

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Зуфаров П.С., Якубов А.В., Нуриддинов Х.З., Хасанов С.Л.

## РЕВМАТОИД АРТРИТЛИ БЕМОРАЛДАГИ ГАСТРОПАТИЯЛАРНИ ДАВОЛАШДА БАЪЗИ ПРОТОН ПОМПА ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

Зуфаров П.С., Якубов А. В., Нуриддинов Х.З., Хасанов С.Л.

## EFFECTIVENESS OF SOME PROTON PUMP INHIBITORS IN THE TREATMENT OF GASTROPATHY IN PATIENS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Zufarov P.S., Yakubov A.V., Nuriddinov Kh.Z., Khasanov S.L.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** ревматоид артритли беморларда ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари туфайли келиб чиққан гастропатияни даволашда омепразол ва пантопразолнинг самарадорлигини ўрганиши. **Материал ва усуллар:** илмий изланишлар гастропатия симптомлари бор, бўғим шакл ревматоид артритли, ёши 22-55 да бўлган 76 беморда ўтказилди, улардан 7 нафари эркак ва 69 нафари аёл. Беморлар, базис терапия сифатида, хафтасига 7,5-10 мг метотрексат, НЯҚДВ-дан эса диклофенак и индометацин қабул қилдилар. 10 кун мобайнида I гуруҳ беморларга 20мг/сут дозада омепразол, II гуруҳ беморларга 40 мг/сут дозада пантопразол буюрилди. **Натижа:** гастропатияни даволашда пантопразол, омепразолга нисбатан, кўпроқ ифодаланган самара кўрсатди. У омепразолдан кўпроқ гастропатия клиник симптомларини йўқолиши муддатини қисқартиради, меъда шиллиқ тўсиғи ҳолатини яхшилади ва гастродуоденал соҳа зарарланишларининг йўқолишини тезлаштиради. **Хулоса:** гастропатияни даволашда омепразолга нисбатан пантопразолни қўллаш маъқулроқ.

**Калит сўзлар:** гастропатия, ревматоид артрит, омепразол, пантопразол.

**Objective:** To study the efficacy of omeprazole and pantoprazole in the treatment of gastropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis. **Materials and Methods:** 76 patients were monitored with articular form of RA with symptoms of gastropathy, 7 of them men and 69 women, age 22-55 years. As a basic therapy, patients were treated by methotrexate 7.5-10 mg per week, from NSAID-diclofenac and indomethacin. I-group of patients received omeprazole 20 mg / day, and group II - pantoprazole 40 mg / day during 10 days. **Results:** Pantoprazole was more effective than omeprazole for the treatment of gastropathy. Pantoprazole more than omeprazole, shortens duration of disappearance of clinical symptoms of gastropathy, improves the condition of the mucous barrier of the stomach and expedited disappearance of gastroduodenal damages. **Conclusions:** Usage of pantoprazole is more reasonable than omeprazole for the treatment of gastropathy.

**Key words:** gastropathy, rheumatoid arthritis, omeprazole, pantoprazole.

Ранняя диагностика, лечение и профилактика гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), – одна из актуальных проблем, значение которой определяется частым развитием данной патологии, которая в первую очередь проявляется желудочным кровотечением, в некоторых случаях с летальным исходом. В связи с этим НПВС-индуцированная гастропатия часто становится основной причиной прекращения терапии и назначения лекарственных средств, направленных на лечение гастропатии [2,8].

Известно, что основными препаратами для лечения НПВС-гастропатий в настоящее время являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Препараты этой группы по эффективности превосходят ингибиторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и синтетические простагландины. Специалисты отмечают эффективность всех представителей ИПП при гастропатии [1]. Однако исследования, посвящённые их сравнительному изучению практически отсутствуют, нет рекомендаций, касающихся преимущественного использования какого-либо из них. Сравнительное изучение действия ИПП на состояние защитных механизмов в слизистой гастродуоденальной зоны при гастропатии до сих пор не проводилось [5].

### Цель исследования

Сравнительное изучение эффективности омепразола и пантопразола при лечении НПВС-гастропатии у больных ревматоидным артритом (РА).

