

# Дозозависимая антисекреторная активность эзомепразола: результаты длительного мониторинга внутрижелудочного pH

С.А. Курилович<sup>1,2</sup>, Е.А. Чекалина<sup>1</sup>, А.В. Белковец<sup>1</sup>, Л.В. Щербакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательской институт терапии и профилактической медицины», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

## Dose-dependent esomeprazole antisecretory effect: results of long-term intragastric pH monitoring

S.A. Kurilovich<sup>1,2</sup>, Ye.A. Chekalina<sup>1</sup>, A.V. Belkovets<sup>1</sup>, L.V. Scherbakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Institution of Internal and Preventive Medicine» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

**Цель исследования.** Изучить антисекреторную активность первой дозы (20 или 40 мг) эзомепразола («Эманера<sup>®</sup>», «KRKA» Словения) в условиях длительного мониторинга внутрижелудочного pH.

**Материал и методы.** Длительное мониторирование внутрижелудочного pH выполнено 20 пациентам с кислотозависимыми заболеваниями с использованием аппарата «Гастроскан-24» («Исток-Система», г. Фрязино). В 1-е сутки пациенты не получали антисекреторные препараты, утром следующего дня они принимали эзомепразол по 20 или 40 мг за 30 мин до завтрака. Оценивали медиану pH, время с различными значениями pH, процент этого времени от суток и площади под кривой распределения pH от 1,0 до 10,0 в течение суток до и после применения эзомепразола. Соответствующие показатели сравнивали,

**Aim of investigation.** To study antisecretory activity of the first dose of esomeprazole (20 or 40 mg) (Emanera<sup>®</sup>, «KRKA», Slovenia) by long-term intragastric pH monitoring.

**Material and methods.** Long-term intragastric pH monitoring was carried out in 20 patients with acid-related diseases by «Gastroskan-24» device («Istok-Sistema», Fryazino, Russia). In the first 24 hours patients received no antisecretory agents, in the morning of the next day — they received esomeprazole 20 or 40 mg orally 30 min. prior to the breakfast. Median pH, both time with various pH values and area under pH distribution curve, percent of this time with values from 1,0 to 10,0 per day before and after esomeprazole administration were estimated. The respective scores were compared, using Wilcoxon criterion. Differences were considered to be significant at  $p < 0,05$ .

**Курилович Светлана Арсентьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»; заведующая курсом гастроэнтерологии кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ШПВ НГМУ. Контактная информация: kurilovich@yandex.ru; Новосибирск, 630089, ул. Бориса Богаткова, 175/1

**Kurilovich Svetlana A** — MD, PhD, professor, head of the gastroenterology laboratory, Institution of Internal and Preventive Medicine; head of gastroenterology course, chair of internal diseases, hematology and transfusiology, Novosibirsk state medical university. Contact information: kurilovich@yandex.ru; Novosibirsk, 630089, Boris Bogatkov str., 175/1

**Чекалина Екатерина Александровна** — младший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

**Белковец Анна Владимировна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

**Щербакова Лилия Валерьевна** — ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

используя критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При приеме эзомепразола в дозе 20 мг по всем изучаемым параметрам отмечена его более высокая антисекреторная активность по сравнению с зафиксированной ранее при изучении нескольких генериков омепразола. Прием эзомепразола в дозе 40 мг приводил к более выраженному и стойкому подавлению секреции, т.е. получен дозозависимый антисекреторный ответ. Разброс индивидуальных значений был минимальным.

**Выводы.** Генерик эзомепразола Эманера® в дозе 40 мг отвечает требованиям к уровню блокады секреции и предсказуемости, предъявляемым при эрадикационной терапии, лечении тяжелой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), ГЭРБ с внепищеводными проявлениями, пищеводе Баррета и желудочно-кишечных кровотечениях (после парентерального этапа лечения) и может быть препаратом выбора при этих состояниях. По антисекреторной активности препарат Эманера® в дозе 20 мг имеет преимущества перед генериками омепразола, что позволяет рекомендовать использовать его при лечении функциональной диспепсии, неэрозивной рефлюксной болезни, нетяжелой ГЭРБ, для проведения поддерживающей терапии ГЭРБ, а также с целью лечения и профилактики гастропатий, обусловленных нестероидными противовоспалительными препаратами.

