

# Париет: стабильность эффекта с первого дня лечения

**Оригинальный ингибитор протонной помпы (ИПП) Париет (рабепразол) стал применяться в мировой клинической практике в 2002 г. Почти сразу же этот препарат появился и в распоряжении украинских гастроэнтерологов, и с тех пор началась история его большого успеха в Украине. В начале июня состоялась очередная научно-практическая конференция, посвященная актуальным вопросам гастроэнтерологии, касающимся особенностей течения, диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний в современных условиях. На конференцию приехали специалисты-гастроэнтерологи из всех крупнейших городов Украины. Одними из основных вопросов, которые обсуждали ведущие специалисты во время конференции, стали взаимосвязь биохимических особенностей ингибиторов протонной помпы с их клиническими эффектами в практике современного гастроэнтеролога, а также рациональный выбор этих препаратов с учетом принципов фармакоэкономики.**

Работу конференции открыл известный украинский ученый, директор Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак. Он предложил взглянуть на роль препарата Париет в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и пептической язвы с позиций доказательной медицины:

– Типичным симптомом ГЭРБ является изжога, определяемая как ощущение жжения в ретростернальной области. Вероятный диагноз ГЭРБ может и должен быть установлен клинически, при наличии у пациента не менее 2 эпизодов изжоги в неделю. Современная классификация клинических признаков ГЭРБ (Монреальский консенсус 2006 г.) выделяет эзофагеальные и экстраэзофагеальные проявления этого заболевания; при этом у около 25% пациентов последние выступают единственными проявлениями ГЭРБ и представляют известную сложность в плане верификации их причинной связи с гастроэзофагеальным рефлюксом. Для диагностики ГЭРБ, протекающей с различными экстраэзофагеальными проявлениями, используется тщательный анализ жалоб и анамнеза, ФЭГДС, рентгенография органов грудной клетки с контрастированием пищевода, суточный рН-мониторинг, а также импеданс-рН-мониторинг, позволяющий верифицировать эпизоды и кислотного, и некислотного рефлюкса.

Для дифференциальной диагностики ГЭРБ, в том числе и при ее экстраэзофагеальных проявлениях, врачом общей практики может быть использован тест с ИПП. Сегодня это – золотой стандарт диагностики незрозивных форм ГЭРБ, наиболее простой, удобный и экономически выгодный метод (метаанализ Wei Hong Wang, Jia Qing Huang, Ge Fan Zhong et al., Frch Intern Med., 2005). В настоящее время оптимальным ИПП для проведения этого теста признан рабепразол (Париет) в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Чувствительность и специфичность рабепразолового теста составляет 78% и 86% соответственно, а сроки оценки теста сокращаются до 1-2 дней, что ускоряет постановку диагноза (R. Fass, 2002). Почему же именно рабепразол, а не любой другой ИПП? Ведь все ИПП имеют четко установленный механизм действия, высокую и стабильную антисекреторную активность, хорошо переносятся и эффективно купируют симптомы ГЭРБ. Но все ли ИПП одинаковы? По основному механизму действия – да. А вот по таким характеристикам, как скорость ингибирования протонных помп париетальных клеток, особенности метаболизма, спектр лекарственных взаимодействий между ними есть определенные различия. В исследованиях *in vitro* убедительно доказано, что все ИПП ингибируют протонный насос полностью, но быстрее всего это делает рабепразол, поскольку он быстрее превращается в активную форму (M. Besanson et al., 1997). Поэтому именно этот быстродействующий и высокоэффективный препарат используется сегодня для дифференциальной диагностики ГЭРБ методом теста с ИПП. Но в клинической практике важна не только высокая чувствительность и специфичность рабепразолового теста – для пациента очень значимо быстрое купирование симптоматики ГЭРБ уже после первого, тестового приема этого препарата, что, безусловно, положительно сказывается и на уровне его доверия к лечащему врачу. Как показывает наш обширный клинический опыт, при положительном результате рабепразолового теста в случае подозрения на наличие у пациента ГЭРБ с экстраэзофагеальными проявлениями в дальнейшем целесообразно рекомендовать

пациенту лечение рабепразолом (Париет) в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение не менее 3 мес.

Лечение любой формы ГЭРБ обязательно должно включать: контроль симптомов, заживление повреждений пищевода (при их наличии), профилактику развития осложнений (стриктуры, кровотечения, пищевод Барретта, аденокарцинома). Исходя из вышеперечисленных характеристик рабепразола, все основные схемы терапии ГЭРБ (как начальные, так и курсовые), которые мы используем, содержат именно оригинальный рабепразол.

