

УДК 616.342-002.44-085.243

Вариабельность показателей суточной рН-метрии у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после однократного приема рабепразола

Д.И. Абдулганиева

(ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»)

Variability of 24-hour pH-metry scores at patients with duodenal peptic ulcer after single dose of rabeprazole

D.I. Abdulganiyeva

Цель исследования. Оценить антисекреторный ответ на однократный прием рабепразола больными язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки с помощью 24-часовой интрагастральной рН-метрии.

Материал и методы. У 48 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки неосложненного течения с помощью 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии изучался антисекреторный ответ на прием 20 мг рабепразола (париета).

Результаты. Антисекреторный ответ на впервые принятую дозу рабепразола наблюдался у 43 (89,6%) пациентов. Резистентными к первой дозе оказались 5 (10,4%) пациентов. Выявлен «феномен вариабельности характера антисекреторного ответа», в основе которого лежат индивидуальные различия антисекреторного действия в разных группах пациентов.

Заключение. Проведенное исследование показало высокую эффективность рабепразола в первый день приема.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, рабепразол, антисекреторный ответ.

Aim of investigation. To estimate antisecretory response to single dose of rabeprazole in patients with *peptic ulcer* (PUD) of duodenum by 24-hour intragastric pH-metry.

Material and methods. Antisecretory response to oral intake of 20 mg of rabeprazole (pariet) was studied in 48 patients with uncomplicated PUD of duodenum by 24-hour intragastric pH-metry.

Results. The antisecretory response to the first dose of rabeprazole was revealed in 43 (89,6%) patients. Resistance to the first dose was found in 5 (10,4%) patients. «Variability of antisecretory response phenomenon» was revealed, that is based on individual differences of antisecretory effect in different patient groups.

Conclusion. Original study demonstrated high efficacy of rabeprazole in the first day of intake.

Key words: peptic ulcer of duodenum, rabeprazole, antisecretory response.

Абдулганиева Диана Ильдаровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Казанского государственного медицинского университета. Контактная информация для переписки: Diana_s@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

В настоящее время в лечении язвенной болезни (ЯБ) гастродуоденальной зоны преследуются две цели — заживление язвы и эрадикация *H. pylori* [4]. Применение антисекреторных препаратов снижает продукцию соляной кислоты париетальной клеткой, способствует быстрому купированию клинических проявлений ЯБ и заживлению язвенного дефекта [15].

Сегодня наиболее широкое распространение среди препаратов, угнетающих секрецию, получили ингибиторы протонной помпы (ИПП). Известно, что клинический эффект этой группы препаратов напрямую связан с выраженностью их антисекреторного действия [15]. То есть чем интенсивнее и в течение большего периода времени подавляется желудочная секреция, тем быстрее заживают язвы, в большем проценте случаев наступает эрадикация *H. pylori*. При использовании стандартных доз препарата у части больных не удается достичь быстрого купирования клинических симптомов. Подавление желудочной секреции с помощью ИПП варьирует в довольно широких пределах (40–100%), что, вероятно, и обуславливает различия в наступлении клинического ответа в первые дни их приема [7].

На сегодняшний день в клинической практике лечения ЯБ среди антисекреторных средств широко применяются разные представители класса ИПП. Рабепразол (париет) относится к одним из последних современных препаратов этого класса. По сравнению с другими ИПП он характеризуется определенными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики [13]. Метаболизм рабепразола в наименьшей степени подвержен зависимости от генетического полиморфизма системы цитохрома р450 [10, 16]. Это делает его антисекреторный эффект более предсказуемым [9].

Хорошо известен факт увеличения антисекреторного действия ИПП в течение первых дней приема, в связи с чем рН-мониторирование в подавляющем большинстве исследований проводят на 3–5-й день [11, 14]. В то же время одним из клинически значимых эффектов антисекреторных средств является быстрое купирование клинических симптомов, в результате чего уже в 1–2-й день лечения у больных отмечается значимое уменьшение или даже отсутствие жалоб [1].

Исходя из сказанного целью настоящего исследования являлось изучение антисекреторного ответа на однократный прием рабепразола больными ЯБ двенадцатиперстной кишки с помощью 24-часовой интрагастральной рН-метрии.

Материал и методы исследования

В проспективное исследование было включено 48 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки неосложненного течения: мужчин — 41, женщин — 7, средний возраст 32 года (27–36). Клиническими

проявлениями были боли в эпигастральной области — у 46 (95,8%) пациентов и диспептический синдром — у 39 (81,2%).

Критерием исключения из исследования являлся прием ИПП, Н₂-блокаторов, холинолитиков до его начала.

