

УДК 615.243.4.07

Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола

В.Д. Пасечников, Р.К. Гогуев, Д.В. Пасечников

Ставропольская государственная медицинская академия

Пасечников Виктор Дмитриевич – профессор кафедры терапии факультета последипломного и дополнительного образования Ставропольской государственной медицинской академии. Контактная информация для переписки: pasetchnikov@mail.ru; 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Цель исследования. Сравнить эффективность супрессии кислотообразования в желудке и уровня экспозиции кислоты в пищеводе у больных *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) после назначения терапии различными генериками омепразола (омепразол-1, омепразол-2 и оmez, фирма «Dr.Reddy's»).

Материал и методы. Сравнивалась эффективность трех генериков омепразола, назначаемых в течение 7 дней в параллельных группах (3 группы по 20 пациентов в каждой). Уровень кислотосупрессии желудка и экспозиции кислоты в пищеводе оценивали по показателям 24-часовой рН-метрии желудка и пищевода, проводившейся за 7 дней до начала исследования и после 7 дней приема препаратов.

Результаты. Назначение оmeza в дозе 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды в течение 7 дней обусловило достоверное снижение кислотообразующей функции желудка, что, в свою очередь, привело к уменьшению показателей кислотной экспозиции в пищеводе у больных ГЭРБ. Использование других генериков омепразола не приводило к достоверно значимому изменению кислотообразования в желудке и соответственно к снижению кислотной экспозиции в пищеводе.

Заключение. При выборе медикаментозных средств для проведения кислотной супрессии следует учитывать качество препарата, обеспечивающее должный уровень эффективности.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кислотная экспозиция пищевода, генерики, омепразол.

Comparison of antisecretory effect of omeprazole generic drugs

V.D. Pasechnikov, R.K. Goguyev, D.V. Pasechnikov

Aim of investigation. To compare efficacy of suppression of stomach acid production and the level of esophageal acid exposure in patients with *gastroesophageal reflux disease* (GERD) after prescription of treatment by various omeprazole generics (omeprazole – 1, omeprazole – 2 and Omez by «Dr. Reddy's» company).

Material and methods. Efficacy of three omeprazole generic drugs, that were prescribed for 7 days in parallel groups (3 groups 20 patients in each), was compared. The level of stomach secretion suppression and esophageal acid exposure was assessed by 24-hour stomach and esophagus pH-metry, that was carried out 7 days prior to onset of the study and 7 days after beginning of treatment.

Results. Prescription of omez in a dose 20 mg bid 30 min before meals for 7 days caused significant decrease of secretory function of the stomach, that, in turn, resulted in decrease of scores of acid exposure in the esophagus at GERD patients. Application of the other omeprazole generics did not result in significant change of acid production in the stomach and respectively no decrease of acid exposition in the esophagus was obtained.

Conclusion. At a choice of pharmaceuticals for acid suppression it is necessary to take into account the quality of drug providing a due grade of efficacy.

Key words: gastroesophageal reflux disease, acid exposition of the esophagus, generics, omeprazole.

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) кислотного содержания желудка традиционно рассматривается как основной фактор патогенеза *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), а кислота желудка является доминирующей мишенью при разработке лечебной тактики. С конца 1980-х годов в терапии ГЭРБ стали использоваться *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), снижающие уровень секреции кислоты в желудке посредством блокады активированной протонной помпы (H^+/K^+ -АТФазы). Внедрение в клиническую практику ИПП существенно улучшило результаты лечения ГЭРБ.

ИПП являются средствами с низким профилем побочных эффектов, что обеспечивает заживление поврежденной слизистой оболочки у больных с эрозивной формой ГЭРБ (*рефлюкс-эзофагитом* – РЭ) в большинстве случаев в сроки до 8 нед после начала приема. Несколько меньшая эффективность ИПП отмечается при оценке контроля над симптомами ГЭРБ: до 30% пациентов не отмечают удовлетворительного улучшения клинических проявлений заболевания при использовании стандартной дозы препаратов [3, 14].