**Ключевые слова:** кислотозависимые заболевания, длительный мониторинг интрагастрального pH, эзомепразол, Эманера®.

## Введение

В лечении кислотозависимых заболеваний блокаторы секреции остаются основной группой препаратов. Подавление секреции помогает купировать боли в эпигастральной области, изжогу, кислую отрыжку, т.е. основные клинические проявления гастрита, гастродуоденита, язвенной болезни, *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), или уменьшить их выраженность. Блокада секреции позволяет осуществлять лечение и профилактику гастроинтестинальных осложнений, связанных с приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), аспирина, антиагрегантов и антикоагулянтов, а в составе схем эрадикационной терапии — создать условия для более высокой антихеликобактерной активности антибиотиков.

При этом необходимо учитывать, что требования к уровню подавления секреции при разных состояниях различны [1]. Так, если для лечения функциональной диспепсии достаточно сохранять внутрижелудочный  $\text{pH} > 3,0$ , для получения эффекта от эрадикационной терапии, остановки желудочно-кишечного кровотечения и предотвращения его рецидива необходимо поддерживать

**Results.** At intake of esomeprazole in a dose of 20 mg higher antisecretory effect in comparison to several earlier investigated omeprazole generics by all studied parameters was found. Intake of 40 mg of esomeprazole was followed by more significant and long-lasting acid suppression, i. e. the dose-dependent antisecretory response was received. The dispersion of individual values was minimal.

**Conclusions.** Esomeprazole generic drug Emanera® in a dose of 40 mg complies requirements to the degree of secretion suppression and predictability required for eradication treatment, treatment of severe *gastroesophageal reflux disease* (GERD), GERD with extraesophageal manifestations, Barrett's esophagus and gastro-intestinal bleeding (after iv treatment stage) and can be considered as a drug of choice in these states. According to its antisecretory activity Emanera 20 mg has advantages over omeprazole generics that allows to recommend it for application at functional dyspepsia, non-erosive reflux disease, mild GERD, for GERD maintenance therapy, and also for the treatment and prophylaxis of NSAID-associated gastropathies.

**Key words:** acid-related disease, long monitoring of intragastral pH, esomeprazole, Emanera®.

$\text{pH} > 6,0$  в течение 18–24 ч в сутки на протяжении 10–14 дней. Такого уровня и длительности подавления секреции удастся добиться только при использовании *ингибиторов протонной помпы* (ИПП). Собственные данные и результаты многочисленных зарубежных и отечественных исследований подтверждают высокую антисекреторную активность оригинальных ИПП всех классов, их преимущества перед блокаторами гистаминовых рецепторов и пригодность для использования в разных ситуациях. Убедительны в этом плане и результаты мета-анализа 26 исследований, в которые были включены более 4000 пациентов с ГЭРБ [2].

Установлено, что пантопризол, рабепразол и эзомепразол имеют преимущества перед первым ИПП — омепразолом, как в связи с особенностями печеночного метаболизма (например, наличие внецитохромного пути окисления), так благодаря инновациям в технологии (например, изомерия). Первый изомерический ИПП (энантиомер) — эзомепразол. В отличие от омепразола, который является рацематом (в нем представлены правый и левый изомеры), эзомепразол — левый изомер омепразола, обладает улучшенными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами.

ми: лучшей биодоступностью, замедленным клиренсом, способностью создавать более высокие концентрации в крови и секреторных канальцах, быстрее вызывать и дольше поддерживать блокаду протонной помпы, т.е. обеспечивать более глубокую и продолжительное подавление секреции. При этом меньшее участие в метаболизме эзомепразола полиморфного цитохрома 2C19 обеспечивает легче прогнозируемый, быстрее достигаемый и более стойкий клинический эффект как у быстрых, так и у медленных метаболизаторов. A.D. Rodrigues и T.H. Rushmore [3] установили, что соотношение AUC быстрые / AUC медленные метаболизаторы для эзомепразола составляет 2,5, в то время как для омепразола — 7,4, т.е. влияние полиморфизма CYP 2C19 в 3 раза меньше [3]. Мета-анализ эффективности использования моноизомера и ИПП-рацематов в схемах антихеликобактерной терапии (12 исследований, более 2500 пациентов) показал лучшие результаты эрадикационной терапии на основе эзомепразола по сравнению с другими ИПП: OR 1,31 (95% CI 1,05–1,63 [4].

