

## ФЕНОМЕН НОЧНОГО КИСЛОТНОГО ПРОРЫВА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И ЕГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

С.А. Булгаков

ГОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова", Москва

В статье рассматривается феномен ночного кислотного прорыва (НКП), возникающего на фоне применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) при лечении кислотозависимых заболеваний, в первую очередь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Дается определение этого феномена, рассматриваются механизм его развития и варианты терапии. Обсуждаются возможности применения ИПП с ускоренным антисекреторным действием в лечении НКП и их отличие от омепразола с отсроченным высвобождением. Дается характеристика новому ИПП Омез® Инста и демонстрируется его эффективность в лечении кислотозависимых заболеваний и НКП.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, ночной кислотный прорыв, ингибиторы протонной помпы, омепразол, Омез® Инста

The article discusses the phenomenon of nocturnal acid breakthrough (NAB), which arises against the background of the use of proton pump inhibitors (PPIs) for the treatment of acid-related disorders, especially gastroesophageal reflux disease. Definition of the phenomenon is presented, the mechanism of its development and treatment options are considered. The potentials for the use of PPIs with accelerated antisecretory effect in the treatment of NAB and their difference from omeprazole with delayed release are discussed. The characteristics of the new IPP Omez® Insta are presented, and its effectiveness in the treatment of acid-related disorders and NAB is demonstrated.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, heartburn, nocturnal acid breakthrough, proton pump inhibitors, omeprazole, Omez® Insta

В последнее десятилетие проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) уделяется повышенное внимание со стороны медицинского сообщества. Причина в крайне высокой заболеваемости ГЭРБ, регистрируемой во всех экономически развитых странах на уровне 10–20 %, а иногда и превышающей эти показатели [1]. В Москве распространенность ГЭРБ (изжога и/или кислая отрыжка 1 раз в неделю и чаще на протяжении последних 12 месяцев) фиксировалась в специальном эпидемиологическом исследовании на уровне 23,6 % [2]. Дополнительную тревогу вызывают аналитические данные ученых о продолжающейся тенденции к росту и утяжелению этой патологии в первой половине XXI в. Все это указывает на необходимость совершенствования терапии с учетом патогенетических механизмов развития заболевания и основных его проявлений.

Наиболее частыми симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация (срыгивание кислоты), несколько реже отмечаются отрыжка, ощущение жжения за грудиной, ретростернальные боли. Эти проявления настоль-

ко характерны для заболевания, что Международный Монреальский консенсус обозначил ГЭРБ как состояние, развивающееся, когда гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) содержимого желудка вызывает названные выше симптомы и приводит к осложнениям [3].

Можно указать на ряд причин, приводящих к развитию ГЭРБ, они достаточно подробно освещены в различных монографиях и обзорах [4, 5]. Вместе с тем на роль ночного ГЭР в патогенезе ГЭРБ большинство исследователей практически не обращали внимания, и только в последние годы появились публикации, освещающие эту проблему. В работе S. Kruse-Anderson и соавт. [6] сообщается, что ГЭР желудочного содержимого может развиваться как среди здоровых, так и среди больных ГЭРБ в течение постпрандиального периода; при этом почти у половины больных он возникает во время сна. На частое возникновение ночной изжоги при ГЭРБ указывается в ряде сообщений. Так, С. Farup и соавт. [7] сообщили, что в их исследовании ночной изжогой страдали 74 % больных с хронической изжогой (как проявление ГЭРБ) и что ночная изжога

отрицательно сказывалась на качестве их жизни. Предполагается, что ночной кислотный рефлюкс возникает на фоне снижения сократительной деятельности пищевода, что может наблюдаться среди больных ГЭРБ чаще, чем среди здоровых. Помимо этого многократные ночные рефлюксы у больных с патологией пищевода существенно увеличивают экспозицию кислоты (pH < 2) в период с 23.00 до 3.00, что может приводить к серьезным повреждениям пищевода. Картину часто усугубляет заброс кислого желудочного содержимого из-за нарушений в работе нижнего пищеводного сфинктера; именно длительный контакт кислого содержимого желудка со слизистой оболочкой приводит к повреждениям пищевода с различными клиническими проявлениями [8]. Кислотосупрессивная терапия призвана улучшать нарисованную картину.

