

ОСНОВНЫЕ
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ
ИНГИБИТОРОВ
ПРОТОННОГО НАСОСА
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИХ
ДЕЙСТВИЯ

Пособие для врачей

Москва, 2016 г.

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОГО НАСОСА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Пособие для врачей

Лопина Ольга Дмитриевна –

*доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник,
руководитель группы кафедры биохимии биологического факультета
МГУ им. М.В. Ломоносова*

Сереброва Светлана Юрьевна –

*доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической
фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им.
И.М. Сеченова*

Москва, 2016 г.

СОДЕРЖАНИЕ

1.	Введение	стр. 2
2.	Мишень для ИПП	стр. 2
3.	Механизм действия ИПП	стр. 6
4.	Основные фармакокинетические параметры лекарственных средств	стр. 9
5.	Различные ИПП, их фармакокинетические характеристики и эффективность	стр. 14
6.	Метаболизм и выведение ИПП из организма	стр. 18
7.	Дженерики и оригинальные ЛС	стр. 21
8.	Проблемы представления данных по фармакокинетике ингибиторов протонной помпы для доказательства преимуществ какого-либо представителя фармакологической группы	стр. 33
9.	Заключение	стр. 35
10.	Литература	стр. 35
11.	Подписи к рисункам	стр. 37

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
АДФ	– аденозиндифосфорная кислота
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ИПП	– ингибиторы протонной помпы
ЛС	– лекарственное средство
Т.е.	– то есть
C_{max}	– максимальная концентрация ЛС в плазме крови
T_{max}	– время достижения максимальной концентрации ЛС в плазме крови
AUC	– (area under the curve) площадь под кривой, описывающей зависимость концентрации ЛС в плазме крови от времени после введения ЛС
T_{1/2} (период полувыведения)	– время, в течение которого концентрация препарата в плазме крови снижается на 50%
Cl_t (общий клиренс)	– объем плазмы крови, очищающийся от препарата за единицу времени
C_{ss} (равновесная концентрация)	– концентрация препарата, которая устанавливается в плазме крови при поступлении его в организм с постоянной скоростью, когда наступает равновесие между скоростью абсорбции и скоростью выведения
V_d (объем распределения)	– гипотетический объем жидкости, необходимый для растворения введенного количества вещества, чтобы получить ту его концентрацию, которая наблюдается в плазме крови реальных больных
C_{ss} (равновесная концентрация)	– концентрация препарата, которая устанавливается в плазме крови при поступлении его в организм с постоянной скоростью
K_{0,5}	– «константа полунгибирования», т.е. концентрация, при которой наблюдается полумаксимальное ингибирование фермента

ВВЕДЕНИЕ

Современные методы лечения кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта основаны на использовании стандартных, разработанных с участием опытных исследователей, проверенных в клинической практике и утвержденных органами здравоохранения схем применения лекарственных препаратов. Эти схемы лечения позволяют в течение достаточного короткого времени обеспечить либо полное выздоровление больного, либо достаточно длительную ремиссию, а также предотвратить развитие серьезных осложнений. Современная фармакология предлагает широкий выбор лекарственных средств (ЛС) для лечения кислотозависимых заболеваний, даже в пределах предложенных стандартных схем с учетом специфических особенностей каждого больного, т.е. его возраста, стадии заболевания, наличия сопутствующей патологии и принимаемых пациентом лекарственных препаратов. В 2004 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла резолюцию, провозгласившую увеличение безопасности лечения своей приоритетной задачей. В этой резолюции особый акцент сделан на том, что больной имеет право получать полную информацию о своем заболевании и методах его лечения, а также на необходимости получения от больного согласия на проведение лечения после предоставления ему информации о заболевании и способах его лечения. Информированное согласие предполагает разъяснение пациенту различий между «аналогами» ЛС. Таким образом, лечащий врач должен ясно понимать, какие характеристики имеет каждый лекарственный препарат, и как этот препарат будет действовать в зависимости от указанных выше условий.

