



М.Б. Щербинина

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»,
Днепропетровск

«Нольпаза» — перспективный ингибитор протонной помпы

Ключевые слова

Ингибиторы протонной помпы, пантопразол, «Нольпаза», кислотозависимые заболевания, хеликобактериоз.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются антисекреторными лекарственными препаратами, производными бензимидазола. ИПП блокируют H^+/K^+ -аденозинтрифосфатазу (H^+/K^+ -АТФазу) мембран париетальных клеток, известную как протонная помпа, что приводит к прекращению переноса ионов водорода в просвет желез желудка [3], при этом наблюдается угнетение базальной и стимулированной секреции соляной кислоты.

Первый препарат этого класса — омепразол — был синтезирован в конце 70-х годов прошлого столетия. В 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме омепразол впервые был официально представлен и рекомендован для широкого применения как новый стандарт лечения кислотозависимой патологии. С тех пор ИПП сохраняют лидерство по эффективности подавления кислотопродукции в желудке. В настоящее время в Украине применяют 5 ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол.

В клинической практике гастроэнтерологу часто необходимо использовать ИПП для лечения большой и разнообразной группы так называемых кислотозависимых заболеваний (заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, в патогенезе которых решающую роль играет гиперсекреция соляной кислоты в желудке). К ним относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), гастриты, дуодениты, язвенную болезнь, эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема ацетилсалициловой кислоты или

нестероидных противовоспалительных препаратов, панкреатит и др. Эти заболевания встречаются во всех возрастных периодах, часто ассоциированы с *Helicobacter pylori*.

Клиническая эффективность ИПП активно изучалась в последние годы. Так, в ряде работ было показано, что купирование симптомов, связанных с избыточной кислотопродукцией, при назначении эзомепразола происходит быстрее, чем при использовании омепразола [15], лансопразола [8] и пантопразола [11]. Другие исследования показали, что лансопразол начинает действовать быстрее, чем омепразол, а по эффективности действия пантопразол не уступает эзомепразолу [9]. В одном из исследований показан одинаковый результат действия омепразола и пантопразола, при этом оба препарата купировали симптомы гиперсекреции быстрее, чем лансопразол [12]. Отмечено более быстрое купирование симптомов рабепразолом по сравнению с омепразолом [10].

Vakil and Fennerty подготовили системный обзор на основании рандомизированных контролируемых исследований, посвященных этому вопросу и проведенных в 1998–2002 гг. [9]. В работах сравнивали: лансопразол в дозе 30 мг ежедневно с омепразолом в дозе 20 мг или 40 мг или пантопразолом в дозе 40 мг ежедневно; пантопразол в дозе 40 мг или рабепразол в дозе 20 мг с омепразолом в дозе 20 мг ежедневно. В ряде анализируемых в этом обзоре исследований пришли к заключению, что различий в полноте купирования симптомов гиперсекреции любым из этих препаратов к концу исследований не наблюда-

лось (уровень доказательности A1c). Кроме того, не было найдено различий в эффективности контроля симптомов и частоте возникновения рецидивов после проведения терапии с использованием стандартных рекомендуемых доз (уровень доказательности A1d). Позже были предприняты попытки выделить эзомепразол как наиболее эффективный ИПП, в частности при лечении эзофагита разной степени тяжести, однако убедительных данных приведено не было [7].

Таким образом, на клиническом уровне не получено четких доказательств преимущества какого-либо ИПП.

Однако, несмотря на то, что все ИПП являются производными бензимидазола, в их молекулярной структуре имеются различия, которые индивидуализируют их свойства. Так, разные ИПП имеют различные места связывания с молекулой H^+/K^+ -АТФазы, определяющие продолжительность кислотоснижающего эффекта. Каждый препарат ИПП имеет особенности трансформации молекулы в активную форму и различную стабильность в кислой среде, вследствие этого они различаются по скорости и особенностям активации в зависимости от внутриклеточного рН (так называемая, рН-селективность), что влияет также и на уровень побочных эффектов. Особенности взаимодействия ИПП с системой цитохрома Р450 определяют профиль их безопасности.

В этой связи особое место среди ИПП занимает препарат «Нольпаза» (пантопразол; компания КРКА, Словения), на который мы хотели бы обратить внимание врачей. «Нольпаза» всего за 2 года пребывания на европейском фармацевтическом рынке стала наиболее часто назначаемым ИПП в странах Центральной Европы (согласно данным об объемах продаж, IMS, Pharmexpert, 2009), что, бесспорно, свидетельствует о его высокой эффективности при кислотозависимых заболеваниях и доверии со стороны врачей и пациентов.