Уже более 20 лет в лечении кислотозависимых заболеваний успешно применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Неоднократно доказано, что эта группа препаратов превосходит плацебо, антациды, прокинетики и блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов

гистамина в купировании проявлений ГЭРБ, в первую очередь изжоги [4, 9]. Однако, хотя ИПП считаются наиболее эффективным средством терапии симптомов дневного и ночного рефлюкса, способность этих препаратов стабильно контролировать кислотность в ночное время ограничена их фармакодинамическими характеристиками. У части больных, принимающих ИПП, изжога в ночное время все же возникает. Описываемое явление получило название “феномен ночного кислотного прорыва” [7, 8, 10]. Для него характерна желудочная секреция со снижением уровня  $\text{pH} < 4$  на протяжении ночного времени (не менее 1 часа) с повторяющейся изжогой при применении стандартной дозы ИПП дважды в сутки. Ночной кислотный прорыв (НКП) наблюдается при использовании всех известных ИПП — омепразола, пантопризола, лансопризола, рабепразола, пантопризола, эзомепразола, причем этот феномен фиксируется как у здоровых, так и у больных ГЭРБ [11]. Как правило, больные ощущают ночные рефлюксы во время сна, находясь в горизонтальном положении. Отмечено, что изжога обычно развивается через 6–7 часов после вечерней дозы ИПП (если ИПП принимался за час до ужина, НКП происходит около 1–2 часов ночи). Если ИПП принимается утром (перед завтраком), снижение желудочного  $\text{pH} < 4$  происходит раньше, возникая после 23.00 [8]. Даже при приеме ИПП (эзомепразол) дважды в день эффект НКП наблюдался у 45 % здоровых добровольцев [12]. ГЭР в процессе НКП фиксируется только у 5 % здоровых лиц и у примерно 15 % пациентов с неосложненной ГЭРБ [13]. При эрозивной форме заболевания ИПП (принимаемые 1 раз в сутки) не могут купировать изжогу, обусловленную НКП, в 15 % случаев. Предполагается, что наиболее вероятно возникновение ночного закисления пищевода в процессе НКП у пациентов, имеющих пониженное давление в нижнем сфинктере пищевода или нарушения подвижности пищевода. До 50 % больных с синдромом Барретта имеют при НКП повышенное закисление пищевода. Следовательно, НКП является важным отягощающим

фактором при эрозивных эзофагитах и пищеводе Барретта.

В целях борьбы с НКП и для оптимизации контроля ночной кислотности предлагаются варианты следующих лечебных мероприятий: тщательное планирование схемы приема лекарств, применение повышенных доз ИПП, добавление к одно- или двукратному приему ИПП в течение дня приема антагонистов  $\text{H}_2$ -гистаминовых рецепторов перед сном и наконец использование омепразола с быстрым высвобождением.

Варьирование доз и времени приема ИПП с отсроченным высвобождением активного вещества, а к таким средствам относятся всем хорошо известные ИПП — омепразол, лансопризол, рабепразол, пантопризол, эзомепразол, оказалось не способно поддерживать необходимый уровень  $\text{pH}$  в желудке в ночное время [11]. Все перечисленные ИПП наиболее эффективно контролировали желудочный  $\text{pH}$  в дневное время, тогда как в ночное время всегда наблюдалось частичное восстановление секреции кислоты, при котором  $\text{pH}$  желудка составляет  $< 4$  [11, 12].

В ряде исследований, проведенных с мониторингом  $\text{pH}$  желудка, было доказано, что ИПП следует принимать за 15–60 минут до еды — на голодный желудок. Имеются наблюдения, что контроль  $\text{pH}$  в ночное время значительно улучшается при приеме ИПП дважды в день по отношению к другим схемам применения. В перекрестном исследовании, выполненном на здоровых добровольцах, показано, что прием омепразола в дозе 20 мг дважды в день (перед завтраком и ужином) обеспечивает лучший контроль желудочного  $\text{pH}$  в течение суток по сравнению с приемом 40 мг омепразола перед завтраком. Наряду с этим показано, что прием 40 мг омепразола перед ужином лучше контролирует уровень  $\text{pH}$  в желудке в ночное время по сравнению с приемом той же дозы в утренние часы [13]. В другом исследовании [14] установлено, что вечерний прием рабепразола в дозе 20 мг до еды контролирует желудочный уровень  $\text{pH}$  и редуцирует НКП лучше, чем утренний прием препарата в той же дозе. Авторы рекомендуют подроб-

