

# КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ “БАРОЛУ” (РАБЕПРАЗОЛУ) ПРИ ЛІКУВАННІ ЗАГОСТРЕНЬ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ.

В.Ф.Орловський, О.В. Орловський, Н.О. Муренець

Сумський державний університет, медичний інститут, Суми

**Вступ.** Дякуючи використанню протягом останніх 30 років препаратів, що знижують шлункову секрецію шляхом блокади  $H^+/K^+$  - АТФази (інгібіторів протонної помпи (ІПП)), досягнуто суттєвого прогресу в лікуванні кислотозалежних захворювань, в тому числі пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК). На сьогоднішній день у розпорядженні лікарів є препарати п'яти поколінь ІПП – омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол та езомепразол. Належачи до одного класу препаратів, ІПП відрізняються по швидкості дії, тривалості та глибині кислотопрігнічуючої дії, що зумовлено як відмінностями в молекулярній будові, так і особливостями фармакокінетики та фармакодинаміки. Особливе місце серед препаратів цієї групи займає рабепразол [2]. Після його призначення в стандартній дозі 20 мг інтрагастральний рН підвищується вже протягом першої доби. Окрім того, він перевершує всі препарати групи ІПП по тривалості часу протягом доби, коли інтрагастральний рН підтримується  $>4,0$  [3,18].

По хімічній природі ІПП є похідними бензімідазолу та мають властивості слабких лугів. Являючись предліками, для своєї активації вони накопичуються в каналцях парієтальних клітин де перетворюються в тетрациклічний сульфенамід, який зв'язуючись з цистеїновими групами протонної помпи пригнічує секрецію кислоти. Ця дія залежить від рН оточуючого середовища і відбувається тільки при кислих її значеннях. Так, при рН 5,0 всі ІПП перестають діяти, окрім рабепразолу, а при рН 4,0, коли всі ІПП є активними, дія рабепразолу є найбільш ефективною [9,13]. Швидкість кінцевої взаємодії сульфенамідів з  $H^+/K^+$  - АТФазою напряму

залежить від швидкості їх перетворення в активний сульфенамід: рабепразол > омепразол = езомепразол = лансопразол > пантопразол. Дякуючи цьому концентрація рабепразола, що дає однаковий ефект у порівнянні з омепразолом, у сім разів менша. Якщо для деяких ІПП їхня біодоступність залежить від повторності прийому, то у рабепразола вона стабільна і складає 52 % . Максимальна концентрація рабепразолу в плазмі крові при пероральному прийомі в дозі 20 мг досягається через 3,45-3,7 години [21].

Всі ІПП на 95% зв'язуються з білками плазми. В подальшому їхній метаболізм відбувається в печінці при участі СYP 2C19 СYP 3A4, ізоферментів P450. Метаболіти, що утворюються, неактивні та виводяться з організму хворого. Виключенням із цього правила є рабепразол, метаболізм якого відбувається без участі ізоферментів СYP 2C19 СYP 3A4. З цим фактом пов'язують стабільну величину його біодоступності та найменшу взаємодію з препаратами, що метаболізуються через систему цитохрома P450, у порівнянні з іншими ІПП [4,11,12,13,15].

Рабепразол добре переносився при клінічних випробуваннях. Встановлено також високий профіль безпеки препарату за результатами тривалих мультицентрових рандомізованих досліджень. В ході спостережень за 4300 пацієнтами, при призначенні рабепразолу в дозі 10 та 20 мг, частота побічних ефектів (головна біль, запаморочення, нежить, діарея, нудота, шкірні висипки) суттєво не відрізнялись і склали 1-2 %, що було значно нижче у порівнянні з іншими представниками ІПП [5,6,19].