В настоящее время реальной клинической проблемой стало увеличение распространенности ГЭРБ, рефрактерной к проводимой терапии [3, 6, 16]. Развитие феномена рефрактерности рассматривают с нескольких позиций, включающих снижение приверженности к терапии (комплаенса), недостаточный эффект супрессии кислотопродуцирующей функции желудка, продолжающееся воздействие некислотных ГЭР [6].

В этой связи **целью** нашего исследования стало сравнение эффективности супрессии кислотообразования в желудке и уров-

ня экспозиции кислоты в пищеводе у больных ГЭРБ после назначения терапии различными генериками омепразола (омепразол-1, омепразол-2 и оmez, фирма «Dr Reddy's»).

Материал и методы исследования

Перед началом исследования от всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в нем, разрешенное местным научным этическим комитетом в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. По дизайну исследование квалифицируется как открытое, рандомизированное сравнение эффективности трех генериков омепразола, назначаемых в течение 7 дней в параллельных группах (3 группы по 20 человек в каждой).

Все пациенты, удовлетворяющие критериям включения, как минимум за 2 нед до исследования прекращали принимать препараты, способные влиять на моторику пищевода или желудочную секрецию. Исследование включало период скрининга (7 дней), период получения терапии различными омепразолами (7 дней), финальный период (8-й день от начала приема препарата).

В **период скрининга** осуществлялось обследование пациента, предусматривавшее сбор анамнеза, физикальное, лабораторное и эндоскопическое исследование. У всех женщин в возрасте до 55 лет проводился тест на беременность. Исходное 24-часовое мониторирование рН выполнялось за 7 дней до начала исследования, старт которого происходил в одно и то же время утром до приема пищи (около 8.00), а окончание – в то же время через сутки. В ходе мониторирования употреблялась

стандартная пища и не принимались никакие медикаменты. После окончания обследования проводилась рандомизация пациентов на основе генерации случайных цифр для получения того или иного препарата.

В **период получения терапии** все больные принимали генерики омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки (за 30 мин до последующего за приемом препарата завтрака и ужина – в 7 ч 30 мин и в 18 ч 30 мин соответственно). На следующий день утром натощак после последнего приема препарата вечером до ужина пациентам проводилась повторное рН-метрическое исследование. Комплаентность терапии оценивалась после 7 дней получения препарата и выражалась в процентном отношении.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет с типичными признаками ГЭРБ (изжога/регургитация) с наличием или отсутствием макроскопических изменений слизистой оболочки пищевода при проведении эндоскопии (рефлюкс-эзофагит А–С градаций или *неэрозивная рефлюксная болезнь* – НЭРБ), наличием патологической экспозиции кислоты в просвете пищевода по критериям 24-часовой внутрипищеводной рН-метрии (внутрипищеводный $pH < 4$ более 5% времени суток). Женщины в детородном возрасте в период исследования должны были использовать контрацепцию.

Критерии исключения: пациенты с пищеводом Баррета, наличием стриктур или язв пищевода, атипичными или экстрапищеводными проявлениями ГЭРБ, лица, получающие нестероидные противовоспалительные препараты или глюкокортикостероиды, пациенты с осложненной/неосложненной язвенной болезнью в стадии

Таблица 1. Демографические показатели пациентов, вошедших в исследование

| Показатель | Омез | ОМЕ-1 | ОМЕ-2 |
|----------------------------|--------------|------------------|------------------|
| Общее количество пациентов | 20 | 19 | 18 |
| Средний возраст (годы) | 26,5±11,5 | 25,7±10,1 | 27,7±12,1 |
| Возрастной диапазон (годы) | 21–44 | 20–46 | 19–48 |
| Мужчины/женщины (%) | 15/5 (75/25) | 14/5 (73,6/26,4) | 13/5 (72,2/27,8) |
| Курящие/не курящие (%) | 14/6 (70/30) | 15/4 (78,9/21,1) | 13/5 (72,2/27,8) |
| ИМТ (кг/м ²) | 21,3±9,4 | 22,4±9,3 | 23,4±10,1 |

ремиссии или обострения, с резецированным желудком, с тяжелыми соматическими заболеваниями, с любыми опухолями, синдромом Золлинера–Эллисона, больные с наличием в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, операций на пищеводе, поражений пищевода вследствие системных заболеваний (системная склеродермия), сахарного диабета. Исключались также пациенты с первичными нарушениями моторики и варикозным расширением вен пищевода и желудка, лица, страдающие алкогольной зависимостью, беременные или лактирующие женщины, пациенты, получавшие и не отменившие за две недели до начала исследования ИПП в терапевтических дозах, H₂-блокаторы или антациды.