ную схему приема для всех пациентов с ночной симптоматикой ГЭРБ. Объяснение развития НКП при применении ИПП состоит, видимо, в том, что эти блокаторы секреции способны ингибировать только активированные протонные помпы в канальцах париетальной клетки, при этом фактически не влияя на помпы, находящиеся в состоянии покоя в тубуловезикулах [8].

Как указывалось выше, одним из вариантов оптимизации контроля ночной кислотности является присоединение к одно- или двукратному приему ИПП давно существующих антагонистов  $\text{H}_2$ -рецепторов гистамина. Известно, что ацетилхолин и гистамин участвуют в механизмах кислотопродукции, стимулируя ее ночное высвобождение [15]. Эффективность блокаторов  $\text{H}_2$ -рецепторов гистамина в контроле ночной секреции ранее демонстрировалась пациентами с дуоденальной язвой. В настоящее время из всех ранее предлагаемых блокаторов  $\text{H}_2$ -рецепторов гистамина наиболее часто используется фамотидин. Он относится к  $\text{H}_2$ -блокаторам III поколения, обладает высокой специфичностью по отношению к  $\text{H}_2$ -рецепторам париетальных клеток; длительность антисекреторного эффекта препарата достигает 12 часов. В исследовании, выполненном на контингенте амбулаторных больных ГЭРБ, было продемонстрировано, что добавление к двукратному приему ИПП вечерней дозы фамотидина способствует улучшению контроля уровня  $\text{pH}$  в желудке и предупреждает развитие НКП [17]. Таким образом, предполагалось, что для ликвидации феномена НКП, возникающего на фоне приема ИПП, достаточно приема в вечернее время блокатора  $\text{H}_2$ -рецепторов [16, 17]. Однако многие специалисты считают, что эффект  $\text{H}_2$ -препаратов этой группы, в частности, фамотидина, при НКП может оказаться нестойким из-за развития у части больных толерантности через некоторое время их использования с ИПП. Поэтому следующим шагом в борьбе с НКП, направленным на оптимизацию контроля ночной кислотности, стало создание новых форм ИПП с ускоренным высвобождением и антисекреторным действием (УСД) соответственно.

К ИПП-УСД относят препараты без кишечнорастворимой оболочки, защита которых от кислого содержимого желудка осуществляется путем включения в их состав натрия гидрокарбоната [17, 18]. Это соединение, вызывая подъем внутрижелудочного рН, сохраняет активное вещество омепразола, что приводит к его быстрой абсорбции и ингибции желудочного сока. До последнего времени все известные пероральные ИПП выпускались в лекарственной форме с отсроченным высвобождением, которое достигалось благодаря применению кишечнорастворимой оболочки, защищающей активные компоненты от деградации в кислой среде. Действие ИПП с отсроченным высвобождением наступает относительно медленно, для достижения максимального антисекреторного эффекта может в некоторых случаях потребоваться от 3 до 5 дней.

Для обеспечения максимальной антисекреторной эффективности омепразол и его аналоги последующих поколений обычно принимают за 15–60

минут до завтрака. Новый омепразол-УСД эффективно контролирует желудочную секрецию и при утреннем приеме, и при приеме на пустой желудок перед сном. ИПП-УСД, принимаемый перед сном, приводит к быстрому и длительному подъему уровня внутрижелудочного рН и по сравнению с традиционным утренним приемом ИПП, вероятно, создает оптимальные условия для контроля внутрижелудочной кислотности в ночное время. Отметим, что новое средство можно принимать перед сном, а не перед ужином, при этом его антисекреторные свойства полностью сохраняются. Сообщается о поддержании рН в желудке  $> 4$  в течение 18 часов на 7-е сутки приема омепразола-УСД при дозировке 40 мг и 12 часов – при дозировке 20 мг; при этом среднее значение рН составляло 5,2, а не 4,2, как при приеме перед завтраком [19]. В перекрестном рандомизированном исследовании D. Castell и соавт. [18] 36 больным ГЭРБ с ночной симптоматикой давали омепразол-УСД. Результаты работы свидетельствовали, что прием ИПП-УСД перед