Целью настоящего пособия является описание основных фармакокинетических характеристик различных препаратов ИПП. Поскольку ИПП имеют достаточно сложный механизм действия, но давно и эффективно используются при лечении кислотозависимых заболеваний, объяснение того, как тот или иной препарат будет воздействовать на больного в зависимости от указанных характеристик, является крайне важным при выборе ЛС.

МИШЕНЬ ДЛЯ ИПП

Секреция соляной кислоты (HCl) слизистой оболочкой желудка характерна для всех позвоночных животных и представляет собой один из элементов сложной системы, позволяющей этим животным регулировать пищеварение. Способность к секреции кислоты появилась и сохранилась в процессе эволюции по нескольким причинам. Во-первых, соляная кислота поддерживает содержимое желудка в стерильном состоянии, поскольку немногие микроорганизмы способны выжить в кислой среде. Кроме того, кислота нужна для денатурации белков, что обеспечивает более полное расщепление крупных полимерных молекул белков до мелких пептидов под действием протеаз пищеварительного тракта. И, наконец, кислота активирует протеолитический фермент пепсин, который секретируется в желудке в виде неактивного профермента пепсиногена, обеспечивая его превращение в активную протеазу. Кислая среда желудка необходима также для более полной абсорбции некоторых неорганических соединений, в частности, железа и кальция.

Однако присутствие кислоты в желудке имеет и неприятные последствия, поскольку кислота является агрессивным фактором, способным повреждать клетки слизистой оболочки желудка. В норме существует баланс между наличием кислоты и защитных факторов, способных предохранять слизистую оболочку. Это в первую очередь слизь, анионы бикарбоната, простагландины, секретируемые клетками слизистой оболочки. Однако при нарушении баланса между секрецией кислоты и защитными факторами могут возникать повреждения слизистой оболочки, приводящие к возникновению кислотозависимых заболеваний. Лечение этих заболеваний существенно облегчается при уменьшении кислотности желудочного сока. Наиболее эффективно секретиция кислоты подавляется ингибиторами протонной помпы (ИПП), которые в настоящее время используются в качестве одного из основных ЛС при лечении кислотозависимых заболеваний.

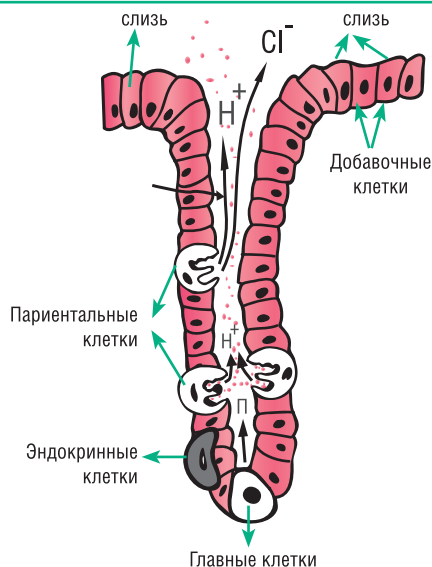
Как секретируется соляная кислота в желудке?

Роль париетальных клеток в секреции соляной кислоты. На внутренней поверхности слизистой желудка содержится большое количество желез (в фундальном отделе желез более 35 миллионов), длина каждой из которых менее 1 мм. В монослое эпителия, выстилающего желудочные железы, находится 4 основных типа клеток, секретирующих различные вещества (рис. 1). На дне железы располагаются главные клетки, выделяющие пепсиноген, который в кислой среде превращается в активную протеазу пепсин. Соляная кислота выделяется в просвет той же железы, поэтому превращение пепсиногена в пепсин может начаться уже в ее просвете (люмене). Ближе к выходу из железы в монослое эпителия лежат эндокринные клетки, секретирующие различные биологически активные вещества, в частности гастрин, и париетальные (обкладочные) клетки,

защищают эпителий от повреждения кислотой.