«Нольпаза» обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект

ИПП в соответствии с механизмом действия вызывают выраженное угнетение секреции соляной кислоты, продолжающееся более длительный период, чем время их присутствия в плазме крови. Известно, что пантопразол, единственный из всех ИПП, вызывает необратимую блокаду протонной помпы, а не временное прерывание химической связи. В отличие от других ИПП, которые обратимо связывают в протонной помпе цистеин 813 или цистеин 321, пантопразол соединяется сразу с двумя цистеинами протонной

помпы — 813 и 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связи и длительность блокады протонной помпы, а следовательно, и кислотной продукции.

После прекращения приема других ИПП кислотность восстанавливается за счет прерывания химической связи с протонной помпой. В случае с пантопразолом необратимый характер ингибирования H^+/K^+ -АТФазы требует синтеза протонной помпы *de novo*, на что необходимо время. Поэтому период для возобновления исходной кислотопродукции составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, для пантопразола — примерно 46 ч, то есть пантопразол имеет преимущество — наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект. После прекращения приема ИПП у пациентов обычно не возникает «рикошетная» гиперсекреция.

«Нольпаза» имеет самый низкий уровень побочных эффектов

ИПП всасываются в кишечнике в виде пролекарства [1], которое активируется внутриклеточно в кислой среде (рН 0,8–1,0) секреторных канальцев париетальных клеток. В кислой среде ИПП присоединяют протоны и преобразуются в циклические сульфенамиды. Эти активные метаболиты связываются с H^+/K^+ -АТФазой, угнетая активность протонной помпы и блокируя кислотопродукцию клеток. Скорость этого превращения, а значит, быстрота наступления кислотоснижающего эффекта, у разных ИПП неодинакова и зависит от уровня внутриклеточного рН, при этом ИПП в порядке уменьшения этого показателя располагаются следующим образом: рабепразол > омепразол = эзомепразол = лансопразол > пантопразол. Снижение скорости активации пантопразола в 2 раза отмечается при рН 3,0; омепразола, эзомепразола и лансопразола — при рН 4,0; рабепразола — при рН 4,9. Таким образом, при рН 1,0–2,0 все ИПП действуют одинаково быстро. Однако при внутриклеточном рН 3,0 скорость активации пантопразола снижается, а при рН 4,0 это соединение практически не переходит в активную форму. Для омепразола, эзомепразола и лансопразола аналогичные состояния наблюдаются при рН 4,0 и 5,0 соответственно. Рабепразол образует активную форму в диапазоне рН от 1,0 до 4,0, ее образование снижается наполовину лишь при рН 4,9–5,0. Из этого следует, что пантопразол является наиболее, а рабепразол — наименее рН-селективным ИПП.

Среди практических врачей распространено мнение, что низкая рН-селективность рабепразо-

ла является его преимуществом. Однако, по мнению многих исследователей, это скорее существенный недостаток препарата [4]. Дело в том, что, кроме париетальных клеток, мишенями для неселективных ИПП могут стать другие клетки, в которых работают АТФазы с образованием иного конечного продукта, — эпителий дистальной кишки, желчных ходов, почечных канальцев, эндотелий сосудов гладких мышц, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты и др. Это означает, что неселективные ИПП могут оказывать нежелательные побочные эффекты в виде торможения клеточных функций. Например, рабепразол в лизосомах клеток неспецифической иммунной системы, составляющей первую линию защиты против бактериальных и вирусных инфекций, приводит к повышению частоты инфекционных и воспалительных побочных эффектов (риниты, фарингиты, ОРВИ) до 2–5 %. Наилучшие результаты по переносимости среди ИПП показал пантопразол: при его приеме незначительные побочные эффекты зафиксированы только у 1,1 % пациентов [6].

«Нольпаза» обеспечивает лучший профиль безопасности

Относительным недостатком ИПП первого поколения (омепразол и лансопразол), который может иметь существенное клиническое значение, является риск нежелательных межлекарственных взаимодействий. При одновременном применении нескольких препаратов, метаболизирующихся системой цитохрома Р450, их эффективность может измениться. Риск межлекарственных взаимодействий ограничивает длительное применение омепразола, лансопразола у лиц, которые одновременно вынуждены использовать такие препараты, как диазепам, фенитоин, варфарин, бета-блокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, этанол, фенацетин, ацетаминофен, кларитромицин и другие.

Пантопразол, в отличие от других ИПП, имеет наиболее низкую афинность к печеночной цитохром Р450-ферментной системе. Он не влияет на активность цитохрома Р450, поэтому не дает клинически значимых перекрестных реакций с другими лекарственными средствами. Даже легкая и среднетяжелая дисфункция печени не влияет на фармакокинетику пантопразола, что обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта. Хороший профиль безопасности значительно расширяет область его применения [5]. Важным преимуществом пантопразола является его возможность применения вместе с клопидогрелем. В тех случаях, когда рекомендуется антихеликобактерная тера-

пия, наилучшим из ИПП также является пантопразол, который не вступает в конкурентные взаимоотношения с антибактериальными препаратами, входящими в состав общепринятых схем. Такое сочетание снижает вероятность возникновения побочных эффектов и повышает эффективность лечения.

