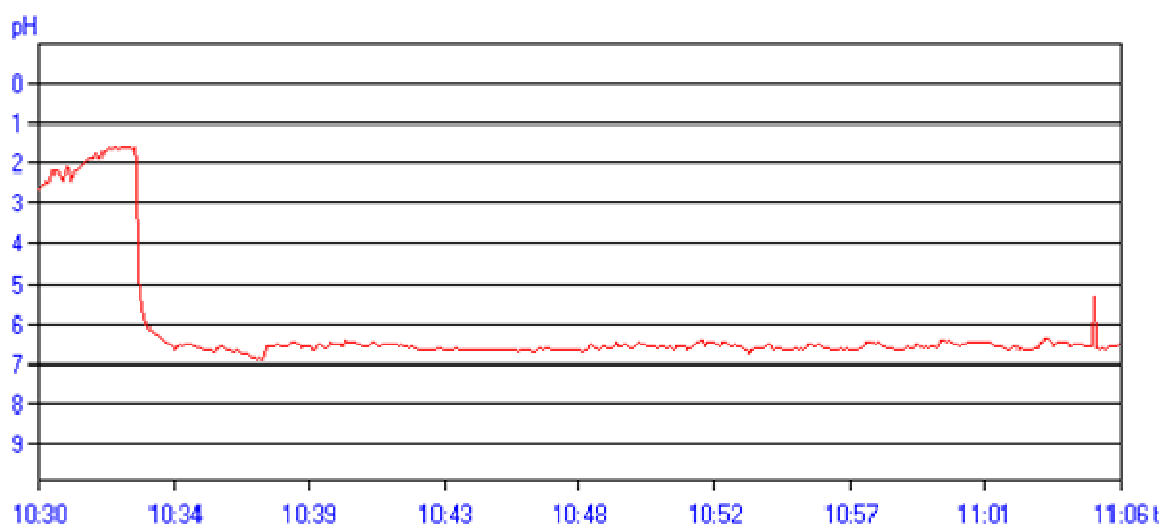


Рис.2. Приклад рН-грами зі швидкою антисекреторною дією езолонгу (хворий А. прийняв 40 мг езолонгу в 10:30)

Отже, зважаючи на отримані дані, слід зауважити, що разова доза езолонгу (40 мг) у більшості хворих призводить до швидкого і стабільного підвищення рН, що проявляється миттєвим зникненням печії та суттєвим зменшенням інтенсивності больового синдрому.

Поряд з цим, дуже важливим є аналіз середнього рН та середньої тривалості латентного періоду, оскільки у разі підвищення середнього рН більше 4, створюються найсприятливіші умови для досягнення клініко-ендоскопічної ремісії (табл.1). З цією метою оцінювали динаміку рН шлунка при 3-годинному моніторингу.

Середнє значення мінімального рН (до прийому езолонгу)	Середнє значення максимального рН (після прийому езолонгу)	Середнє значення мінімального рН (після прийому езолонгу)	Середня тривалість латентного періоду, год.
1,63±0,08	6,8±0,05	3,5±0,2	0,06±0,02

Табл.1. Оцінка змін рН при прийомі разової дози езолонгу протягом 3-х годинного спостереження.

Аналіз показників середньої рН засвідчив, що у більшості пацієнтів (80%) рівень середнього рН після прийому разової дози езолонгу досяг вираженої гіпоацидності (ФІ), середнє значення мінімального рН відповідало ФІ 2 – помірній гіпоацидності. Лише у 1 (5%) хворого достовірного зниження рН не було отримано, що імовірно може бути проявом індивідуальної особливості реагування на ІПП.

Також привертає увагу миттєвий початок дії данного препарату. Середня тривалість латентного періоду дорівнює $0,06 \pm 0,02$ хвилин.

ВИСНОВОК

Езолонг є високоефективним засобом, якому притаманний негайний початок дії, стійкий та потужний антисекреторний ефект що є необхідним для успішного лікування КЗЗ, та обумовлює доцільність його застосування в клінічній практиці.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дифференциальное применение ингибиторов протонной помпы при кислотозависимой патологии / С.М. Ткач // Здоров'я України. – 2016. – № 3. – С. 16–17.
2. Role of Acid Suppression in Acid-related Diseases: Proton Pump Inhibitor and Potassium-competitive Acid Blocker / H Mori, H.Suzuki // J Neurogastroenterology and Motility – 2019. - Vol. - 25(1). – P. - 6-14. doi: 10.5056/jnm18139.
3. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. / A.C. Mermelstein, MM Chait.// Clin Exper Gastroenterol. - 2018.- Vol.-11. P. 119-134.
4. Маастрихтський консенсус-5: аналітичний огляд положень / Ю.М.Степанов, І.Я. Будзак // Гастроентерологія. – 2017. – Т.51, № 1. – С. 36–44.

Підписано до друку 10.05.2023.
Формат 60x84 1/16. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 1,16. Тираж 100 прим. Зам. № 74.

Видавництво та друкарня ПП «ЛІРА ЛТД».
вул. Наукова, 5, м. Дніпро, 49107.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного
реєстру видавців, виготовлювачів, розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 6042 від 26.02.2018.