Париетальные клетки представляют собой достаточно крупные клетки конической формы, соединенные прочными контактами с другими клетками эпителиального монослоя желудочных желез (рис. 2А). Они содержат большое количество митохондрий, производящих аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ). В состоянии покоя цитоплазма этих клеток имеет нейтральную реакцию (значение pH около 7,0, что соответствует концентрации $H^+ 10^{-7}$ моль/л). При активации секреции (под действием таких секретогенов, как гастрин, ацетилхолин и гистамин, выделяемых после приема пищи) внутри париетальных клеток появляются области с кислым содержимым (красные вкрапления внутри клетки на рис. 2Б). Это связано с тем, что секретогены значительно изменяют морфологию париетальной клетки. На апикальной мембране (т.е., в той части клетки, которая контактирует с просветом желудочной железы) образуются многочисленные впячивания (инвагинации), поверхность которых покрыта микроворсинками. Эти инвагинации, направленные внутрь клетки, называются **секреторными канальцами** (рис. 2Б, правая часть). Формирование секреторных канальцев под действием секретогенов происходит каждый раз после принятия пищи и обусловлено слиянием тубуловезикул,

Рис. 1. Строение желудочной железы



секретирующие соляную кислоту (HCl), а также внутренний фактор Кастла. Последний представляет собой гликопротеид, необходимый для всасывания витамина B12. Ближе к поверхности желудка в эпителии располагаются добавочные клетки, секретирующие слизь и бикарбонаты, которые

Рис. 2А. Париетальная клетка в состоянии покоя

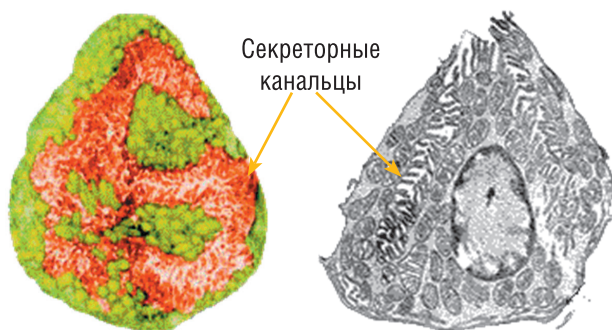


находящихся в цитоплазме париетальной клетки пузырьков, с рудиментарными микроворсинками апикальной мембраны. Образование секреторных канальцев увеличивает площадь поверхности, секретирующей соляную кислоту, примерно в 100 раз [1].

Итак, кислота секретируется париетальными клетками слизистой оболочки желудка, внутри которых под действием секретогенов после приема пищи формируются секреторные канальцы, соединяющиеся с просветом желудочной железы.

Механизмы секреции соляной кислоты. Ингибиторы протонного насоса (более правильно – протонно-калиевого насоса) взаимодействуют с белком, который биохимики называют **Н,К-АТФазой** или **протонной помпой**. Этот белок встроен в мембрану секреторных канальцев и осуществляет перенос протонов (H^+), а точнее ионов гидроксония (протонов, связанных с ионом воды, H_3O^+), из цитоплазмы париетальных клеток внутрь секреторных канальцев, где его концентрация является низкой, по ту сторону мембраны, где концентрация соответствующего иона достаточно высока, то этот процесс невозможен без затрат энергии. Энергию насос получает за счет гидролиза молекулы АТФ, являющейся универсальной энергетической «валютой» клетки, до аденозинди-

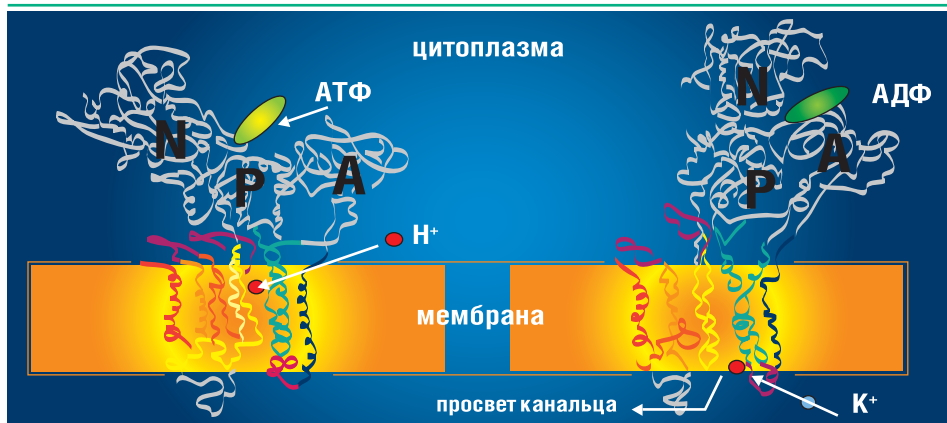
Рис. 2Б. Париетальная клетка в состоянии секреции