Эндоскопическое исследование

До начала приема препаратов всем пациентам проводилось стандартное эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Выраженность эзофагита отмечалась в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией [9].

Комбинированное рН-метрическое исследование желудка и пищевода

Одновременное определение 24-часового профиля рН в пищеводе и желудке проводилось с использованием двухканального монокристаллического сурьмяного

Таблица 2. Клинико-эндоскопические показатели пациентов, вошедших в исследование, абс. число (%)

| Показатель | Омез | ОМЕ-1 | ОМЕ-2 |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Продолжительность заболевания: | | | |
| до 1 года | 3 (15,0) | 2 (10,5) | 3 (16,6) |
| 1–5 лет | 5 (25,0) | 4 (21,0) | 5 (27,8) |
| свыше 5 лет | 12 (60,0) | 15 (68,5) | 10 (55,6) |
| НЭРБ | 12 (60,0) | 11 (57,9) | 10 (55,6) |
| ЭРБ | | | |
| РЭ А | 6 (30,0) | 5 (31,6) | 5 (27,8) |
| РЭ В | 2 (10,0) | 2 (10,5) | 3 (16,6) |
| РЭ С | 0 | 0 | 0 |
| РЭ D | 0 | 0 | 0 |

катетера, имеющего расстояние в 15 см между точками регистрации обоих каналов, соединенного с регистратором данных. Пищеводный электрод вводили трансназально и закрепляли так, чтобы первый канал располагался на 5 см выше места начала *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), локализацию которого определяли посредством манометрического исследования. Второй канал располагался в желудке на расстоянии 10 см от верхнего края НПС в области кардии.

В течение 24 ч пациенты вели дневник, в котором отмечали время приема пищи, время принятия горизонтального положения, сна, время приема препаратов, время принятия вертикального положения, появление изжоги, боли и других симптомов.

Референсный и рабочий электроды калибровали с использованием стандартных растворов до и

после проведения исследования. Данные из регистратора переносили в компьютер и анализировали программами с вычислением стандартных показателей. Референсный электрод фиксировали на коже передней грудной стенки.

Сравнение эффективности препаратов

Сравнение эффективности воздействия препарата проводилось посредством оценки параметров кислотной продукции в желудке и экспозиции кислоты в пищеводе до начала и после окончания его приема [5, 15]. Исследовались показатели кислотной продукции желудка с рН>3 и рН>4 (в процентах от суммарного времени регистрации рН), определялась медиана внутригастрального рН. В пищеводе определялась экспозиция кислоты (процент времени с рН<4, индекс

Таблица 3. Данные 24-часовой рН-метрии желудка и пищевода до начала приема генериков омепразола

| Показатель | Омез | ОМЕ-1 | ОМЕ-2 |
|--|-----------|----------|-----------|
| рН-метрия желудка: | | | |
| среднее значение внутригастрального рН>3/24 ч, % | 58,6 | 61,3 | 55,4 |
| среднее значение внутригастрального рН>4/24 ч, % | 40,5 | 39,6 | 46,7 |
| среднее значение медианы с внутригастральным рН за период 24 ч | 3,52 | 3,47 | 3,57 |
| рН-метрия пищевода: | | | |
| среднее время с внутрипищеводным рН<4/24 ч (M±m) | 26,7±10,4 | 23,5±9,9 | 27,3±10,9 |
| среднее значение индекса DeMeester/24 ч (M±m) | 15,7±7,2 | 17,8±5,8 | 13,2±7,1 |
| среднее значение индекса область под рН<4/24 ч (M±m) | 5,8±1,2 | 6,1±2,1 | 7,3±3,1 |