С целью подтверждения ЯБ проводили фиброгастродуоденоскопию и определяли наличие *H. pylori* при помощи быстрого уреазного теста и цитологически. *H. pylori*-позитивными были 44 (92%) пациента.

Всем включенным в исследование больным осуществлялась 24-часовая рН-метрия при помощи системы для длительного непрерывного мониторинга «Гастроскан-24» («Исток-Система», г. Фрязино). Использовали зонды, содержащие на своей рабочей поверхности 3 электрода, что позволяло располагать проксимальный электрод в пищеводе выше пищеводно-желудочного перехода, а два дистальных — в желудке (в теле и кардиальном отделе). Правильность положения электродов контролировали рентгенологически. Все зонды подвергались калибровке непосредственно перед исследованием в стандартных буферных растворах согласно рекомендациям изготовителя. Зонд фиксировали в указанном положении на все время исследования. Электрод сравнения закрепляли в подключичной области.

В 1-й день приема рабепразола (париета, «Janssen Cilag», Бельгия) проводили фармакологическую пробу — через 1 ч после начала рН-метрии пациент принимал 20 мг препарата. Во время рН-мониторинга назначали стандартную диету (стол № 1 по Певзнеру) и стандартное время приема пищи.

Антисекреторную эффективность рабепразола оценивали по следующим показателям: продолжительность латентного периода — отрезок времени от момента приема препарата до подъема интрагастрального рН > 4,0; продолжительность времени действия препарата — отрезок времени от начала его действия до падения внутрижелудочного уровня рН < 4; эффективность действия — процент времени с интрагастральным уровнем рН > 4 в течение суток; наличие резистентности к впервые принятой дозе — отсутствие повышения рН до 4,0. Дополнительно к общепринятым параметрам высчитывали среднюю скорость изменения кислотности после введения препарата по формуле:

$$V_{\text{изм. рН}} = \frac{(\text{рН}_{\text{ср.}}(i_{\text{нач.}}, i_{\text{нач.}} + N_1 - 1) - \text{рН}_{\text{ср.}}(i_{\text{введ.}} - N_1 + 1, i_{\text{введ.}}))}{\Delta t \times (i_{\text{нач.}} - i_{\text{изм.}})}$$

[6].

Полученные данные подвергали предварительному компьютерному анализу при помощи прикладной программы изготовителя оборудования («Исток-Система», версия 8.34). Затем весь массив цифровых данных экспортировали в програм-

му Statistica v5.0A и анализировали с помощью модуля непараметрической статистики. Нулевую гипотезу об отсутствии существенного различия между сравниваемыми группами отвергли при уровне значимости 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Суточное мониторирование интрагастральной рН показало, что антисекреторное действие впервые принятой дозы рабепразола наблюдалось у 43 (89,6%) пациентов. Резистентными к первой дозе оказались 5 (10,4%) человек.

Детальный анализ графических кривых 43 рН-грамм выявил отличия в характере антисекреторного ответа на рабепразол при ЯБ двенадцатиперстной кишки. В зависимости от варианта ответа пациенты были разделены на 3 группы.

К I группе (19 человек) были отнесены больные, у которых антисекреторный ответ характеризовался быстрой скоростью изменения кислотности – рН нарастал в течение нескольких минут от исходного и поднимался выше 4,0 (рис. 1).

Во II группе (13 человек) характер изменения кривой до уровня рН 4,0 носил более пологий характер (рис. 2).

У пациентов III группы (11 человек) скорость изменения кислотности была самой медленной. Характерная рН-грамма больного представлена на рис. 3.

Анализ средних величин у 43 пациентов, ответивших на впервые принятую дозу рабепразола, показал, что медиана рН за 24 ч составила 4,1 (3,8–5,5). При вычислении медианы были выявлены различия с тенденцией к понижению в III группе ($p_{I-III}=0,054$) – рис. 4.

Хотя медиана рН в течение суток является стандартным критерием при изучении антисекреторного эффекта с помощью рН-метрии, тем не менее она является достаточно обобщенным показателем. Гораздо большее значение в оценке антисекреторных препаратов имеют показатели, характеризующие эффективность лекарственного средства. У 43 пациентов они составили: латентный период – 169 (129–270) мин, продолжительность времени действия препарата – 611 (51–783) мин, эффективность действия – 42,4%.