той стороны мембраны, где его концентрация является низкой, по ту сторону мембраны, где концентрация соответствующего иона достаточно высока, то этот процесс невозможен без затрат энергии. Энергию насос получает за счет гидролиза молекулы АТФ, являющейся универсальной энергетической «валютой» клетки, до аденозинди-

фосфорной кислоты (АДФ) и фосфорной кислоты [2]. Такие ферменты называют АТФазами. А поскольку активность АТФазы зависит от концентрации ионов K^+ и H^+ , ее называют **Н,К-АТФазой**. Протонный насос может создавать 100 000-кратную разницу в концентрации протонов по разные стороны мембраны

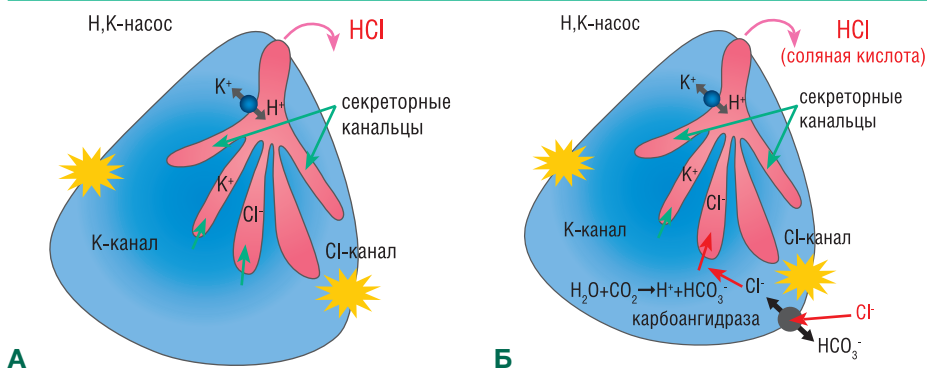
Рис. 3. Структура и функционирование протонного насоса (Н,К-АТФазы)



(градиент концентраций). Это самый большой градиент ионов из тех, что создаются известными в настоящее время биологическими ионными насосами.

Протонный насос состоит из двух белковых субъединиц, названных α - и β -, обе субъединицы встроены в мембрану. α -Субъединица осуществляет гидролиз АТФ и транспорт K^+ и H^+ , β -субъединица является регуляторной. α -Субъединица представляет собой полипептидную цепь, содержащую 1033–1034 аминокислотных остатка (молекулярная масса этого белка чуть более 100 кДа). Полипептидная цепь 10 раз проходит сквозь мембрану, формируя 10 внутримембранных участков, образующих канал, через который и перемещаются ионы (рис. 3). Канал способен закрываться с наружной и внутренней стороны мембраны, перенос ионов происходит с использованием системы «шлюзования». В цитоплазматической части этого белка, сформированной петлями, расположенными между трансмембранными сегментами, находится активный центр, где происходит гидролиз АТФ. Энергия, освобождающаяся при гидролизе АТФ, тратится на процесс «шлюзования» (открытие и закрытие «ворот» канала), а также на изменение конформации протонного насоса, приводящее к изменению его сродства к переносимым катионам.