Особенностью российского фармацевтического рынка является присутствие на нем большого количества генериков ИПП. Так, в России зарегистрировано более 40 препаратов омепразола, по 5–6 торговых наименований пантопразола и рабепразола. Собственный опыт авторов, в течение длительного времени проводивших исследования генериков омепразола, свидетельствует о неравнозначности препаратов по качеству и антисекреторной активности [5]. В таких условиях оставлять выбор препарата по Международному непатентованному наименованию за пациентом или аптекой, по нашему мнению, нерационально. Выбор врача должен основываться на объективных сведениях прежде всего о реальной антисекреторной активности ИПП, которые можно получить при длительном мониторинге внутрижелудочного pH и в клинических трайлах, но их организация не регламентирована. По нашему мнению, при изучении антисекреторной активности блокаторов секреции преимущество имеет 48-часовое мониторирование. Это объясняется тем, что, кроме длительности латентного периода (время от приема препарата до повышения pH), обычно оценивают продолжительность действия препарата (время поддержания pH более 4,0, 5,0, 6,0 и т.д.) и процент времени, в течение которого регистрируют соответствующие значения pH. Двухсуточное исследование позволяет провести более точную оценку, так как контролем служат показатели, полученные в 1-е сутки и в базальных условиях.

*Цель исследования* — изучить антисекреторную активность первой дозы эзомепразола («Эманера»®, «KRKA», Словения), 20 или 40 мг, в условиях длительного мониторирования внутрижелудочного pH.

## Материал и методы исследования

Длительное мониторирование внутрижелудочного pH выполнено 20 пациентам с язвенной болезнью, неэрозивной рефлюксной болезнью, хроническим неатрофическим гастритом. В 1-е сутки исследования пациенты не получали блокаторы секреции и другие медикаменты, им разрешали только прием альгината по требованию (для купирования изжоги или боли в эпигастриальной области). На 2-е сутки за 30 мин до завтрака пациенты первой группы получала 20 мг Эманеры®, второй — 40 мг.

Исследование выполняли с использованием аппарата АГМ-24 МП («Гастроскан-24») («Исток-Система», г. Фрязино), с помощью которого в течение длительного времени (до 48 ч) проводили измерение кислотности одновременно в трёх точках желудочно-кишечного тракта. Аппарат позволяет текущие результаты измерения pH выводить на дисплей регистрирующего блока непосредственно во время проведения исследования. Накопленную информацию обрабатывают на компьютере и сохраняют (как и результаты исследования) в базе данных [6]. Перед каждым исследованием прибор калибровали по стандартным буферным растворам с номиналами при 25°C «1,65», «4,01», «6,86» и «9,18».

Положение электродов в кардиальном и антральном отделах желудка контролировали рентгенологически. Оценивали медиану pH, время с различными значениями pH, процент этого времени от суток, площади под кривой распределения pH от 1,0 до 10,0 в течение суток до и после приема 20 или 40 мг Эманеры® и латентный период после приема препарата. Рассчитывали разность между значениями, полученными в 1-е и 2-е сутки исследования (дельта), и процент изменения показателей в зависимости от дозы препарата. Статистическая обработка результатов выполнена в программе SPSS, версия 15. Учитывая малочисленность групп и неправильность распределения показателей, использовали непараметрические методы, в том числе для зависимых выборок — критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Исходные значения pH в группах не различались: в 1-е сутки медиана pH в теле желудка до приема 20 мг эзомепразола была 3,1 (2,02–5,87), до приема 40 мг препарата — 2,9 (2,11–4,41;  $p < 0,646$ ), в антральном отделе эти значения составляли 3,58 (1,62–6,94) и 5,42 (4,14–6,37) соответственно ( $p < 0,074$ ).

Латентный период после приема 20 мг эзомепразола оказался более длительным, чем после приема

Таблица 1

Среднее время с различными значениями рН (ч/мин) до и после приема первой дозы Эманеры® (20 мг, электрод тела желудка)

Период исследования	Время с рН				
	>3,0	>4,0	>5,0	>6	>7
1-е сутки (без лечения)	5,7±0,68 343±40,8	4,6±1,06 274±63,4	2,7 ±0,73 162±44,4	1,2±0,37 73±22,3	0,4±0,15 26±8,8
2-е сутки (20 мг)	10,5±1,14 629±67,3	9,1±1,21 548±72,7	7,9±0,79 474±47,8	5,6±0,81 334±48,7	3,7±0,94 221±56,5
p	0,005	0,007	0,005	0,005	0,008
Δ времени (ч/мин) между 1-ми и 2-ми сутками	4,8±1,15 286±67,8	4,5±1,19 273±71,9	5,2±0,79 312±47,5	4,6±0,57 262±34,0	3,2±0,93 195±56,0