### Материал и методы

Исследования проведены у 76 больных с суставной формой РА, поступивших в клинику с жалобами и симптомами га-

стропатии, вызванными приёмом НПВС. Мужчин было 7, женщин 69. Возраст больных – 22-55 лет, давность заболевания (РА) – от 1-го года до 20 лет. Диагноз НПВС-гастропатии устанавливали на основании жалоб, анамнеза, результатов объективного осмотра и данных эзофагогастродуоденофиброскопии (ЭГДФС). Все больные в качестве базисной терапии постоянно принимали метотрексат по 7,5-10 мг в неделю, из группы НПВС – в основном диклофенак натрия и индометацин.

Больные были разделены на две группы: 1-я группа – 34 больных, которые на фоне проводимой терапии РА для лечения гастропатии получали омепразол 40 мг/сут в течение 10 дней; 2-я группа – 42 больных, которые в качестве антисекреторного средства принимали пантопразол по 40 мг/сут в течение 10 дней. У пациентов обеих групп изучали динамику наиболее часто встречающихся симптомов гастропатии: боль в надчревьё, снижение аппетита, изжога. О состоянии слизистого барьера судили по содержанию неразстворимого слизистого геля (НСГ) в базальной порции желудочного сока, которое определяли по методу А.А. Фишера и соавт. [6]. ЭГДФС проводили эндоскопом фирмы Olympus (Япония) при поступлении и через 10 дней после лечения.

### Результаты и обсуждение

В таблице 1 приведены клинические симптомы гастропатии у наблюдаемых больных. Как видно из таблицы, у большинства больных 1-й группы боли в надчревьё исчезали на 7-9-е сутки, 2-й группы – на 5-7-е сутки. У больных, получавших омепразол, боли в надчревьё в среднем исчезали на 7,85±0,24 дня, а у больных, принимавших пантопразол, – на 5,86±0,21 дня (p<0,001).

Сроки исчезновения клинических симптомов гастропатии у больных РА, абс. (%)

Группа	Сроки исчезновения клинических симптомов, день лечения										
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й	11-й
Боль в надчреве											
1-я, n=34	-	-	-	1 (2,9)	1 (2,9)	3 (8,9)	6 (17,6)	12 (35,3)	8 (23,5)	3 (8,9)	-
2-я, n=42		1 (2,4)	1 (2,4)	4 (9,5)	8 (19)	15 (35,7)	10 (23,8)	2 (4,8)	1 (2,4)		
Понижение аппетита											
1-я, n=34	-	-	-	-	-	1 (2,9)	4 (11,8)	8 (23,5)	14 (41,3)	6 (17,6)	1 (2,9)
2-я, n=42	-	-	-	4 (9,5)	6 (14,3)	7 (16,7)	15 (35,7)	8 (19,0)	1 (2,4)	1 (2,4)	-
Изжога											
1-я, n=34	-	-	2 (9,1)	4 (18,2)	8 (36,4)	5 (22,7)	2 (9,1)	1 (4,5)	-	-	-
2-я, n=42	-	5 (17,2)	8 (27,6)	10 (34,5)	3 (10,3)	2 (6,9)	1 (3,5)	-	-	-	-

94,2% больных 1-й группы отмечали улучшение аппетита на 7-10-е сутки лечения, 96% больных 2-й группы – на 4-8-е сутки. При этом улучшение аппетита у больных, принимавших омепразол, в среднем отмечалось с  $8,68 \pm 0,19$  дня, а у больных, получавших пантопразол, – с  $6,57 \pm 0,22$  дня ( $p < 0,001$ ).

Как видно из таблицы, изжогу отмечали 22 (64,7%) больных 1-й и 29 (69%) – 2-й группы, что указывает на отсутствие существенных различий в частоте встречаемости этого симптома в группах. Среди больных, леченных омепразолом, 86,4% отмечали исчезновение изжоги на 3-6-е сутки лечения; у 36,4% изжога исчезла на 5-е сутки. В среднем изжога исчезала на  $5,80 \pm 0,27$  дня. В группе сравнения большинство пациентов (89,6%) отмечали исчезновение изжоги на 2-5-е сутки лечения, из них большее число – на 3-4-е сутки. В среднем изжога исчезала на  $3,72 \pm 0,24$  дня ( $p < 0,001$ ).

Анализ полученных данных показал, что по влиянию на частоту исчезновения клинических симптомов гастропатии пантопразол был эффективнее омепразола.