Рис. 4. Транспортные системы париетальных клеток, участвующие в секреции HCl



Гидролиз АТФ становится возможным после связывания H^+ в участке протонного насоса, расположенном внутри канала, который соединяет цитоплазму со средой секреторных канальцев. В этот момент выход из канала, закрывающего вход в просвет секреторного канальца, закрыт. В результате гидролиза АТФ происходит изменение конформации протонного насоса. Это сначала приводит к закрыванию канала со стороны цитоплазмы и «замуровыванию» (окклюзии) H^+ внутри канала. Затем следует переход фермента из конформации E1 (высокое сродство к H^+) в конформацию E2, и сродство участка связывания к H^+ снижается, а сродство этого же участка к K^+ – увеличивается. После этого канал открывается с внеклеточной стороны мембраны, что позволяет H^+ , «запертому» внутри канала выйти в секреторный каналец, где его концентрация является более высокой, чем в цитоплазме. Затем с наружной стороны канала связывается ион K^+ , который подобным же образом переносится в цитоплазму, где его концентрация выше, чем в секреторных канальцах [2, 3]. Таким образом, процесс переноса ионов H^+ и K^+ происходит в результате последовательной смены двух конформаций протонного насоса (E1 и E2, они изображены слева и справа на рис. 3) и последовательного закрытия и открытия входа в канал сначала со стороны цитоплазмы, а затем – с внеклеточной стороны мембраны (система «шлюзования») [2, 3]. В результате в секреторном канальце, а значит и внутри желудочной железы увеличивается концентрация H^+ (протона), т.е. среда становится более кислой.

Однако в полость желудка париетальные клетки секретируют не H^+ , а соляную кислоту, т.е. HCl . Откуда же берется анион Cl^- ? Оказывается, входящие в клетку через протон-

ный насос ионы K^+ выходят в просвет секреторных канальцев через **калиевые каналы** параллельно с ионами Cl^- , проходящими через **хлорные каналы** (рис. 4А). Параллельное перемещение этих ионов обеспечивает электронейтральность процесса и происходит без затрат энергии, поскольку после открывания ворот канала они движутся из цитоплазмы, где их концентрация высока, в просвет секреторных канальцев, где их концентрация ниже. В результате деятельности трех этих транспортных систем (протонный насос, калиевый и хлорный каналы) париетальная клетка секретирует не только H^+ , но и Cl^- (суммарно HCl) [2]. В свою очередь, Cl^- входит в клетку из межклеточной жидкости через базолатеральную мембрану с помощью транспортера, являющегося **HCO_3^-/Cl^- -ионообменником**, который осуществляет обмен внеклеточного Cl^- на внутриклеточный HCO_3^- [4]. Анион HCO_3^- образуется в цитоплазме париетальной клетки из CO_2 и H_2O под действием фермента **карбоангидразы**, активность которой в париетальных клетках очень высока (рис. 4Б). Таким образом, в секреции соляной кислоты принимают участие несколько ферментов париетальной клетки, однако основной движущей силой этого процесса является именно **протонный насос**.

Итак, в мембранах секреторных канальцев париетальных клеток располагается основной транспортер, обеспечивающий секрецию кислоты, – **протонный насос**. Подавление активности этого насоса приводит к снижению секреции кислоты и снижению кислотности внутри желудка. Именно протонный насос париетальных клеток, закисляющий желудочный сок, является **мишенью для ИПП**.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИПП

Ингибиторы протонного насоса представляют собой соединения, содержащие бензимидазольный цикл, соединенный с пиридиновым кольцом через линкер, содержащий атом серы. Современные ингибиторы протонной помпы различаются радикалами, расположенными у бензимидазольного и пиридинового циклов (рис. 5). Эти соединения называют **замещенными бензимидазолами**. Они являются пролекарствами, но при попадании в кислотную среду способны превращаться **из пролекарства в лекарство**, представляющее собой **циклический сульфенамид**.

Рис. 5. Семейство необратимых ингибиторов протонного насоса (замещенных бензимидазолов).