Таблица 2

Средний процент времени с различными значениями рН от суток до и после приема первой дозы Эманеры® (20 мг, корпусный электрод)

Период исследования	Процент времени с рН			
	>4,0	>5,0	>6,0	>7,0
1-е сутки (без лечения)	42,1±8,94	25,9±8,01	11,2±4,09	3,8±1,47
2-е сутки (20 мг)	66,3±5,59	56,2±4,53	41,8±6,01	26,5±7,06
p	0,008	0,007	0,008	0,008
Δ процента времени от суток	24,3±4,29	30,3±5,12	30,5±4,09	22,7±6,96

40 мг: 2,41±0,37 ч (144,5±22,46 мин) и 1,27±0,13 ч (87±7,8 мин) соответственно (p<0,005). Значения среднесуточной медианы рН в теле желудка были более высокими после приема эзомепразола в дозе 40 мг: 6,25 (5,80–7,00) и 5,02 (2,58–7,12) соответственно (p<0,017), в антральном отделе различия были менее значимы: 6,73 (6,29–7,10) и 6,4

(2,66–8,38). Прирост медианы рН в теле желудка был достоверен для обеих доз (p<0,005): 38% при приеме 20 мг Эманеры® и 46,4% – у получавших 40 мг.

Результаты двухсуточной рН-метрии в 1-е (до приема препарата) и 2-е (на фоне приема 20 мг эзомепразола) сутки представлены в табл. 1 и 2. Из них следует, что при всех значениях рН (от 3,0 до 7,0) на фоне приема 20 мг произошел достоверный и значимый прирост как времени поддержания рН (ч/мин), так и процента времени с соответствующими значениями рН.

График распределения суточных значений рН от 1,0 до 10,0 представлен на рис. 1. После приема 20 мг Эманеры® площадь под кривой составила 2496 ед/мин, а значения рН отчетливо сместились в сторону более 4,0.

Такая эффективность (время с рН>4,0) эзомепразола в дозе 20 мг и длительность антисекреторного ответа (% времени с рН>4,0) отвечает требованиям к уровню подавления секреции при функциональной диспепсии, ГЭРБ – неэрозивной, эрозивной с эзофагитом 1–2-й стадии, при проведении поддерживающей терапии, а также при профилактике и лечении гастропатий, обусловленных НПВП.

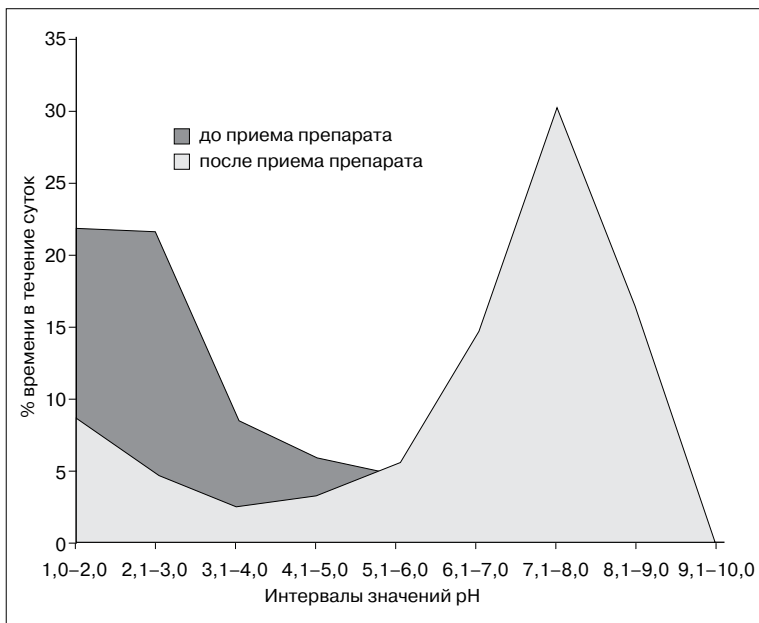


Рис. 1. Площадь под кривой суточного распределения значений рН от 1,0 до 10,0 до и после приема 20 мг Эманеры®.