В таблице 2 представлены результаты сравнительного изучения влияния омепразола и пантопразола на содержание нерастворимого слизистого геля в базальной порции желудочного сока у больных. Как видно из таблицы, у больных РА с гастропатией в желудочном соке содержание НСГ увеличилось почти в 3 раза, что свидетельствует об отрицательном влиянии НПВС на механизмы синтеза и реологические свойства слизистого барьера желудка. Омепразол оказывал положительное влияние на содержание НСГ. Однако у пациентов этой группы в результате лечения содержание НСГ по сравнению с исходным лишь на 21,1%, оставаясь выше контрольных значений. В группе больных, леченных пантопразолом, содержание НСГ по сравнению с показателем до лечения снизилось на 42,3%. Эти данные свидетельствуют о том, что пантопразол по действию на механизмы синтеза и выработки слизистого барьера эффективнее омепразола.

Таблица 2

Содержание НСГ (мг/мл) в базальной порции желудочного сока у больных РА с гастропатией,  $M \pm m$

Группа	До лечения	После лечения
Контрольная, n=8	$21,72 \pm 0,89$	-
1-я, n=30	$62,63 \pm 1,67a$	$49,46 \pm 1,51b$
2-я, n=39	$59,94 \pm 1,08a$	$34,58 \pm 0,84b$

Примечание. a –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, б –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.

В таблице 3 приведены данные о влиянии омепразола и пантопразола на частоту эндоскопически выявленных изменений в гастродуоденальной зоне при гастропатии у больных РА.

Таблица 3  
Частота эндоскопически изменений, выявленных в гастродуоденальной зоне у больных РА с гастропатией до (числитель) и после (знаменатель) лечения, абс. (%)

Изменения, выявленные при ЭГДФС	1-я группа, n=30	2-я, n=39
Гастрит	$\frac{9 (30)}{2 (6,6)}$	$\frac{11 (28,2)}{1 (2,56)}$
Дуоденит	$\frac{5 (16,6)}{1 (3,3)}$	$\frac{7 (17,9)}{-}$
Гастродуоденит	$\frac{16 (53,3)}{3 (10)}$	$\frac{21 (53,8)}{2 (5,1)}$
Эрозии желудка	$\frac{18 (60)}{5 (16,6)}$	$\frac{20 (51,3)}{3 (7,69)}$
Эрозии ДПК	$\frac{5 (16,6)}{1 (3,3)}$	$\frac{6 (15,4)}{1 (2,56)}$
Язва желудка	$\frac{8 (26,6)}{5 (16,6)}$	$\frac{10 (25,6)}{3 (7,7)}$
Язва ДПК	$\frac{3 (10)}{2 (6,6)}$	$\frac{3 (7,7)}{1 (2,56)}$

Как видно из таблицы, у больных обеих групп при поступлении частота поражений гастродуоденальной зоны в виде гастрита, дуоденита, гастродуоденита, эрозий и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) была практически одинаковой. Однако результат лечения в двух группах оказался различным. В группе больных, леченных пантопразолом, частота эндоскопических изменений гастродуоденальной зоны была меньше, чем в группе лиц, леченных омепразолом, что свидетельствует о более высокой эффективности пантопразола. Так, среди больных, получавших омепразол, при повторной ЭГДФС исчезновение симптомов гастрита зафиксировано у 77,8%, дуоденита – у 80%, гастродуоденита – у 71,3%, эрозии желудка – у 62,3%, эрозии ДПК – у 80%, язвы желудка – у 37,5%, язвы двенадцатиперстной кишки – у 33,4%. Вместе с тем среди больных, получавших пантопразол, положительная динамика гастрита наблюдалась у 91% больных, дуоденита – у 100%, гастродуоденита – у 90,5%, эрозии желудка – у 85%, эрозии ДПК – у 83,4%, язвы желудка – у 70%, язвы ДПК – у 66,7%.

Мы оценивали эффективность омепразола и пантопразола после 10-дневной терапии, основываясь на рекомендации А.Е. Каратеева и соавт. [4]. Как утверждают авторы, эффективность ИПП при лечении НПВС-индуцированной гастропатии обычно определяют после 4-недельного курса терапии. Однако в реальных условиях ревматологической клиники необходимо получить четкий эффект противоязвенной терапии в течение первых 10-14 дней от начала лечения. Именно этот период позволяет обеспечить пероральное лечение основного заболе-

вания и НПВС-индуцированной гастропатии с выработкой полного терапевтического комплекса без существенного увеличения продолжительности госпитализации.