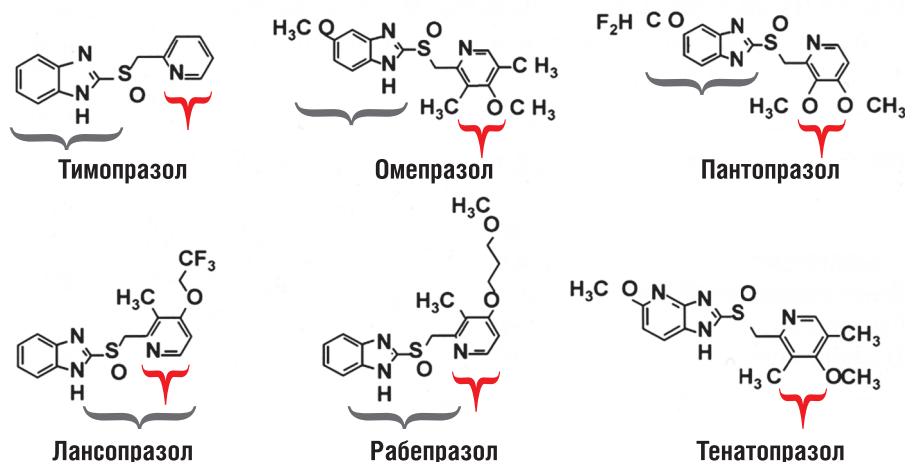
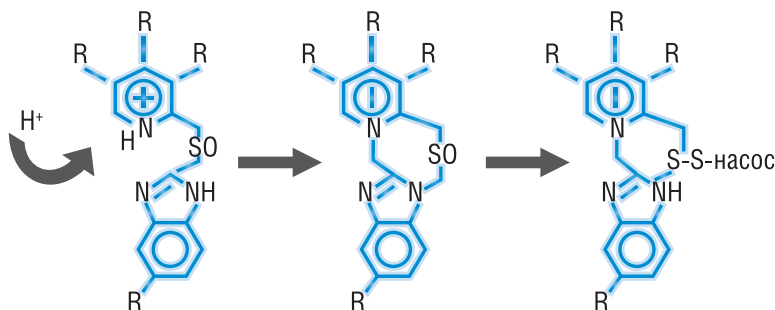


Рис. 6. Изменение структуры замещенных бензимидазолов



Пролекарства (т.е. замещенные бензимидазолы) являются слабыми основаниями, в кислой среде азот пиридинового цикла этих соединений способен связывать протон (H⁺). Протонирование пиридинового цикла приводит к внутримолекулярной перестройке, в результате чего между бензимидазольной группировкой и пиридиновым кольцом образуется еще один цикл, в состав которого входит атом серы (рис. 6). Образовавшийся циклический сульфенамид является высокореакционным соединением, способным взаимодействовать с SH-группами белков, в частности с SH-группами протонного насоса [5]. Таким образом, чтобы пролекарство превратилось в лекарство, необходима достаточно кислая среда со значением pH ниже значения pKa для пиридинового цикла (pKa – это величина кислотности (pH) среды, при которой 50% молекул содержит связанный H⁺). Таблетки или гранулы для перорального введения, содержащие ИПП, покрыты оболочкой, устойчивой в кислой среде, но растворяющейся в слабощелочной. Поэтому они проходят неповрежденными через просвет желудка с его кислым содержимым. Однако оболочка таблеток или гранул быстро разрушается в слабощелочной среде тонкого кишечника, после чего ИПП всасываются и попадают в кровь. Часть молекул ИПП вновь «выбрасывается» в просвет кишечника, так как препараты этой фармакологической группы являются субстратами Р-гликопротеина – транспортера, освобождающего клетки от различных экзогенных соединений, в частности ЛС.

Попавшие в кровь и не заряженные при нейтральных значениях pH молекулы ИПП легко проникают через мембраны клеток. Попав в кислую среду, ИПП связывают протон, становясь заряженными (рис. 7), после чего теряют способность проникать через мембраны. Таким образом, ИПП избирательно накапливаются в ограниченных мембранами пространствах, где произошло их

Рис. 7



протонирование, в основном это **секреторные каналы париетальных клеток**, значение pH внутри которых при переваривании пищи составляет примерно 2.