сном контролировал рН желудка в ночное время существенно лучше, чем прием пантопрозола с отсроченным высвобождением 1 или 2 раза в сутки. Средние значения внутрижелудочного рН в ночное время составили 4,7 при приеме 40 мг омепразола-УСД 1 раз в сутки и 2,0 и 1,7 при однократном и двукратном приеме пантопрозола (40 мг) соответственно.

Высокая эффективность ИПП-УСД при купировании НКП объясняется не только суммированием антацидного эффекта гидрокарбоната натрия и антисекреторного эффекта омепразола. Натрия гидрокарбонат в этой комбинации повышает внутрижелудочный рН и стимулирует секрецию гастрина, что увеличивает число протонных помп в мембране париетальных клеток. В то же время омепразол, защищенный от разрушения кислотой желудка щелочной средой натрия гидрокарбоната, более быстро всасывается в кровь и блокирует протонные помпы.

ИПП новой генерации с УСД успешно купируют НКП не только при ГЭРБ,

# ОМЕЗ® Инста

Омепразол 20 мг



## Единственный в России ингибитор протонной помпы с ускоренным антисекреторным действием!<sup>1</sup>

- Время достижения максимальной концентрации в плазме **от 10 мин<sup>2</sup>**
- Быстро устраняет изжогу<sup>2</sup>
- Действует 24 часа в сутки

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:  
115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1;  
тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908;  
[www.drreddys.ru](http://www.drreddys.ru)

1. По данным гос. РЛС на 01.09.2012 г. среди пероральных форм  
2. Инструкция по медицинскому применению препарата



## Быстрый эффект!.. Длительное действие!..

РЕКЛАМА. Информация для медицинских и фармацевтических работников

но и при синдроме Барретта. Лечение 88 пациентов с пищеводом Барретта продемонстрировало, что прием омепразола-УСД в дозе 40 мг 2 раза в день достоверно купирует НКП у 100 % больных и обеспечивает контроль эзофагеального pH в течение 23 часов.

Первый и пока единственный препарат ИПП-УСД был недавно зарегистрирован в России. Этим лекарством является Омез® Инста производства компании Dr. Reddy's Laboratories, в который входят омепразол и натрия гидрокарбонат. Его фармакокинетической особенностью является очень быстрое и значительное нарастание концентрации омепразола в плазме крови до пиковых значений (менее чем за 30 минут) по отношению к приему омепразола с отсроченным высвобождением. Новое лекарство производится в виде порошка для приготовления суспензии в пакетиках, суспензия натрия гидрокарбоната почти мгновенно и эффективно купирует закисление пищевода, устранение изжоги наступает в течение 30 минут. Ингибирование 50 % максимальной секреции HCl продолжается 24 часа.

Форма суспензии обеспечивает дополнительные терапевтические возможности при лечении пациентов с дисфагией, при стриктурах пищевода, а также больным, перенесшим

операции на пищеводе. Быстрый и продолжительный антисекреторный эффект препарата Омез® Инста делает его незаменимым при терапии ГЭРБ и ее проявлений, особенно в качестве купирования НКП. В недавнем исследовании [21] препарат Омез® Инста был применен в лечении 17 пациентов с ГЭРБ (10 больных – с неэрозивным эзофагитом, 7 – с рефлюкс-эзофагитом). Препарат применялся в дозе 20 мг однократно (при возникновении изжоги – по требованию). В работе оценивались скорость купирования симптомов и результаты суточного pH-мониторирования. Установлено, что на фоне однократного приема препарата общее количество симптомов ГЭРБ снижалось со 100 до 15 % ( $p < 0,05$ ), а средняя скорость купирования изжоги составила 7,9 минуты. Также достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшалось число ГЭР ( $66,0 \pm 10,7$  до  $13,6 \pm 6,6$ ), отмечена нормализация показателя времени с  $pH < 4$ . Важно подчеркнуть, что если при первичном обследовании НКП регистрировался для 64,7 % пациентов, то после приема Омез® Инста отмечено достоверное уменьшение частоты выявления НКП до 23,5 %. Авторы позитивно оценивают перспективы нового препарата Омез® Инста в лечении ГЭРБ и НКП.