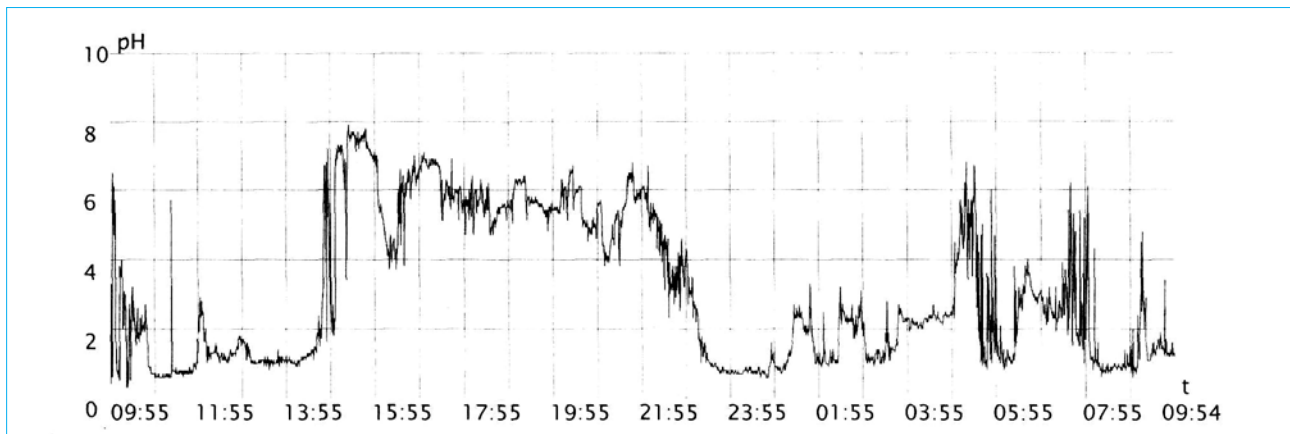


Рис. 1. рН-грамма тела желудка пациента Л., 33 лет

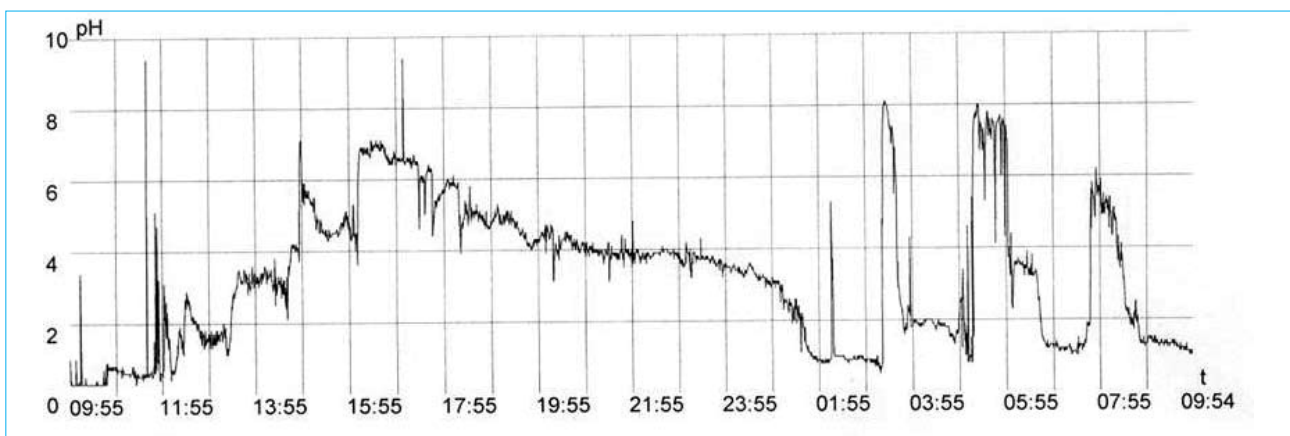


Рис. 2. рН-грамма тела желудка пациента А., 28 лет

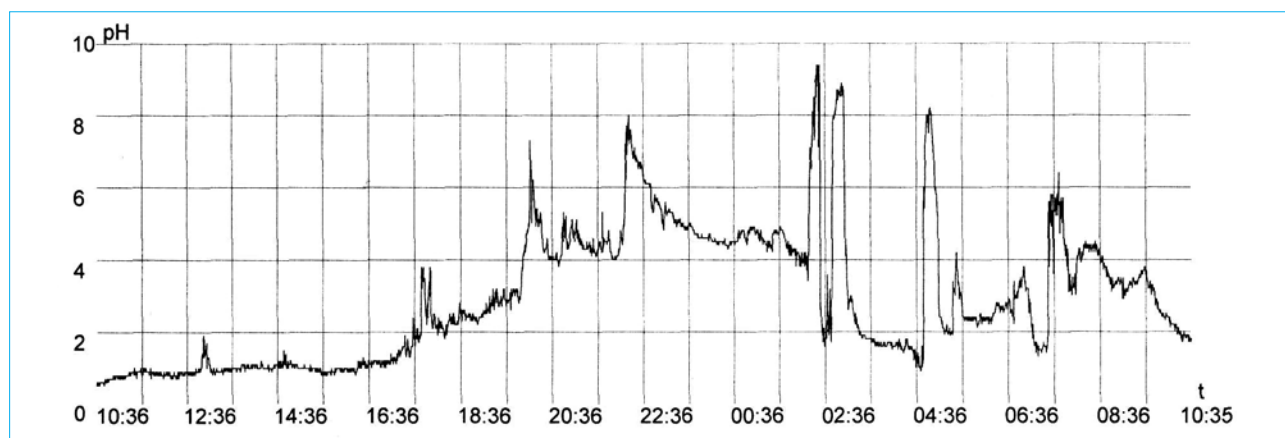


Рис. 3. pH-грамма тела желудка пациента В., 31 года

Представляют интерес количественные данные по характеристике антисекреторного действия рабепразола в различных группах (табл. 1).

При сопоставлении показателей антисекреторного действия препарата обращает внимание широкая вариабельность латентного периода. Самый длинный латентный период, достоверно отличавшийся от двух других групп, был у пациентов III группы. В этой же группе наименьшими были продолжительность и эффективность действия рабепразола (см. табл. 1).

Анализ графических кривых в течение первых часов позволил выявить различия не только в характере ответа на впервые принятую дозу препарата, но и в скорости изменения кислотности в различных группах (табл. 2). Скорость достоверно снижалась при сравнении групп между собой и была самой медленной в III группе – 0,016 рН/мин.

В проведенном исследовании 89,6% пациентов ответили на однократный прием 20 мг рабепразола – среднесуточная медиана у них составила 4,1, средняя продолжительность действия препарата – 10,2 ч, эффективность его действия при $\text{pH} > 4$ – 42,4%, что согласуется с данными других исследователей [5, 13]. В ряде случаев (10,4%) выявлена резистентность к первой дозе рабепразола. С феноменом резистентности встречались и другие исследователи, отмечавшие на 3-и сутки

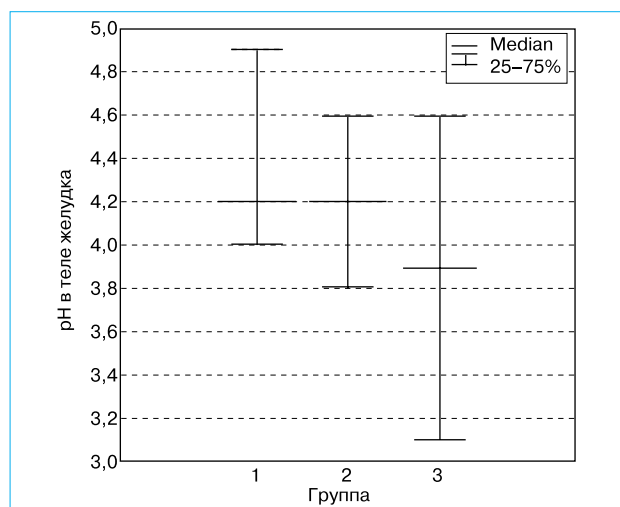


Рис. 4. Медианы pH в теле желудка в различных группах

приема ИПП у некоторых больных среднесуточную pH в пределах 0,9–1,9 даже при двукратном увеличении дозы [3, 8, 12].

Наиболее интересные данные были получены при изучении латентного периода действия рабепразола, который колебался в среднем от 129 до 270 мин. Нами впервые было показано, что больные с ЯБ двенадцатиперстной кишки по-разному отвечают на его введение. В выделенных трех основных вариантах ответа скорость изменения

Таблица 1

Показатели кислотообразующей функции желудка при приеме рабепразола

Группа	Латентный период, мин	Продолжительность, мин	Средний pH	Эффективность действия, %
I (n=19)	129* {64–208}	633* {533–871}	4,2 {4,0–4,9}	43,9* {37–60}
II (n=13)	152** {143–222}	620 {536–775}	4,2 {3,8–4,6}	43,0 {37,2–53,8}
III (n=11)	301*,** {213–337}	537* {351–635}	3,9 {3,1–4,6}	37,2* {24,3–44,0}

Примечание. В фигурных скобках приведены значения 25% и 75% квартилей; * $p < 0,05$ при сравнении I и III групп, ** $p < 0,05$ при сравнении II и III групп.