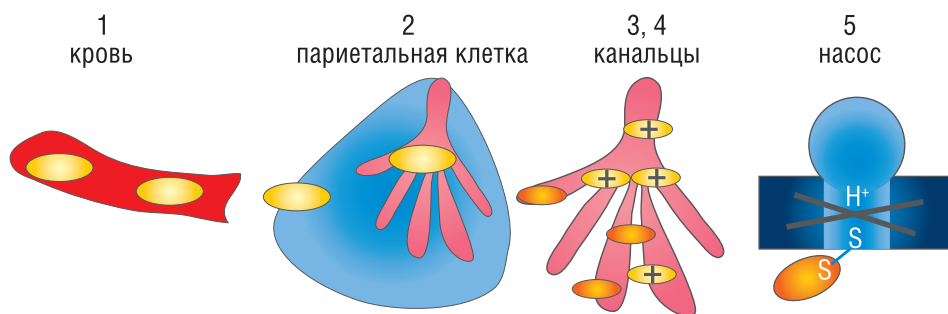
Циклические сульфенамиды, образующиеся в секреторных каналах после протонирования замещенных бензимидазолов, являются необратимыми ингибиторами протонного насоса. Они образуют ковалентную связь с SH-группой насоса, важной для его активности и расположенной в одном из внутримембранных фрагментов насоса рядом со стороной мембраны, обращенной в полость секреторного канальца.

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что **эффективность и избирательность действия ИПП** обусловлена тем, что **они накапливаются и превращаются в лекарство рядом с той мишенью (протонным насосом), на которую они воздействуют.**

Необратимость ингибирования протонной помпы ИПП обеспечивается образованием ковалентной связи между SH-группой и атомом серы циклического сульфенамида (рис. 6). Это приводит к тому, что ингибиторный эффект сохраняется достаточно долго даже после снижения концентрации препарата в крови. После уменьшения концентрации ингибитора его эффект длится до тех пор, пока модифицированные молекулы насоса не будут удалены из мембраны и расщеплены под действием клеточных протеаз (время полужизни молекулы насоса в мембране – около 40 часов), а вместо них в мембрану не будут встроены новые молекулы насоса.

Итак, путь ИПП от просвета пищеварительного тракта до необратимой блокады протонной помпы, включает следующие этапы (рис. 8):

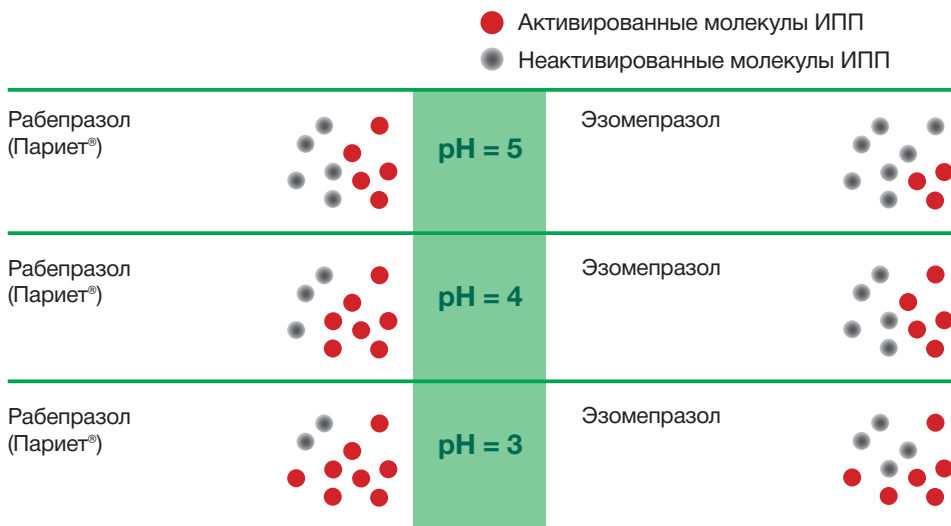
Рис. 8. Механизм действия ИПП



1. абсорбция из кишечника с проникновением в системный кровоток;
2. концентрирование в секреторных канальцах париетальных клеток;
3. связывание протона в кислой среде канальцев;
4. превращение из пролекарства в лекарство (активация ИПП под действием кислоты);
5. ковалентное связывание с SH-группами протонного насоса и его ингибирование.