Таблица 3

Сравнительная оценка антисекреторной активности первой дозы (20 мг) Эманеры® и нескольких генериков омепразола (время поддержания рН >4,0 и >5,0, в часах)

Препарат	Время поддержания рН	
	> 4,0	> 5,0
Эманера®	9,1 ± 1,21	7,9 ± 0,79
Омепразол-1	2,6±2,44*	2,0±1,83*
Омепразол-2	4,6±3,16	3,9±2,72
Омепразол-3	2,5±2,62*	2,0±2,08*
Омепразол-4	4,7±3,17	3,9±2,61
Омепразол-5	6,4±2,90	5,3±2,60

Примечание. 1–5 – генерики омепразола разных производителей.

\* Достоверность различий с показателями, полученными при использовании Эманеры® (p<0,05).

При сравнении времени поддержания рН >4,0 и >5,0 выявлена значительно более высокая (по средним показателям) антисекреторная активность Эманеры® в дозе 20 мг по сравнению с активностью пяти изученных нами ранее [7] с помощью 24-часовой рН-метрии генериков омепразола разных производителей, но в той же дозе 20 мг (табл. 3).

Обращает на себя внимание плотность результатов, полученных при применении эзомепразола (небольшая ошибка средней), в отличие от всех представленных генериков омепразола, при использовании которых разброс индивидуальных значений был очень высок (в некоторых случаях ошибка средней равнялась средней величине). Это, с одной стороны, не позволило достичь статистической достоверности различий при небольшом числе наблюдений, а с другой – свидетельствовало о плохом индивидуальном прогнозировании антисекреторного ответа генериков омепразола, что немаловажно при лечении кислотозависимых заболеваний в плане как комплаентности, так и клинической эффективности. Кроме того, в группе изученных генериков омепразола нередко отмечалась «резистентность» к первой дозе (полное отсутствие антисекреторного ответа на первую дозу), которая, скорее всего, была связана с плохим качеством препарата, а не с особенностями фармакокинетики омепразола. Случаев «резистентности» при изучении эзомепразола не выявлено.

Необходимо отметить, что результаты проведенной нами сравнительной оценки антисекреторной активности эзомепразола и генериков омепразола сопоставимы с данными, полученными ранее при сравнении оригинального эзомепразола и омепразола. Так, в рандомизированном перекрестном исследовании у 12 здоровых добровольцев площадь под кривой зависимости «концентрация – время» (AUC) на 5-й день приема эзомепразола в дозе 20 мг оказалась на 70% больше, чем зафиксированная в тех же условиях после приема 20 мг

омепразола, что объяснялось более медленным клиренсом S-изомера омепразола [8].

Зависимость антисекреторной активности оригинального эзомепразола от его дозы установлена давно. Так, при изучении средних значений ингибирования желудочной секреции, стимулированной пентагастрином, у здоровых добровольцев при приеме эзомепразола в разных дозах (5–10–20 мг) и омепразола в дозе 20 мг отмечено, что в 1-й день приема эзомепразола в дозе 10 мг ингибирование секреции увеличилось на 29%, 20 мг – на 46%, к 5-му дню – до 62 и 90% соответственно [9].

В двойном слепом перекрестном исследовании с участием пациентов с симптомами ГЭРБ, показано, что на 5-й день приема эзомепразола в дозе 40 мг среднесуточное значение рН было 4,9, 20 мг – 4,1 (p<0,01), а при приеме 20 мг омепразола – 3,6 (p<0,001 vs 40 мг эзомепразола) [10]. Учитывая это, мы сочли интересным и необходимым провести аналогичное сравнение в отношении генерического препарата эзомепразола, тем более что эрадикация оказывается эффективной (даже независимо от резистентности *H. pylori* к антибиотикам), если время с внутрижелудочным рН<4,0 менее 10% в течение суток, а среднесуточный рН более 6,0 [11].

Сравнение антисекреторной активности Эманеры® в разных дозах (20 и 40 мг) подтвердило дозозависимый эффект как в абсолютных значениях времени поддержания разных значений рН, так и в процентах этого времени от суток. Увеличение дозы эзомепразола в 2 раза привело к существенному достоверному повышению антисекреторной активности, практически удвоению времени поддержания рН выше 4,0, 5,0 и 6,0 (табл. 4, рис. 2).