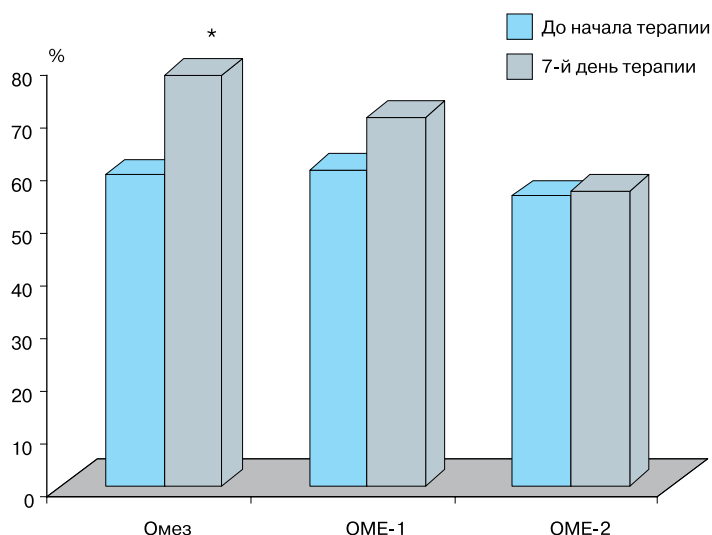


Рис. 1. Динамика среднего значения внутригастрального рН>3 после 7-дневного приема различных генериков омепразола.

*p<0,05 в сравнении с показателями до начала терапии

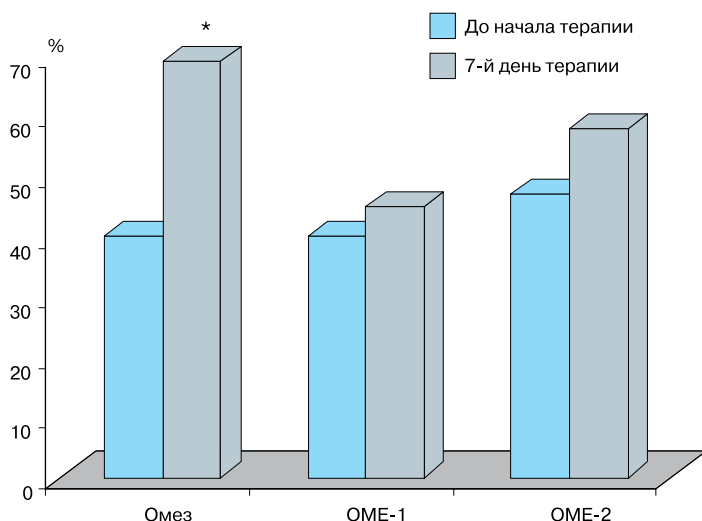


Рис. 2. Динамика среднего значения внутригастрального рН>4 после 7-дневного приема различных генериков омепразола.

*p<0,05 в сравнении с показателями до начала терапии

DeMeester, индекс показателя области под рН<4/24 ч).

Методы статистического анализа

Для статистического анализа использовалась программа SPSS 17.0 для Windows. Различие между сравниваемыми параметрами считалось достоверно значимым при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование вошли 57 пациентов с различными формами ГЭРБ, рандомизированных в 3 группы для получения в течение 7 дней одного из трех генериков омепразола: омез (1-я группа), ОМЕ-1 (2-я группа), ОМЕ-2 (3-я группа). Демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

При сравнении демографических данных с использованием дисперсии [статистический анализ ANOVA] не выявлено достоверно значимых различий между общим количеством субъектов в группах, средним возрастом, соотношением мужчин и женщин, курящих и некурящих, индексом массы тела (ИМТ). Полученные результаты свидетельствовали об однородности сравниваемых групп по демографическим показателям.