ИПП уже давно являются базисными препаратами в схемах антихеликобактерной терапии и поддерживающего лечения у пациентов с пептической язвой. Их применение обеспечивает стойкое и равномерное повышение рН в желудке, они приводят к «щелочному суициду» *H. pylori* (*Hp*) и обладают синергизмом с антибактериальными препаратами. Конечно же, практикующие врачи на собственном опыте знают о высокой эффективности Париета в схемах эрадикации *Hp*. Основными аргументами в пользу выбора этого ИПП являются очень быстрое наступление его кислотосупрессивного эффекта, выраженное прямое бактериостатическое и бактерицидное действие на *Hp*, высокая антиуреазная активность и более надежное подавление секреции соляной кислоты, практически не зависящее от типа метаболизма лекарственных веществ у конкретного пациента. По нашим данным, Париет превосходит другие ИПП в самостоятельной антихеликобактерной активности *in vivo* и *in vitro*, что позволяет в клинике при сочетании с двумя антибиотиками достигать очень высокой частоты эрадикации *Hp*-инфекции (до 98%). Сопоставимые данные в отношении высокой эффективности схем эрадикации *Hp* на основе Париета получены и зарубежными учеными в ходе рандомизированных клинических испытаний (F. Vaz-zoli, 2005).

В заключение хочу подчеркнуть, что в своей практике в лечении кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) мы отдаем предпочтение назначению именно оригинальных ИПП, поскольку они имеют солидную доказательную базу, предсказуемую фармакокинетику, фармакодинамику, биодоступность и метаболизм, характеризуются стабильностью эффекта и высоким, хорошо изученным профилем безопасности. Среди препаратов рабепразола, представленных сегодня в Украине, таким препаратом является Париет – именно его применение позволяет нам сегодня успешно преодолевать большинство барьеров, с которыми может столкнуться практикующий гастроэнтеролог в лечении КЗЗ.

**Доктор биологических наук, профессор Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова Ольга Дмитриевна Лопина** подробно остановилась на особенностях фундаментальных биохимических механизмов действия различных ИПП:

– Создание первого ИПП стало без преувеличения революционным прорывом в фармакотерапии КЗЗ, а в настоящее время на мировом фармацевтическом рынке имеется несколько различных препаратов этой группы. Все ИПП являются пролекарствами и нуждаются в активации, которая происходит в кислой среде в секреторных каналах париетальных клеток, причем скорость активации зависит от диапазона рКа (значение рН, при котором 50% вещества ИПП переходит в активную форму, то есть начинает оказывать свое действие). Так, рКа для пантопразола равно 3,83; для омепразола

и эзомепразола – 4,06; а для рабепразола – 4,53 (G. Sachs et al., Alim. Pharm. & Therap., 2006).

В целом в реализации механизма действия ИПП можно выделить 5 основных этапов:

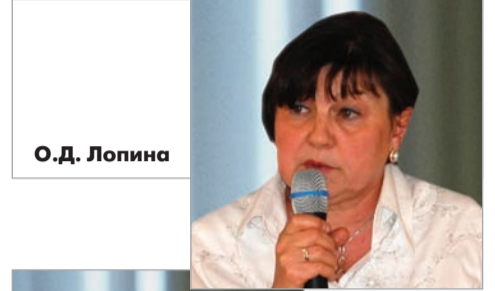
- всасывание в тонком кишечнике и попадание в кровоток;
- прохождение в незаряженном виде через мембраны париетальных клеток в секреторные каналы;
- протонирование и концентрирование в каналах;
- внутримолекулярная перестройка (образование циклического сульфенамида);
- образование ковалентной S-S-связи с SH-группой  $H^+$ ,  $K^+$ -насоса и его ингибирование.