Результаты сравнения процента времени поддержания рН >4,0 также свидетельствуют о преимуществах приема препарата в дозе 40 мг. Прирост времени при тех же значениях рН составил 25–35%, однако статистическая достоверность

Таблица 4

Сравнительная оценка антисекреторной активности эзомепразола в разных дозах (время поддержания соответствующих значений рН, в часах)

Значение рН	Время поддержания рН (2-е сутки)			
	20 мг	40 мг	Прирост времени, ч	р
>4,0	9,1±1,21	18,5 ±1,58	9,4	<0,007
>5,0	7,9±0,79	16,7±1,81	8,8	<0,009
>6,0	5,6 ±0,81	13,1±1,89	7,5	<0,017
>7,0	3,7±0,94	7,8±2,00	4,1	<0,203

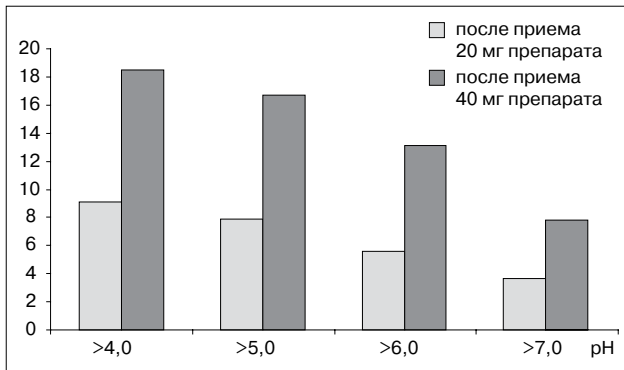


Рис. 2. Время (в часах) поддержания разных значений рН после приема эзомепразола в разных дозах (20 и 40 мг). Различия между показателями, зарегистрированными после приема эзомепразола в дозах 20 и 40 мг достоверны при значениях рН>4,0, рН >5,0 и рН >6,0 ( $p<0,007$ ;  $p<0,009$  и  $p<0,017$  соответственно).

различий оказалась невысокой — достигала уровня тенденции, по-видимому, в связи с небольшим числом наблюдений (табл. 5, рис. 3).

Различия между показателями, зарегистрированными после приема препарата в дозах 20 и 40 мг, при значениях рН>4,0, рН>5,0 и рН>6,0 ( $p<0,074$ ;  $p<0,074$  и  $p<0,093$  соответственно) достигают уровня тенденции.

Более высокую антисекреторную активность эзомепразола в дозе 40 мг по сравнению с активностью одного из генериков омепразола в той же дозе демонстрирует рис. 4: среднее время поддержания рН >4,0 оказалось почти в 2 раза больше (18,5 и 9,7 ч соответственно).

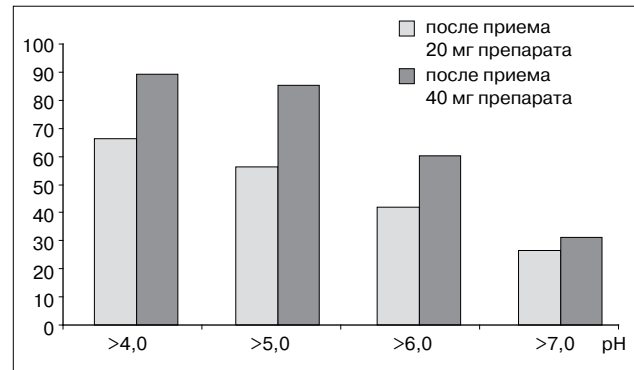


Рис. 3. Процент времени с разными значениями рН от суток после приема эзомепразола в дозах 20 и 40 мг.

Сравнение средних площадей под кривыми суточного распределения значений рН от 1,0 до 10,0 также наглядно демонстрирует дозозависимость антисекреторной активности Эманеры® (см. рис. 1; рис. 5). Площадь под кривой после приема Эманеры® в дозе 40 мг в 2,7 раза больше, чем после приема в дозе 20 мг.

