

ПанГастро

ПАНТОПРАЗОЛ

Європейський пантопразол
з українською душею!

Опануй свою
«ЯЗВУ»!



SANDOZ
a Novartis company

Плейотропные эффекты лекарственных препаратов. Что нужно знать практическому врачу?

По материалам IV научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины, 16-17 июня 2016 года, г. Днепр

Плейотропия в медицинской генетике – это явление множественного действия гена, которое выражается в способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков. В широкой же медицинской практике под плейотропией понимают множественность эффектов одного и того же лекарственного средства. С одной стороны, терапевту, семейному врачу и гастроэнтерологу следует ориентироваться в плейотропных эффектах лекарств из-за необходимости назначения нескольких препаратов одному пациенту, с другой – один и тот же препарат может быть полезен благодаря нескольким плейотропным эффектам. Это в полной мере касается ряда лекарственных средств, широко применяемых в гастроэнтерологической практике. О плейотропных эффектах некоторых из них в своем докладе подробно рассказал директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», глава Ассоциации по изучению и лечению болезней органов пищеварения в Украине, доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов.

Урсодезоксихолевая кислота

Одна из широко назначаемых в гастроэнтерологической практике молекул – урсодезоксихолевая кислота (УДХК) представляет собой третичную нетоксичную желчную кислоту. УДХК является лекарственным препаратом плейотропного действия и оказывает холеретическое, цитопротекторное, иммуномодулирующее, антиапоптотическое, гипохолестеринемическое и литолитическое действие.

Одними из наиболее ценных эффектов УДХК для практикующего гастроэнтеролога являются антихолестатический и литолитический. УДХК подавляет секрецию токсических жирных кислот в желчь, стимулирует экзоцитоз в гепатоцитах, что уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот. УДХК также снижает литогенность желчи, вызывает частичное или полное растворение холестериновых камней при энтеральном применении, уменьшает насыщенность желчи холестерином, что способствует мобилизации холестерина из желчных камней. С этим связан еще один плейотропный эффект УДХК – гипохолестеринемический. Он обусловлен уменьшением синтеза холестерина в печени, всасывания его в кишечнике и концентрации в желчи под действием УДХК. При этом повышается растворимость холестерина в желчевыводящей системе, стимулируется образование и выведение желчи.

В исследованиях, проведенных Г.Д. Фадеевко и соавт. (2010-2012), показано, что совместный прием УДХК и статинов более эффективен в отношении снижения холестерина и его фракций, чем монотерапия статинами. В исследование вошли 48 больных с первичной (семейной) гиперхолестеринемией, которые принимали симвастатин в дозе 20 мг/сут и УДХК 250 мг/сут в течение 4 мес или только симвастатин. В группе комбинированной терапии удалось достичь более значимого снижения уровней холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови по сравнению с приемом только симвастатина в дозе 40 мг/сут (118,8±8,6 против 154,8±12,2 соответственно; $p=0,0034$). В сходном исследовании отмечено, что добавление УДХК больным, получавшим аторвастатин в дозе 20 мг/сут, привело к значительно более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови по сравнению с аторвастатином в дозе 40 мг/сут (94,6±6,1 против 138,7±9 соответственно; $p=0,0037$). При добавлении УДХК к аторвастатину в дозе 10 мг/сут у больных неалкогольным стеатогепатитом и хроническими формами ишемической болезни сердца отмечено снижение общего ХС на 9,8%, триглицеридов – на 21%, уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы – на 13 и 5,6% соответственно. При этом уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) вырос на 2,3%.

Экстракт артишока

Широким спектром терапевтических эффектов также характеризуется экстракт артишока. Он оказывает антиоксидантное, дезинтоксикационное, гепатопротекторное, холеретическое, диуретическое, гиполипидемическое, гипоазотемическое действие. Экстракт артишока увеличивает отток желчи, чем уменьшает внутрипеченочный холестаза. Он улучшает антиоксидантную функцию печени, воздействует на энзимную систему органа. Под воздействием экстракта артишока отмечается уменьшение выраженности синдрома цитолиза (снижение активности печеночных трансфераз) и синдрома холестаза (снижение активности щелочной фосфатазы, уровня общего и прямого билирубина, триглицеридов, общего белка и его фракций). Плейотропное действие артишока отмечено в исследовании W. Englisch, C. Beckers и соавт. (2000). 143 взрослых пациента с начальными уровнями общего холестерина >7,3 ммоль/л (>280 мг/дл) ежедневно в течение 6 недель принимали 1800 мг сухого экстракта артишока или плацебо. Уменьшение общего ХС в группе комбинированной терапии составило 19% по сравнению с 8,6% в группе плацебо. Уровень ХС ЛПНП в группе артишока снизился на 22,9%, в группе плацебо – на 6,3%. Соотношение ЛПНП/ЛПВП уменьшилось на 20,2% в группе артишока и на 7,2% в группе плацебо. Значимых побочных эффектов отмечено не было. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения роли артишока в лечении гиперлипидемии, профилактики атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