Показана більш висока клінічна ефективність рабепразолу у порівнянні з омепразолом в рівноцінних дозуваннях (20 мг на добу) при лікуванні хворих з загостренням ПВ ДПК [8] та здатність більш ефективно подавляти нічну секрецію та попереджувати так звані “нічні прориви” кислотності [10,14,16,20]. В великомасштабних дослідженнях підтверджена перевага рабепразолу в порівнянні з омепразолом та лансопразолом в схемах антихелікобактерної терапії (АХТ). Ці переваги пояснюються здатністю препарату: потенціювати дію антибіотиків з першого дня лікування;

максимальною самостійною активністю у пригніченні *Helicobacter pylori* (Hр); здатністю стійкого утримання рН в межах 4-7 протягом доби; при коротких курсах лікування дає ерадикацію не менше ніж при подовжених [7,8,17,19].

Метою даної роботи було вивчення клінічної ефективності та впливу на частоту ерадикації *Helicobacter pylori* серед хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки неускладненого перебігу “Баролу” (рабепразолу) у порівнянні з “Омезом” (омепразолом) у складі антихелікобактерної терапії.

### **Матеріали та методи дослідження.**

Під нашим наглядом перебували 46 хворих обох статей (середній вік -  $34,4 \pm 3,25$  року) під час загострення ПВ ДПК. Тривалість захворювання в середньому дорівнювала  $6,4 \pm 1,52$  років (від 2 до 16 років). Проводилась ретельна оцінка клінічних проявів больового, диспептичного та астено-невротичного синдромів як до так і в процесі лікування. Діагноз ПВ верифікували ендоскопічно, Hр виявляли швидким уреазним тестом та морфологічно в біоптатах антрального відділу шлунка при фарбуванні за методом Гімзи. Інтерпретація результатів ендоскопічного та гістологічного методів базувалася на критеріях Сіднейської системи [1]. Із дослідження виключали хворих:

- з наявністю НР-незалежної ПВ ДПК;
- що мали ускладнення ПВ ДПК як на момент обстеження, так і в анамнезі;
- за наявності супутніх захворювань печінки та підшлункової залози;
- за наявності клінічно значущої патології інших органів та систем.

В залежності від складу антихелікобактерної терапії (АХТ), хворі були розділені на дві групи: I група (22 пацієнта), які в якості АХТ використовували “Барол” (рабепразол) фірми “Mega Lifesciences” в дозі 20 мг; кларитроміцин – по 500 мг та амоксицилін – 1000 мг двічі на добу протягом семи днів; II група (24 пацієнта), які в комплексі з такими ж антибактеріальними препаратами в якості антисекреторного препарату

отримували “Омес” (омепразол) в дозі 20 мг двічі на день. Для збільшення тривалості перебування лікарських речовин та їхнього рівномірного розподілення у всіх відділах шлунку, а також для зменшення подразнення слизової оболонки антибактеріальні препарати хворі приймали підчас їжі, а барол або омез – за 20-30 хв. до їжі з інтервалом 12 годин. Після закінчення АХТ хворі продовжували прийом баролу або омезу (в залежності від групи) в дозі 20 мг один раз на добу протягом трьох тижнів. Частоту ерадикації *Нр* оцінювали з використанням швидкого уреазного тесту та морфологічного методу через 4 тижні після закінчення АХТ.

### **Результати та їхнє обговорення.**

В результаті клінічного обстеження хворих виявлено, що частота больового синдрому становила  $54,3 \pm 5,48$  %. Він характеризувався переважно помірними болями дифузного характеру в епігастрії та пілородуоденальній зоні, як правило, без іррадіації. Біль був пов'язаний з прийомом їжі (натщесерце або через 1-3 години після їжі), тільки у 13,0 % хворих він спостерігався вночі.

Синдром шлункової диспепсії був присутній у 36 хворих ( $82,6 \pm 6,46$  %) хворих і переважно був представлений печією ( $68,6 \pm 5,77$  %), відригуванням ( $72,3 \pm 5,24$  %) та важкістю в епігастрії після прийому їжі ( $60,8 \pm 5,48$  %). Синдром кишкової диспепсії ( $73,9 \pm 4,86$  % хворих), найчастіше був представлений здуттям живота ( $77,7 \pm 4,87$  %) та закрепамми ( $52,7 \pm 6,22$  %).