Полученные нами результаты являются аргументированным решением вопроса, какой ИПП наиболее эффективен при НПВС-гастропатии. Более высокая эффективность пантопразола, возможно, обусловлена несколькими механизмами. Как известно, пантопразол отличается от предшественников только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольном кольцах [1]. Тем не менее, такое химическое строение препарата обуславливает несколько иные свойства пантопразола, который более стабилен при значениях pH, близких к нейтральным. Показано, что при более широком диапазоне значений pH может увеличиваться селективность накопления препарата в канальцах париетальных клеток, поскольку при более стабильном соединении меньше шансов прореагировать с теонинными группами белков вне париетальной клетки [9].

Следует предположить, что пантопразол оказывает положительное влияние и на механизмы синтеза слизистого барьера. Это предположение подтверждается данными о содержании НСГ в желудочном соке. Как известно, отработанный или отделившийся от поверхности водонерастворимый гель постоянно обнаруживаются в виде белых хлопьев в желудочном соке, количество которых зависит от упругости, вязкости и толщины слизистого геля. При снижении реологических свойств геля из-за вымывающего эффекта желудочного сока и муколитического действия пепсина количество хлопьев геля в соке увеличивается [3,5]. Поэтому определение НСГ в желудочном соке является информативным и достоверным методом оценки состояния слизистого барьера желудка [7].

По-видимому, пантопразол более эффективно влияет на механизмы синтеза водонерастворимого слизистого геля из растворимого, что способствует увеличению вязкости и упругости слизистого геля. В свою очередь, это приводит к уменьшению количества геля в желудочном соке. Более высокая эффективность пантопразола в отношении механизмов цитопротекции подтверждают и результаты изучения динамики эндоскопических изменений в гастродуоденальной зоне.

#### Выводы

1. При лечении гастропатии применение пантопразола более оправдано, чем омепразола.

2. Пантопразол более выражено, чем омепразол, ускоряет сроки исчезновения клинических симптомов гастропатии, улучшает состояние слизистого барьера

желудка и увеличивает частоту исчезновения гастродуоденальных повреждений.

#### Литература

1. Бельмер С.В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора // Леч. врач. – 2009. – №7. – С. 14-17.
2. Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение // Consilium Medicum. – 2005. – Прил. 1. – С. 3-7.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. // Клин. фармакол. и терапия. – 2003. – №12. – С. 57-61.
4. Каратеев А.Е., Муравьев Ю.В. Омепразол и мизопростол при НПВП-индуцированных гастропатиях: сравнительная эффективность короткого курса лечения // Клин. мед. – 2001. – №5. – С. 48-50.
5. Карасева Г.А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // Мед. новости. – 2012. – №8. – С. 21-26.
6. Фишер А.А., Борисов Ю.Ю. Методика исследования реологических свойств желудочной слизи и ее диагностическая информативность // Лаб. дело. – 1989. – №5. – С. 29-32.
7. Bell A.E., Sellers L.A., Allen A., Cunliff W.J. Properties of gastric and duodenal mucus: Effect of protovolizis disulfide reduction, bibe, acid, ethanol and hypertonicity on mucus gel structure // Gastroenterology. – 1995 – Vol. 88, №1. – P. 269-280.
8. Chan F.K., Graham D.Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19, №10. – P. 1051-1061.
9. Fitton A. Pantaprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // Drugs. – 2006. – Vol. 51, №3. – P. 460-482.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Зуфаров П.С., Якубов А.В., Нуриддинов Х.З., Хасанов С.Л.

**Цель:** изучение эффективности омепразола и пантопразола при лечении гастропатии, вызванной приёмом нестероидных противовоспалительных средств у больных ревматоидным артритом. **Материал и методы:** под наблюдением были 76 больных с суставной формой РА с симптомами гастропатии, из них 7 мужчин и 69 женщин, возраст 22-55 лет. В качестве базисной терапии больные принимали метотрексат по 7,5-10 мг в неделю, из НПВС – диклофенак и индометацин. Пациенты 1-й группы получали омепразол 20 мг/сут, 2-й – пантопразол 40 мг/сут в течение 10 дней. **Результаты:** пантопразол оказался эффективнее омепразола. При приеме пантопразола быстрее исчезали клинические симптомы гастропатии, улучшалось состояние слизистого барьера желудка, исчезали гастродуоденальные повреждения. **Выводы:** при лечении гастропатии пантопразол эффективнее, чем омепразол.

**Ключевые слова:** гастропатия, ревматоидный артрит, омепразол, пантопразол.