Таблица 2
Показатели скорости изменения кислотности
после введения рабепразола

Показатель	I группа	II группа	III группа
V изм. рН рН/мин	0,36** {0,14–0,63}	0,046*.# {0,03–0,06}	0,016**.*.# {0,01–0,02}

Примечание. В фигурных скобках приведены значения 25% и 75% квартилей; * $p < 0,001$ при сравнении I и II групп, ** $p < 0,001$ при сравнении I и III групп, # $p < 0,001$ при сравнении II и III групп.

кислотности после введения препарата достоверно отличалась (см. табл. 2). Она была наибольшей в I группе – 0,36 рН/мин. Наименьшая скорость наблюдалась в III группе (0,016 рН/мин) – у пациентов с наиболее длительным латентным периодом и самым долгим нарастанием рН до 4 (см. рис. 3). В этой же группе были отмечены самая короткая продолжительность времени и эффективность действия рабепразола (см. табл. 1). Мы называем обнаруженный факт «феноменом вариабельности характера антисекреторного ответа». Он отмечается в первые часы после приема препарата.

В предыдущих исследованиях было показано также, что у пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки длительность латентного периода варьирует в первый день приема рабепразола в широких пределах [2, 5]. Механизмы, лежащие в основе

индивидуальных колебаний этого показателя, остаются неясными [5].

Известно, что быстрое купирование болей у пациентов с ЯБ относится к числу субъективных критериев эффективности ИПП. Объективным критерием является быстрое нарастание рН выше 4. Нами была отмечена некоторая общность клинического ответа на рабепразол в разных группах. У пациентов I и II групп купирование болевого синдрома в первый день его приема обнаруживалось чаще, чем в III группе (49, 41 и 35% соответственно). Наше дальнейшее наблюдение за пациентами показало, что болевой и диспептический синдромы были полностью купированы на 3–4-й день приема препарата.

Заключение

В ходе проведенного суточного мониторинга интрагастрального рН установлено, что у пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки неосложненного течения впервые принятая доза рабепразола является эффективной у 89,6% больных. Выявлен «феноменом вариабельности характера антисекреторного ответа», в основе которого лежат индивидуальные различия последнего у больных разных групп.

Список литературы

1. Звягин А.А., Щербаков П.Л., Почивалов А.В. Эффективность антисекреторного действия второго поколения ингибиторов протонной помпы при функциональной диспепсии у детей // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 6. – С. 41–48.
2. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Компьютерная рН-метрия желудка и пищевода. Клиническое значение метода: Метод. рек. № 15. – М.: Департамент здравоохранения Правительства Москвы, 2001. – 40 с.
3. Корниенко Е.А., Ключко О.Г. Сравнительная эффективность ингибиторов протонной помпы у детей // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 6. – С. 72–75.
4. Лапина Т.Л. Две цели лечения язвенной болезни – заживление язвы и эрадикация *Helicobacter pylori* // Рос. мед. вести. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 3–9.
5. Макаров Ю.С., Раков А.Л., Горбаков В.В. и др. Сравнительная оценка антисекреторной активности фамотидина, омепразола и рабепразола (париета) при язвенной болезни по данным суточного рН-мониторирования // Воен.-мед. журн. – 2001. – Т. 322, № 9. – С. 54–58.
6. Михеев А.Г. www.gastroscan.ru
7. Морозов С.В., Цодикова О.М., Исаков В.А. и др. Сравнительная эффективность антисекреторного действия рабепразола и эзомепразола у лиц, быстро метаболизирующих ингибиторы протонного насоса // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 6. – С. 58–63.
8. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 32–40.
9. Шентулин А.А. Современные возможности применения рабепразола (париета) в лечении кислотозависимых заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 4. – С. 10–15.
10. Hu Y.M., Mei Q., Xu X.H. et al. Pharmacodynamic and kinetic effect of rabeprazole on serum gastrin level in relation to CYP2C19 polymorphism in Chinese Hans // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 4750–4753.
11. Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors – emphasis on rabeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13 (suppl. 3). – P. 27–36.
12. Leite L., Johnston B., Barrett J. et al. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91. – P. 1527–1531.
13. Lim P.W., Goh K.L., Wong B.C. CYP2C19 genotype and the PPIs-focus on rabeprazole. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20 (suppl.). – P. 22–28.
14. Miner P.Jr., Katz P.O. et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: A five-way crossover study // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, N 12. – P. 2616–2620.
15. Shi S., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 64. – P. 935–951.
16. Yamano H.O., Matsushita H.O., Yanagiwara S. Plasma concentration of rabeprazole after 8-week administration in gastroesophageal reflux disease patients and intragastric pH elevation // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23. – P. 534–540.