При использовании эзомепразола в дозе 40 мг, так же как и в дозе 20 мг, индивидуальный разброс значений был небольшим, что позволило продемонстрировать достоверность различий при небольшом числе наблюдений. Высокая надежность антисекреторной активности Эманеры® обеспечивается качеством препарата, защищенностью действующего вещества в пеллетах и высокой биодоступностью. Кроме того, при изучении биоэквивалентности площади под кривыми концентраций в плазме Эманеры® и оригинального препарата

Таблица 5

Процент времени с разными значениями рН от суток после приема эзомепразола в дозах 20 и 40 мг

Значение рН	Процент времени (2-е сутки)		Прирост процента времени	р
	20 мг	40 мг		
>4,0	66,3	89,2	25,6	0,074
>5,0	56,2	85,2	34,1	0,074
>6,0	41,8	60,1	30,5	0,093
>7,0	26,5	31,3	15,4	0,721

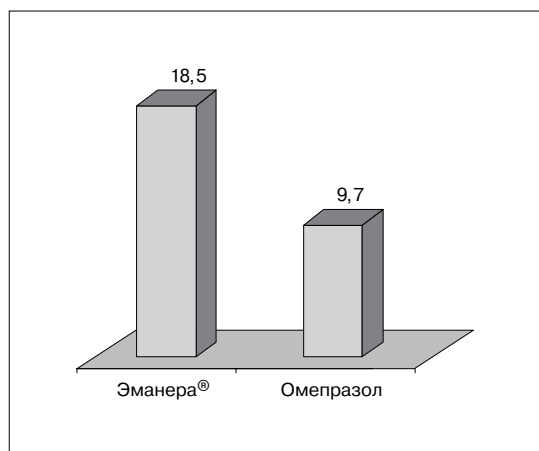


Рис. 4. Время поддержания pH > 4,0 после приема 40 мг эзомепразола и 40 мг омепразола.

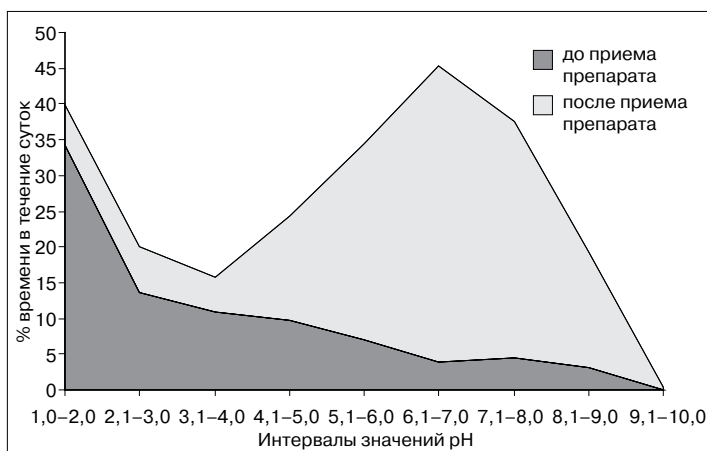


Рис. 5. Площади под кривыми суточного распределения значений pH от 1,0 до 10,0 до и после приема эзомепразола в дозе 40 мг.

различий не выявлено [12]. Рецепт эзомепразола компании «КРКА», выпускаемого в капсулах, биоэквивалентна рецептуре референтных таблеток оригинального эзомепразола.

Таким образом, по всем изученным параметрам Эманера® в дозе 40 мг отвечает требованиям к антисекреторной активности, предъявляемым к ИПП при использовании их в эрадикационной терапии, лечении ГЭРБ с тяжелым эзофагитом и внепищеводными проявлениями.

Результаты проведенного нами исследования по изучению дозозависимых эффектов генерика эзомепразола Эманеры® и выводы, обосновывающие целесообразность его клинического использования, сопоставимы с данными, полученными ранее при изучении оригинального эзомепразола. Так, установлено, что эзомепразол в дозе 40 мг лучше контролирует интрагастральную кислотность в сравнении омепразолом (20 мг), лансопразолом (30 мг), пантопразолом (40 мг) и рабепразолом (20 мг) [14]. К тому же, как и в проведенных нами исследованиях, индивидуальная вариабельность антисекреторной активности эзомепразола оказалась в 2 раза меньше, чем у омепразола [8]. В более поздних исследованиях эти преимущества препарата были подтверждены [15, 16].

## Выводы

Длительное (48-часовое) мониторирование внутрижелудочного pH у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями показало, что антисекретор-

ная активность генерика эзомепразола Эманеры® уже в первой дозе 20 мг обеспечивает уровень блокады секреции, приемлемый для лечения этих заболеваний.