Проведено сравнение пациентов по клинко-эндоскопическим параметрам (табл. 2). При исполь-

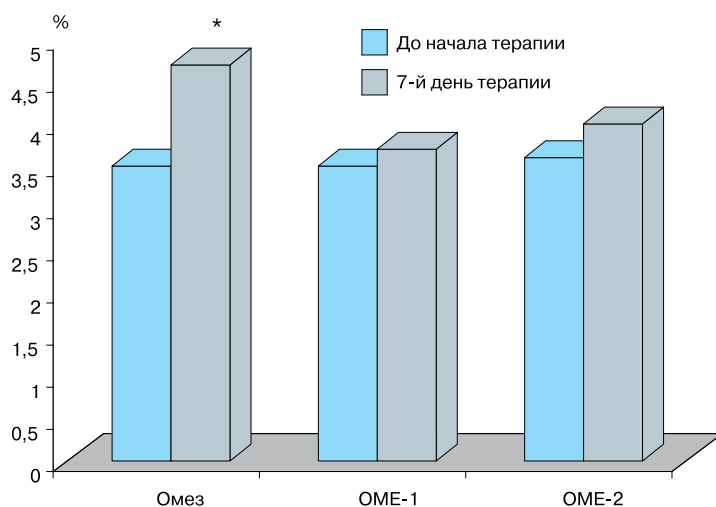


Рис. 3. Динамика среднего значения медианы внутригастрального рН после 7-дневного приема различных генериков омепразола.
* $p < 0,05$ в сравнении с показателями до начала терапии

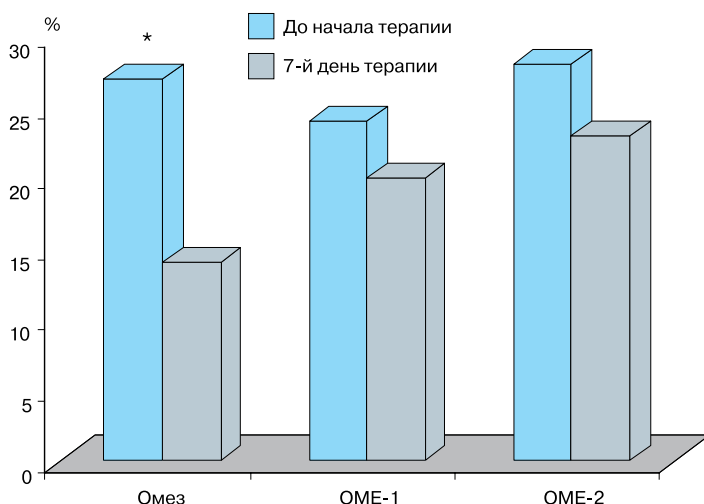


Рис. 4. Динамика среднего значения внутрипищеводного рН < 4 после 7-дневного приема различных генериков омепразола.
* $p < 0,05$ в сравнении с показателями до начала терапии

зовании того же сравнительного метода не выявлено достоверных различий между пропорциями больных с разной продолжительностью заболевания, соотношением пациентов с НЭРБ и ГЭРБ, с различными стадиями РЭ, что также указывало на однородность сравниваемых групп.

При сравнении тем же методом данных 24-часовой рН-метрии в исследованных группах не выявлено достоверно значимых различий между показателями рН-метрии желудка (средние значения индексов с рН > 3 и рН > 4, среднее значение медианы с внутригастральным рН в течение 24 ч) и пищевода

(среднее время с рН < 4 в течение 24 ч, индекс DeMeester, индекс показателя области под рН < 4 в течение 24 ч) – табл. 3.

Таким образом, до начала исследования все 3 группы были однородными по демографическим показателям, клинико-эндоскопическим данным, кислотообразующей функции желудка и параметрам кислотной экспозиции в пищеводе. Это позволило корректно сравнить результаты воздействия изучавшихся кислотосупрессивных препаратов на показатели кислотообразования в желудке и показатели экспозиции кислоты в пищеводе.

Приверженность к терапии (комплаенс) во всех 3 группах оказалась высокой (100%).

После 7 дней назначения генериков омепразола проведено повторное исследование (24-часовая рН-метрия желудка и пищевода). Результаты исследования влияния препаратов на функцию желудка представлены на рис. 1–3. Согласно полученным данным, назначение омеза привело к снижению кислотообразующей функции желудка при 7-дневном применении в дозе 20 мг дважды в день за 30 мин до приема пищи. Достоверного влияния других препаратов (ОМЕ-1 и ОМЕ-2) не установлено.