Следует отметить, что после образования ковалентной связи между ИПП и  $H^+$ ,  $K^+$ -насосом кислотосупрессивный эффект уже не зависит от концентрации ИПП в крови – блокада протонных помп продолжается независимо от ее значения. Действие необратимых ИПП длится до тех пор, пока молекула протонного насоса не подвергнется внутриклеточному протеолизу. Таким образом, эффект ИПП зависит прежде всего от концентрации препарата в каналах. Время полужизни  $H^+$ ,  $K^+$ -насоса у человека составляет около 40 ч. Но это время несколько различается в зависимости от того, каким ингибитором модифицирована SH-группа. Эффект ИПП зависит также от скорости превращения пролекарства в активную форму. При этом, как показали исследования *in vitro*, она наиболее высока у рабепразола, поэтому он быстрее накапливается в каналах в достаточной для ингибирования большинства протонных насосов концентрации (M. Besanson et al., 1997). Благодаря высокой скорости превращения рабепразола в активную форму он обеспечивает очень быстрое наступление кислотосупрессивного эффекта на фоне относительно невысокой концентрации препарата в крови.

Метаболизация ИПП осуществляется посредством системы цитохрома P450. Существует несколько изоформ P450, обеспечивающих выведение из организма 90% лекарственных препаратов. Это CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E2, CYP 3A4. Модификация замещенных сульфенамидов, каковыми и являются ИПП, осуществляется двумя изоформами системы цитохрома P450 – CYP 2C19 и CYP 3A4. Элиминация примерно 80% принятой дозы омепразола и эзомепразола осуществляется через систему цитохрома CYP 2C19, 20% – посредством изоформы CYP 3A4 (A. Abelo et al., 2000). В отличие от других ИПП для рабепразола (Париет), помимо метаболизма посредством системы цитохрома P450, характерно также неферментативное окисление – ему подвергается от 50% до 80% от принятой дозы (A.L. Sharara, 2005, G. Cianciolo et al., 2007). Это обстоятельство является очень важным преимуществом рабепразола с точки зрения потенциально клинически значимых лекарственных взаимодействий у пациентов, которые наряду с ИПП вынуждены принимать и препараты для лечения сопутствующих заболеваний. Дело в том, что если 2 лекарственных вещества метаболизируются одним ферментом системы цитохрома P450, это может приводить к повышению концентрации одного из них в крови, что в свою очередь обуславливает увеличение риска развития побочных эффектов. Кроме того, скорость метаболизма лекарственных веществ у разных индивидуумов может существенно различаться вследствие значительного полиморфизма генов, кодирующих изоферменты системы цитохрома P450 – в зависимости от этого



О.Я. Бабак



О.Д. Лопина



Н.В. Бездетко

выделяют типы так называемых «быстрых», «промежуточных» и «медленных» метаболитов. При этом у «медленных» метаболитов вследствие генетически детерминированной невысокой скорости метаболизма лекарственных веществ, обуславливающей длительное поддержание их высокой концентрации в крови, наиболее высок риск проявления их побочных эффектов. Известно, что изоферменты CYP 2C19 и CYP 3A4, осуществляющие метаболизм ИПП, также участвуют в метаболизме таких часто назначаемых препаратов, как диклофенак, амлодипин, фелодипин, лосартан, варфарин, метформин, клопидогрел, некоторые статины и др. В связи с появлением в последние годы данных о наличии потенциально клинически значимых взаимодействий между родоначальником класса ИПП – омепразолом и такими широко применяемыми в кардиологической практике препаратами, как варфарин, статины и клопидогрел, к этому вопросу в настоящее время приковано самое пристальное внимание ученых и клиницистов. Поэтому в тех клинических ситуациях, когда пациент принимает сразу несколько лекарственных средств и существует высокий риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий, предпочтение следует отдавать ИПП, обладающим наименьшей аффинностью к ферментам системы цитохрома P450 или имеющим не только ферментативный путь метаболизма, например, рабепразол. Это подтверждают и данные последних научных исследований. Так, в недавно опубликованной в журнале *Circulation* работе японских ученых (Hokimoto S. et al., 2009) показано, что рабепразол не оказывает статистически значимого влияния на вызванную АДФ агрегацию тромбоцитов при терапии клопидогрелом.

Таким образом, выбирая тот или иной ИПП, врач должен помнить об особенностях фармакокинетики каждого из них и применять эти препараты с учетом возраста пациента, наличия у него сопутствующей патологии, данных об одновременном применении других медикаментов и предсказуемости эффекта конкретного ИПП как у «быстрых», так и у «медленных» метаболитов.

Вопросы фармакоэкономического обоснования выбора ИПП для лечения кислотозависимых заболеваний осветила профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета Н.В. Бездетко. Подробное содержание ее доклада будет опубликовано в следующих номерах «Медицинской газеты «Здоров'я України».

Подготовила Юлия Клименко