Антисекреторный эффект препарата зависит от дозы: в дозе 40 мг он обеспечивает более длительную и надежную блокаду секреции, необходимую в том числе при эрадикационной терапии, лечении тяжелого эзофагита, ГЭРБ с внепищеводными проявлениями, пищеводе Баррета и желудочно-кишечных кровотечениях после парентерального этапа лечения.

Антисекреторный эффект эзомепразола в дозе как 20 мг, так и 40 мг имеет очень небольшой межиндивидуальный разброс, т.е. легко прогнозируется, что определяется не только особенностями фармакокинетики препарата, но и его качеством, в том числе защищенностью действующего вещества.

Уровень блокады желудочной секреции первой дозой Эманеры® (20 и 40 мг) достоверно выше, чем при использовании генериков омепразола в тех же дозах.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины 25.01.2015 (протокол № 1). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

## Список литературы

1. *Маев И.В.* Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Лечащий врач* 2003; 5:4-8.
1. *Maev I.V.* Modern approaches to treatment of ulcer disease. *Lechaschy vrach*, 2003; 5:4-8.
2. *Moyyaedi P., Talley N.* Gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367:2086-100.
3. *Rodrigues A.D., Rushmore T.H.* Cytochrome P450 pharmacogenetics in drug development: *In vitro* studies and clinical consequences. *Curr Drug Metab* 2002; 3:289-309.

4. *Исаков В.А., Ганская Ж.Ю.* Метаанализ эффективности использования моноизомера и ИПП-рацематов в схемах антихеликобактерной терапии. Клин гастроэнтерол гепатол. Русское издание 2008; 6:463-8.
4. *Isakov V.A., Ganskaya J. Yu.* Metaanalysis of effectivity monoisimer and IPP- ratsemates using in antihelicobacter therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. Russian edition, 2008; 6:463-8.
5. *Решетников О.В., Курилович С.А., Шлыкова Л.Г.* Почему необходимо суточное мониторирование pH? Консилиум 1999; 4(7):37-40.
5. *Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Shlykova L.G.* Why long-time PH-monitoring is need? Consilium 1999; 4(7):37-40.
6. *Трифонов М.М.* Внутрижелудочная pH-метрия: клинические методики и приборы. Здоровоохранение и медтехника 2003; 4:40-1.
6. *Trifonov M.M.* Intra gastric pH-monitoring: clinical methods and equipments // Zdravookhranenie and medtehknika 2003; 4:40-1.
7. *Курилович С.А., Решетников О.В., Шлыкова Л.Г.* и др. Суточное мониторирование pH: место в практической и научной гастроэнтерологии // Сиб. журн гастроэнтерол гепатол 1998; 1(7):313-4.
7. *Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Shlykova L.G.* Long-time pH-monitoring: the place in scientific and practishional gastroenterology. Siberian J Gastroenterol Hepatol 1998; 1(7):313-4.
8. *Andersson T., Rohss K., Hassan-Alin M.* Pharmacokinetics (PK) and dose-response relationship of Esomeprazole Gastroenterology 2000; 118(4)Suppl:1210.
9. *Andersson T., Bredberg E., Hassan-Alin M.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(10):1563-9.
10. *Lind T., Rydberg L., Kyleback A.* et al. Esomeprazole improved acid control vs omeprazole in patient with symptoms of gastroesophageal reflux disease Aliment Pharmacol Ther 2000; 14(7):861-7.
11. *Sugimoto M.* et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to H. pylori eradication by triple therapy. Helicobacter 2007; 12(4):317-23.
12. *Röhss K., Lind T., Wilder-Smith C.* Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with GOR symptoms. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60(8):531-9.
13. Bioequivalence study report summary of randomized, open-label, 2-way crossover bioequivalence study of two esomeprazole 40 mg gastro-resistant dosage forms in healthy volunteers. Data on file, KRKA, d.d., 2015.
14. *Курилович С.А., Чекалина Е.А., Белковец А.В., Щербакова Л.В.* Антисекреторная активность эзомепразола (Эманеры) у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Врач 2015; 8:35-40.
14. *Kurilovich S., Chekalina E., Belkovets A., Shcherbakova L.* Antisecretory activity of esomeprazole (Emanera) in patient with acid related diseases. Vrach 2015; 8:35-40.
15. *Shi S., Klotz U.* Proton pump inhibitors an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64:935-51.
16. *Shin J.M., Sachs G.* Pharmacology of proton pump inhibitors. Curr Gastroenterol Rep 2008; 10:528-34.