На рис. 4–6 представлено изменение показателей кислотной экспозиции пищевода после 7-дневного приема генериков омепразола. По динамике среднего значения внутрипищеводного рН < 4, среднего значения индекса области под рН < 4/24 ч видно, что после 7-дневного приема омеза (40 мг дважды в день за 30 мин до приема пищи) показатели кислотной экспозиции в пищеводе снижались. Достоверного влияния других генериков омепразола (ОМЕ-1 и ОМЕ-2) на экспозицию кислоты в пищеводе не установлено.

Известно, что наиболее низкий уровень внутригастрального рН у больных ГЭРБ регистрируется в области так называемого «кислотного кармана» – в 10 см от верхнего края НПС, что соответствует области кардии желудка [4, 8]. ГЭР из области увеличенного «кислотного кармана» является основным фактором повреждения пищевода, увеличивая тяжесть рефлюкс-эзофагита [1]. Поэтому снижение кислотности (повышение рН > 3 и > 4) в зоне «кислотного кармана» свидетельствует об эффективности омеза и отсутствии такового эффекта у сравниваемых с ним генериков омепразола.

Во многих государствах в целях снижения затрат на терапию органы здравоохранения способствуют продвижению на рынок лекарств

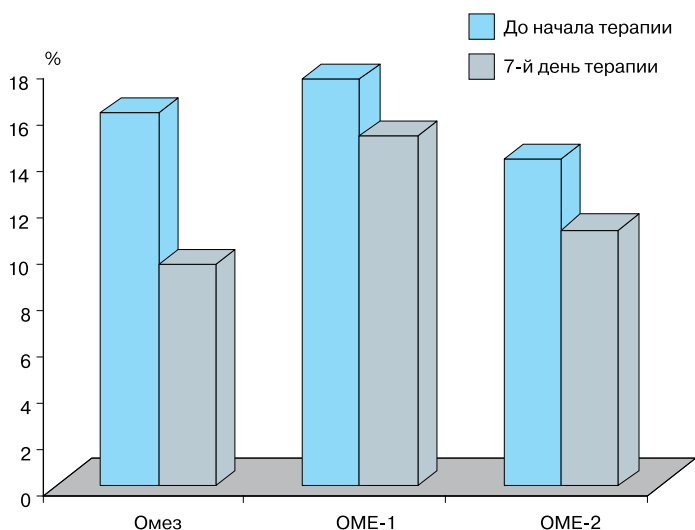


Рис. 5. Динамика среднего значения индекса DeMeester после 7-дневного приема различных генериков омепразола.

* $p < 0,05$ в сравнении с показателями до начала терапии

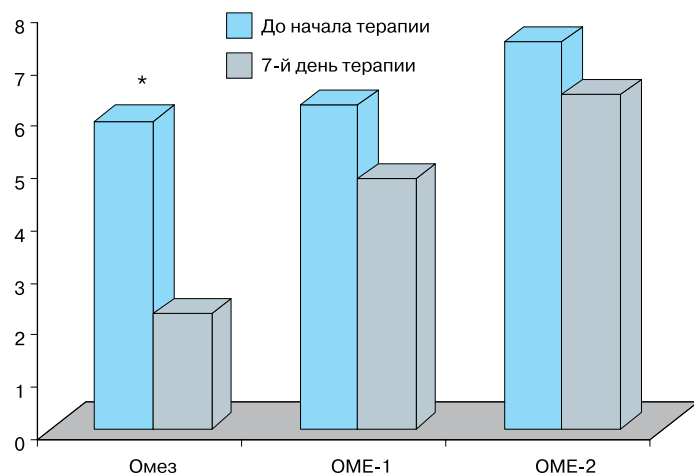


Рис. 6. Динамика среднего значения индекса область под $pH < 4/24$ ч после 7-дневного приема различных генериков омепразола.

* $p < 0,05$ в сравнении с показателями до начала терапии

генериков – препаратов, содержащих такие же, как в оригинальных препаратах активные ингредиенты. Их использование варьирует в различных странах от 11% (Япония) до 52–54% (Германия, Великобритания, США) [12]. Такое активное продвижение требует соответствующего контроля стабильности, качества и эффективности генериков. Так, начиная с 2004 г. на фармацевтическом рынке Японии значительно увеличилось количество генериков омепразола,

что повлекло за собой инициацию исследований биоэквивалентности между оригинальным омепразолом и его генериками [10].