Фармакокинетика пантопразола существенно не отличается у молодых и пожилых людей. Это особенно важно для пожилых лиц, которые обычно используют несколько препаратов по поводу сопутствующей патологии. В небольшом исследовании с применением стандартных доз омепразола, лансопразола, рабепразола и пантопразола при лечении ГЭРБ у пациентов старше 65 лет наиболее высокую эффективность у пожилых пациентов показал именно пантопразол [13].

Дозы «Нольпазы», рациональные для применения

В исследовании, проведенном в США, была оценена эффективность пантопразола в различных дозировках (10 мг, 20 мг или 40 мг/сут) по сравнению с плацебо у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. В исследование было включено 603 пациента. Частота заживления пищеводных дефектов через 4 нед составила 14 % в группе плацебо, 42 % — при суточной дозе пантопразола 10 мг, 55 % — 20 мг, 72 % — 40 мг. Частота заживления через 8 нед — соответственно 33; 59; 78 и 88 %. По результатам исследования оптимальной суточной дозой признана доза 40 мг [14].

Для достижения позитивного результата при курсовом лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ требуется более длительная антисекреторная терапия, чем при лечении пациентов с типичной клинической картиной заболевания [2]. Считают, что это обусловлено устойчивостью сформировавшихся ваго-вагальных рефлекторных взаимоотношений. Поэтому при внепищеводных проявлениях ГЭРБ продолжительность лечения должна составлять не менее 3 мес, хотя у большинства пациентов с положительным ответом на ИПП в диагностическом тесте эффект уменьшения болей в грудной клетке обычно выявляется уже к 3-му дню приема препарата.

В Украине препарат «Нольпаза» представлен в форме таблеток, покрытых кислотоустойчивой оболочкой, в дозировке 20 и 40 мг в упаковках по 14 и 28 таблеток. Это позволяет индивидуально подбирать эффективную дозу ИПП для пациентов с различными кислотозависимыми заболеваниями, в том числе для поддерживающей терапии.

«Нольпаза» відповідає міжнародним стандартам

Для виробництва препарату «Нольпаза» КРКА не закупляє активні фармацевтичні інгредієнти, а здійснює синтез пантопразолу на належному їй сучасному хіміко-фармацевтичному заводі «Синтез-4» по власній технології, розробленій спеціалістами компанії і являючійся ноу-хау. Данна технологія відрізняється від такої оригінального пантопразолу, і компанія вже подала заявку в Європейське патентне бюро для отримання патентної захисту. Слід зазначити, що КРКА володіє патентами більше ніж на 280 інновацій.

«Нольпаза» пройшла всі необхідні лабораторні і клінічні дослідження, підтверджуючі відповідність міжнародним стандартам. Як показали результати, фармакологічні характеристики «Нольпази» не відрізняються від таких оригінального пантопразолу. Тести на стійкість «Нольпази» до впливу кислої середовища шлункового вмісту продемонстрували, що оболочка таблетки захищає активне речовину від руйнування соляної кислотою. Дослідження по вивченню розчинності препарату підтвердили, що час вивільнення і розчинення активної субстанції ідентичні фармакологічним параметрам оригінального пантопразолу. Біоеквівалентність «Нольпази» в дозі 20 і 40 мг оригінальному препарату пантопразолу була підтверджена в трьох порівняльних дослідженнях з участю здорових добровольців.

За відкриття власної технології синтезу речовини, використовуваної для отримання активного фармацевтичного інгредієнта препарату

«Нольпаза», група дослідників компанії отримала срібну нагороду Торгово-промислової палати одного з регіонів Словенії (Dolenska и Bela Krajina). Європейський директорат по контролю якості лікарських засобів видав компанії сертифікат відповідності, свідчуючий про те, що якість діючої речовини препарату «Нольпаза» відповідає всім вимогам до препаратів в країнах ЄС.

Довіра лікарів і пацієнтів є ключовим пріоритетом для КРКА, і компанія націлена на розширення наукових і виробничих можливостей. В даний момент КРКА проводить пост-маркетингове дослідження «Нольпази» — PANSTAR (Efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief in patients with gastroesophageal reflux disease — Оцінка ефективності і безпеки пантопразолу в зменшенні симптоматики у пацієнтів з ГЕРБ). Очікувана кількість пацієнтів — 400 осіб; географія дослідження: Словенія, Росія і Польща. Закінчення дослідження і опублікування результатів планується в другій половині 2011 року.