Таким образом, можно констати-

ровать, что появление ИПП-УСД в перечне лекарственных средств с антисекреторным действием может во многом изменить привычные схемы приема лекарств при ряде гиперсекреторных расстройств. Сейчас представляется целесообразным купировать приступы изжоги при курсовом лечении омепразолом однократным приемом препарата Омез® Инста (20 мг), в случае НКП показан прием омепразола в утренние и вечерние часы с обязательным назначением Омез® Инста (20 мг) перед сном. Новый препарат может быть применен при лечении эрозивной и неэрозивной форм ГЭРБ, при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в различных лечебных комбинациях для эрадикации этой инфекции, а также для лечения и профилактики гастропатии, вызванной нестероидными противовоспалительными средствами. Препарат хорошо переносится, побочные эффекты при его приеме возникают редко, и они обратимы.

Совершенствование ИПП и появление среди них средств с ускоренным высвобождением открывают новую страницу в терапии кислотозависимых заболеваний и их проявлений, в т. ч. НКП.

## ЛИТЕРАТУРА

- Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux diseases management – the Genval Workshop report. *Gut* 1999;44:1–16.
- Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Мананников И.В. Изжога как один из основных критериев ГЭРБ (результаты одного эпидемиологического исследования) // Экспер. клин. гастроэнтер. 2004. № 1. С. 164–65.
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Общество против изжоги. ЦНИИ гастроэнтерологии. М., С. 6.
- Moayyedi P, Talley N. Gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086–100.
- Вялов С.С., Чорбинская С.А. Гастроэзофагорефлюксная болезнь (ГЭРБ): диагностика, лечение и профилактика. Методические рекомендации. № 338–12/23. М., 2011. 16 с.
- Krause-Anderson S, Wallin L, Matsen T. Acid gastroesophageal reflux and oesophageal pressure activity during postprandial and nocturnal periods: a study in subjects with and without pathological acid gastro-oesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1987;22: 926–30.
- Farup C, Kleinman L, Sloan S, et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med* 2001; 161:45–52.
- Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при применении ингибиторов протонной помпы // Фарматека 2004. №13(90). С. 28–32.
- Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, et al. Short term treatment with proton pump inhibitors, H2RAs and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD 002095.
- Janson C, Gislason T, De Backer W, et al. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma. *Eur Respir J* 1996;9 2132–38.
- Tutuian R, Castell D. Nocturnal acid breakthrough – approach to management. *Medscape General Medicine* 2004;6(4):11.
- Hammer J, Schmidt B. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1105–10.
- Hatlebakk J, Katz P, Kuo B, et al. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regiment of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1235–40.
- Peghini P, Katz P, Castell D. Ranitidine controls nocturnal acid breakthrough on omepra-



- zole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998;115:1335–39.
15. Paolo L, Peghini P, Katz PO, et al. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Medscape Gastroenterology* 1999;1.
16. Ducrotte P, Guillemot F, Elouaer-Blanc L, et al. Comparison of omeprazole and famotidine on oesophageal pH in patients with moderate to severe oesophagitis: a cross-over study. *Am J Gastroenterol* 1994;89:717–21.
17. Castell D, Bagin R, Goldlust B, et al. Comparison on effects of immediate-release omeprazole and delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(12):1467–74.
18. Katz P, Koch F, Ballard E, et al. Comparison on effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprasole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(2):197–205.
19. Package insert: Immediate-release omeprazole [(IR-OME) zegerid power for oral suspension; Santarus Inc, San Diego, CA, USA]. December, 2004.
20. Саблин О.А. Ледовская А.А. Новые возможности антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Экспер. и клин. гастроэнтер.* 2012. № 6.

#### Информация об авторе:

**Булгаков С.А.** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.  
E-mail: av22956@akado.ru