T. Shimatani и соавт. [13] провели сравнительное исследование оригинального омепразола и трех «брендов» его генериков. Средние уровни внутригастрального pH и процентное отношение времени с $pH < 4$ за 24 ч при назначении всех форм омепразола были выше, чем при плацебо. Однако в ночной период два из трех генериков

не оказывали достоверного влияния на уровень кислотной продукции. Эти данные указывают на то, что при выборе в целях терапии конкретного ИПП следует оценивать его эффективность, снижение которой может быть связано со снижением биодоступности, разрушением препарата и другими факторами.

Известно, что омепразол быстро разрушается в кислой среде и его сохранность обеспечивается специальной кислотозащитной оболочкой. Разрушение энтеросолюбильной оболочки в тонкой кишке способствует всасыванию препарата. При сравнении различных генериков омепразола установлено отсутствие биоэквивалентности, что является основной причиной различий их кислото-супрессивной способности [2, 7]. В то же время некоторые генерики омепразола практически не отличаются от оригинального препарата и обеспечивают сходный уровень воздействия на париетальные клетки [11].

Заключение

Таким образом, назначение омеза по 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до приема пищи в течение 7 дней обусловило достоверно значимое снижение кислотообразующей функции желудка, что, в свою очередь, привело к уменьшению показателей кислотной экспозиции в пищеводе у больных ГЭРБ. Использование других генериков омепразола не привело к достоверно значимому изменению кислотообразования в желудке и соответственно к снижению кислотной экспозиции в пищеводе. При выборе препарата для проведения кислотной супрессии следует учитывать качество препарата, обеспечивающее должный уровень эффективности.

Список литературы

1. Clarke A.T., Wirz A.A., Manning J.J. et al. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – P. 292–297.
2. Elkoshi Z., Behr D., Mirimsky A. et al. Multiple-dose studies can more sensitive assessment for bioequivalence than single-dose studies // *Clin. Drug Invest.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1–9.
3. Fass R., Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2008. – Vol. 10. – P. 252–257.
4. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121. – P. 775–783.
5. Galmiche P., Zerbib F., Ducrotte P. Decreasing oesophageal acid exposure in patients with GERD: a comparison of rabeprazole and omeprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1343–1350.
6. Hershcovici T., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 26. – P. 367–378.
7. Kadowaki Y., Nakayama D., Sakuma S., Yamashita S. Pharmacological assessment of originally approved medicine and generic-dissolution test of omeprazole 20 mg tablets // *J. Med. Pharm. Sci.* – 2005. – Vol. 54. – P. 189–193.
8. Katzka D.A., Gideon R.M., Castell D.O. Normal patterns of acid exposure at the gastric cardia: a functional midpoint between the esophagus and stomach // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 1236–1242.
9. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification // *Gut*. – 1999. – Vol. 45. – P. 172–180.
10. Mikami H., Ikemoto M., Yashiyama I., Tatsuki H. Bioequivalence evaluation of omeprazole 10 mg and 20 mg tablet in healthy volunteer // *J. Med. Pharm. Sci.* – 2004. – Vol. 51. – P. 891–901.
11. Niv Y. Comparison of proton pump inhibitor-based triple therapy with Losec and the generic drug, Omepredex, for efficacy of *Helicobacter pylori* eradication // *Dig. Dis. Sci.* – 2005. – Vol. 50. – P. 623–625.
12. Peny J.M. How bright is the future for generics? // *Scrip. Mag.* – 2003. – Vol. 13. – P. 7.
13. Shimatani T., Inoue M., Kuroiwa T. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: Comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole // *Dig. Liver Dis.* – 2006. – Vol. 38. – P. 554–559.
14. Tutuian R., Vela M.F., Hill E.G. et al. Characteristics of symptomatic reflux episodes on acid suppressive therapy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 1090–1096.
15. Vandenplas Y., Francks-Goosens A., Pipeleers-Marshall M. et al. Area under pH 4: Advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1989. – Vol. 9. – P. 34–39.
16. Zerbib F., Duriez A., Roman S. et al. Determinants of gastroesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – P. 156–160.