Виразки локалізувалися найчастіше на передній ( $36,9 \pm 6,24$  %) та латеральній ( $30,4 \pm 5,26$  %) стінках цибулини дванадцятипалої кишки, розмірами від 4 до 15 мм в діаметрі. У всіх випадках ендоскопічно та гістологічно виявлявся супутній антральний гастрит різного ступеню вираженості. Заселення слизової оболонки антрального відділу шлунка I ступеня було виявлено у  $39,1 \pm 4,88$  %, II та III ступенів відповідно у  $41,3 \pm 5,53$  та  $19,6 \pm 4,66$  % випадків.

При оцінці клінічної ефективності проведеного лікування серед пацієнтів I групи встановлено, що основні клінічні прояви захворювання

були ліквідовані протягом перших 4-6 днів лікування. Перш за все це стосувалося больового синдрому. На другому тижні від початку лікування зберігалися лише печія у 4 хворих ( $18,2 \pm 3,22$  % випадків) та відригування у 3 хворих ( $13,6 \pm 5,22$  % випадків), що були ліквідовані до початку третього тижня спостереження. Серед хворих II групи больовий синдром був ліквідований лише на 7-8 день від початку лікування, а диспепсична симптоматика ліквідовувалась лише на третьому тижні від початку лікування.

Стосовно ендоскопічної симптоматики, то на кінець місячного терміну після АХТ виразки у хворих обох груп були зарубцьовані. Гіперемія та набряк слизової оболонки шлунка та ДПК зберігалися у  $40,9 \pm 10,7$  % хворих I групи, та  $66,7 \pm 9,83$  % у хворих другої групи ( $p < 0,001$ ).

Ерадикація Нр-інфекції була констатована у 20 хворих I групи ( $90,9 \pm 6,27$  %), та у  $83,3 \pm 10,7$  % серед пацієнтів II групи, ( $p < 0,001$ ). Таким чином, за результатами ерадикації Нр та редукцією морфологічних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони схема АХТ з використанням баролу дала більш позитивні результати в порівнянні з АХТ де використовувався омепразол.

Протягом лікування фіксувалися клінічно виражені побічні ефекти: зміна смакових відчуттів, нудота, короткочасна діарея, метеоризм, головний біль. Такі симптоми були зафіксовані у 7 хворих I групи (31,8 %) та 10 хворих II групи (41,7 %) ( $p < 0,05$ ). В зв'язку з тим, що ці симптоми не впливали суттєво на стан хворих обох груп, ніяких додаткових препаратів для їх корекції не призначали та антихелікобактерне лікування не відміняли.

#### Висновки

1. Результати дослідження підтвердили той факт, що барол (рабепразол) у складі антихелікобактерної терапії швидше та ефективніше омепразолу ліквідує клінічну симптоматику загострення пептичної виразки дванадцятипалої кишки та гіперемію і набряк слизової оболонки гастродуоденальної зони.

2. У складі комбінованої антихелікобактерної терапії барол (рабепразол) забезпечує високий рівень ерадикації Нр (90,9 %) у порівнянні зі схемою де використовувався омепразол (83,3%), на фоні відсутності клінічно значущих побічних ефектів.

3. Враховуючи також стабільний та передбачений фармакологічний ефект та низьку взаємодію з іншими лікарськими препаратами, рабепразол (барол) можна вважати найбільш оптимальним та універсальним інгібітором протонної помпи, особливо у складі антихелікобактерної терапії на базі кларітроміцину.

Список використаної літератури:

1. Аруин Л.И., Капулер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.- М.: Триада-Х, 1998.- 496 с.
2. Бабак О.Я. Сравнительная оценка клинической эффективности рабепразола и других ингибиторов протонной помпы по результатам мета-анализа // Сучасна гастроентерологія.- 2007.- № 3 (35).- С.32-37.
3. Надинская М.Ю. Рабепразол (париет) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 2004.- №1.- С.3-10.
4. Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., Марусинич Б.Н. Цитохром Р450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы // Сучасна гастроентерологія. – 2006.- №1.- С.50-55.
5. Cloud M.L., Enas N., Humphries T.J., Bassion S. Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose-response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). The Rabeprazole Study Group// Dig. Dis. Sci. – 1998.- Vol. 43, N5.- P.993-1000.
6. Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B., Gabryelewicz A., Bell N.E., Humphries T.J. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study// Aliment. Pharmacol. Ther.- 1999.-Vol.13, N2.- P.179-186.
7. Gambaro C., Bilardi C., Dulbecco P., Iiritano E., Zentilin P., Mansia C., Usai P., Vigneri S., Savarino V. Comparable Helicobacter pylori eradication rates obtained with 4- and 7-day rabeprazole-based triple therapy: a preliminary study// Dig. Liver Dis.- 2003.- Vol.35, N11.- P.763-767.

8. Gardner J.D., Perdomo C., Sloan S., Hahne W.F., Barth J.A., Rodriguez-Stanley S., Robinson M. Integrated acidity and rabeprazole pharmacology// *Aliment. Pharmacol. Ther.*-2002.- Vol.16, N3.- P.455-464.
9. Hawkey C.J., Atherton J.C., Treichel H.C., Thjodleifsson B., Ravic M. Safety and efficacy of 7-day rabeprazole- and omeprazole-based triple therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with documented peptic ulcer disease//*Aliment. Pharmacol. Ther.*- 2003.- Vol. 17, N 8.- P.1065-1074.
10. Hongo M, Kimpara T, Moriyama S, Ohara S, Sone S, Tamura T, Asaki S, Toyota T. Effect of rabeprazole (E3810), a novel proton pump inhibitor, on intragastric pH in healthy volunteers// *Tohoku J. Exp. Med.*- 1998.- Vol. 186, N 1.- P.43-50.
11. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors-focus on rabeprazole// *Aliment. Pharmacol. Ther.*- 2004.- Vol. 20, Suppl. 6.- P.11-19.
12. Ishizaki T., Horai Y. Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors n emphasis on rabeprasole // *Aliment. Pharmacol. Ther.*-1999.- Vol. 13, supl.- P.27-36.
13. Katz P.O, Frissora C. The pharmacology and clinical relevance of proton pump inhibitors// *Curr. Gastroenterol. Rep.*- 2002.- Vol. 4, N 6.- P.459-462.
14. Ke MY. The effect of rabeprazole on gastric pH in patients with gastric ulcer// *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.*- 2004.- Vol. 43,N 9.- P.675-678.
15. Korwin de J.D., Ducrotté P., Vallot T. New-generation proton pump inhibitors: progress in the treatment of peptic acid diseases?// *Presse Med.* - 2004. - N33(11).- P.746-754.
16. Luo J.Y., Niu C.Y., Wang X.Q., Zhu Y.L., Gong J. Effect of a single oral dose of rabeprazole on nocturnal acid breakthrough and nocturnal alkaline amplitude. *World. J. Gastroenterol.*- 2003.- Vol. 9, N 11.- P.2583-2586.
17. Lüth S, Teyssen S, Kölbel CB, Singer MV. 4-day triple therapy with rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter*



pylori in patients with peptic ulcer disease-A pilot study// Z. Gastroenterol. 2001.- Vol. 39, N4.- P.279-81, 284-5.

18. Pantoflickova D., Dorta G., Rvic M. et al Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther.- 2003.-Vol.17.-N11.-P.1507-1514.

19. Stack W.A., Knifton A., Thirlwell D., Cockayne A., Jenkins D., Hawkey C.J., Atherton J.C. Safety and efficacy of rabeprazole in combination with four antibiotic regimens for the eradication of Helicobacter pylori in patients with chronic gastritis with or without peptic ulceration//Am. J. Gastroenterol.-1998.- Vol. 93, N 10. - P.1909-1913.

20. Tytgat G.N. Shortcomings of the first-generation proton pump inhibitors// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.- 2001.- Vol. 13, Suppl. 1. - P.S29-33.

21. Williams MP, Pounder RE. Review article: the pharmacology of rabeprazole. Aliment. Pharmacol. Ther.- 1999.- Vol. 13 (Suppl 3). - P.3-10.