Таким чином, «Нольпаза» має всі основи для високого довіри, зокрема завдяки таким характеристикам, як широта сфери застосування в гастроентерології, біоеквівалентність оригінальному пантопразолу, а також хороше співвідношення ціни і якості. «Нольпаза» дозволяє швидко купувати клінічні симптоми, зменшити стан пацієнтів, впливати на перебіг і прогноз кислотозалежних захворювань. Препарат дає пацієнту довгождані відчуття свободи і повноти життя.

Список літератури

1. Лопина О.Д. Механізм дії інгібіторів протонного насоса // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 2.— С. 38—44.
2. Маев І.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Кардіальні, бронхопальмональні і орофарингеальні маски гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Експер. і клініч. гастроентерол.— 2007.— № 3.— С. 27—35.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук-во для практикующих врачей / В.Т.Ивашкин, Т.Л.Лапина и др. под общ. ред. В.Т.Ивашкина.— М.: Литтерра, 2003.— 1046 с.
4. Ткач С.М. Сходства и различия ингибиторов протонной помпы: какой препарат считать оптимальным? // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 2 (12).— С. 89—93.
5. Ткач С.М., Кузнецов Ю.Г., Марусанич Б.Н. Цитохром Р450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 1 (27).— С. 50—55.
6. Beil W., Staar U., Sewing K. Pantoprazole: a novel H⁺/K⁺ATPase inhibitor with an improved pH stability // Eur. J. Pharmacol.— 1992.— Vol. 218.— P. 265—271.
7. Castell D.O., Kahrilas P.J., Richter J.E. et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis // Am. J. Gastroenterol.— 2002.— Vol. 97.— P. 575—583.
8. Fennerty M.B., Johanson J.F., Hwang C., Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2005.— Vol. 21.— P. 455—463.
9. Glatzel D., Abdel-Qader M., Gatz G., Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse // Digestion.— 2007.— Vol. 75, suppl. 1.— P. 69—78.
10. Holtmann G., Bytzer P., Metz M. et al. A randomized, double-blind, comparative study of standard-dose rabeprazole and high-dose omeprazole in gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2002.— Vol. 16.— P. 479—485.
11. Labenz J., Armstrong D., Lauritsen K. et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2005.— Vol. 21.— P. 739—746.

12. Mulder C.J., Westerveld B.D., Smit J.M. et al. A double-blind, randomized comparison of omeprazole Multiple Unit Pellet System (MUPS) 20 mg, lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg in symptomatic reflux oesophagitis followed by 3 months of omeprazole MUPS maintenance treatment: a Dutch multicentre trial // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2002.— Vol. 14.— P. 649—656.
13. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients // World J. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 13.— P. 4467—4472.
14. Richter J.E., Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group // Am. J. Gastroenterol.— 2000.— Vol. 95.— P. 3071—3080.
15. Richter J.E., Kahrilas P.J., Johanson J. et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 96.— P. 656—665.

М.Б. Щербиніна

«Нольпаза» — перспективний інгібітор протонної помпи

Обговорюється клінічна ефективність інгібіторів протонної помпи (ІПП). Розглядаються переваги пантопразолу щодо тривалості дії, вплив рН-селективності на трансформацію молекули в активну форму і зв'язок цього процесу з рівнем побічних ефектів, особливості взаємодії ІПП з системою цитохрому Р450, що визначають профіль їхньої безпеки. «Нольпаза» (пантопразол), представлена компанією КРКА, є ІПП європейської якості. «Нольпаза» має широку сферу застосування в гастроентерології, біоеквівалентність оригінальному пантопразолу, а також хороше співвідношення ціни та якості. «Нольпаза» дає пацієнтам відчуття свободи та повноти життя.

M.B. Shcherbinina

Nolpaza is a perspective proton pump inhibitor

The article discusses clinical efficiency of the proton pump inhibitors (PPI). The advantages of pantoprasol have been considered from the point of view of action duration, influence of pH-selectivity on transformation of molecule in an active form and connection of this process with the level of side effects, peculiarities of PPI interaction with the cytochrome R450 system, determining their safety profile. Nolpaza (pantoprasol), manufacture by KRKA company, is the PPI of European quality. Nolpaza has a wide purview in gastroenterology, its bioequivalence is equal to those of the original pantoprasol, and it has good price-quality ratio. Nolpaza gives a long-awaited feeling of freedom and plenitude of life to a patient.

Контактна інформація

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф., заст. директора з науково-організаційної та методичної роботи
E-mail: scherbinina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції 22 листопада 2010 р.