В центре внимания – ингибиторы протонной помпы

Одним из наиболее часто назначаемых классов лекарственных средств, влияющих на желудочно-кишечный тракт, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эти препараты также обладают широким спектром плейотропных эффектов. Так, возможным положительным плейотропным эффектом ИПП является влияние на моторно-эвакуаторную функцию желудка в виде замедления скорости эвакуации пищи из желудка и улучшения его accommodation. В исследованиях назначение ИПП увеличивало время эвакуации жидкости из желудка, что демонстрировал дыхательный тест с ^{13}C -ацетатом, так же, как и замедление экскреции ^{13}C в выдыхаемом воздухе. Вероятно, ИПП обладают гастропротективным эффектом, который проявляется в улучшении заживления эрозий слизистой оболочки желудка. Этот эффект наблюдался на модели эрозий слизистой оболочки желудка крыс, вызванных введением им абсолютного этанола. При неоднократном применении (1 р/сут в течение 3 дней) ИПП общая длина эрозий уменьшается на 80%. Другим механизмом гастропротекции на фоне приема ИПП может быть повышение уровня некоторых протективных

компонентов желудочного сока. Под воздействием ИПП наблюдается повышение концентрации муцина в стимулированную пентагастрином и в базальную фазы секреции (М.Ф. Осипенко и соавт., 2014).

Сегодня накоплено большое количество клинических доказательств в пользу антихеликобактерного действия ИПП. Прямой антихеликобактерный эффект связан с блокированием подвижности *Helicobacter (H.) pylori* под воздействием ИПП.

Концентрация для подавления 50% активности *H. pylori* составляет для рабепразола, лансопразола и омепразола, соответственно, 16, 16 и более 64 мг/мл. Другой составляющей антихеликобактерного эффекта является усиление активности антибиотиков при сочетанном применении с ИПП. Доказано, что минимальные ингибиторные концентрации метронидазола и амоксицилина при действии на штаммы с множественной лекарственной устойчивостью в присутствии ИПП снижаются в 4 раза. Значительный клинический интерес также представляют недавно полученные результаты исследований, в которых на модели крыс показано протективное действие ИПП при идиопатическом легочном фиброзе. Эти данные подтверждают, что ИПП могут иметь клиническое значение в лечении негастроэнтерологических заболеваний, характеризующихся воспалением и/или фиброзом.

Почему при выборе ИПП важно учитывать межлекарственные взаимодействия?

Однако известны и отрицательные плейотропные эффекты ИПП. Так, за счет уменьшения секреции соляной кислоты снижается защитный кислотный антибактериальный барьер, что повышает риск развития инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. При длительном применении ИПП возрастает риск развития пневмонии, деминерализации костей и переломов.

Большое значение имеет влияние ИПП на препараты, снижающие активность тромбоцитов, что может приводить к повышению риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, если пациенту был назначен клопидогрел, то лечение ИПП сопряжено со значительными трудностями.

Для превращения в активный метаболит клопидогрел, будучи пролекарством, проходит определенный метаболический путь в печени с участием ферментов CYP2C19, CYP2A4, CYP1F2, CYP2B6. Образование активных метаболитов может быть различным в связи с полиморфизмом ферментов системы P450 и межлекарственными взаимодействиями. Поэтому ИПП, который назначен вместе с клопидогрелом, фактически определяет эффективность последнего.



Ю.М. Степанов

В случае когда клиническая ситуация требует сочетанного назначения клопидогрела и ИПП, следует выбирать такой препарат, который не взаимодействует с дезагрегантами. Таким представителем класса ИПП является пантопразол.

В популяционном исследовании D.N. Juurlink, T. Gomes и соавт. (2009) было показано, что между пантопразолом и клопидогрелом отсутствует лекарственное взаимодействие. Совместный прием этих двух препаратов не увеличивал риск повторного инфаркта миокарда. Пантопразол также не влияет на плазменную концентрацию диклофенака – золотого стандарта среди нестероидных противовоспалительных средств, что дает возможность беспрепятственно назначать эти препараты пациентам с коморбидной патологией (Bliesath et al., 1996).

ПанГастро – это пантопразол европейского качества, доступный украинским пациентам. Данный препарат отличается доказанной эффективностью, обусловленной благоприятной фармакокинетикой, и высокой безопасностью, связанная с минимумом межлекарственных взаимодействий.

Пантопразол обладает высокой биодоступностью при однократном и курсовом приеме – 77%. Для сравнения, биодоступность омепразола и эзомепразола при однократном приеме per os составляет всего 35 и 64% соответственно. Высокая неизменяющаяся биодоступность пантопразола обеспечивает быстрый и предсказуемый эффект этого препарата. После внутривенного введения пантопразол начинает действовать уже через 15 мин, причем введение 80 мг подавляет секрецию на 86% через 60 мин. Пантопразол эффективно снижает повышенную кислотность, но при высоких значениях pH не оказывает чрезмерного эффекта в отличие от других ИПП (R. Huber et al., 1996). Специфическое связывание пантопразола с дополнительной группой цистеина протонной помпы (не только цистеином 813, но и цистеином 822) обеспечивает более длительный кислотосупрессивный эффект. Восстановление продукции соляной кислоты происходит только после синтеза новых молекул протонного насоса: у лансопразола через 13 ч, омепразола и рабепразола – через 28 ч, пантопразола – через 48 ч.

Таким образом, в современной клинической практике важно учитывать плейотропные эффекты лекарственных средств, особенно при одновременном использовании нескольких препаратов. Среди ИПП одной из наиболее эффективных и безопасных является молекула пантопразола. ПанГастро – это европейский пантопразол, который обладает высокой биодоступностью, выраженным и продолжительным кислотосупрессивным действием, а также характеризуется минимумом межлекарственных взаимодействий.

Подготовила Мария Маковецкая
НР 4 (3-20-ПАН-РЕЦ-0916)