Различия в структуре ИПП приводят к изменению некоторых свойств родственных молекул замещенных бензимидазолов, в частности к изменению значения рKa азота пиридинового кольца. Например, у рабепразола (Париет®) значение рKa составляет 4,8 (что близко к 5), а для омепразола и его изомера эзомепразола – 4,0. Эти различия влияют на активацию молекул (превращения из пролекарства в лекарство) в зависимости от кислотности среды (см. рис. 9) По этой причине максимальное ингибирование насоса под действием **рабепразола** наблюдается уже при значении pH 3. В то же время для омепразола и эзомепразола при этом значении pH ингибирование составляет лишь 50%. Этот эффект может иметь важное значение в осуществлении терапевтического действия. В старых париетальных клетках значение pH в секреторных канальцах может быть около 3 и выше, таким образом, рабепразол может ингибировать протонный насос как в старых, так и в молодых клетках, что позволяет **обеспечить ингибирование секреции кислоты при очень низких его концентрациях.**

Рис 9. Схематичное сравнение количества активированных молекул рабепразола ($pK_a \approx 5$) и эзомепразола ($pK_a \approx 4$) при разных значениях pH



ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакокинетика представляет собой раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, депонирования (например, связывания с белками), биотрансформации и выведения ЛС из организма. К важным фармакокинетическим параметрам, которыми обычно характеризуется действие ЛС, относятся следующие.

Максимальная концентрация (C_{max}) – максимальная концентрация препарата в плазме крови, которая достигается после его всасывания.

На значение максимальной концентрации ИПП в плазме крови влияет качество кишечнорастворимой оболочки лекарственной формы. Если оболочка неустойчива к действию соляной кислоты, может происходить ее разрушение уже в желудке с высвобождением некислоустойчивого действующего вещества (ИПП), его частичной деградацией, уменьшением абсорбции и C_{max} . Соответственно, высокое качество кишечнорастворимых оболочек препаратов ИПП обеспечивает целостность доставки активного вещества в тонкий кишечник, где всасываются ИПП. Качественная оболочка, устойчивая к действию HCl, предотвращает потери ИПП в желудке во время колебаний pH, обусловленных дуоденогастральным рефлюксом. Во время эпизодов дуоденогастрального рефлюкса при язвенной болезни динамика внутрижелудочного pH характеризуется высокой амплитудой, снижение амплитуды свидетельствует о торпидном, прогрессивном течении заболевания.

Кроме количества введенного вещества и сохранности его при доставке к месту абсорбции, максимальная концентрация препарата (C_{max}) зависит также от активности ферментов-транспортёров, в частности Р-гликопротеина, и метаболизирующих систем печени (все ингибиторы протонной помпы являются субстратами Р-гликопротеина, изоферментов цитохрома P450 CYP2C19 и CYP3A4). Печень с ее ферментами лимитирует поступление ЛС в системный кровоток посредством частичной биотрансформации действующего вещества (эффект первого прохождения через печень). Таким образом, C_{max}

зависит от баланса скорости абсорбции и скорости элиминации (см. ниже) активной субстанции. Фармакокинетические параметры препарата, вносимые в инструкцию, изучаются в исследованиях на здоровых добровольцах. Эти исследования в соответствующих популяциях пациентов проводятся крайне редко, хотя знать об изменениях скорости абсорбции и элиминации нужно и у больных с нарушенным всасыванием, заболеваниями печени, почек, с сердечной недостаточностью и т.д. Это важно, в случае если изучаемый препарат применяется в терапии заболеваний соответствующих органов, особенно для препаратов с узким терапевтическим коридором (т.е. с небольшой разницей между терапевтическими и токсическими концентрациями).

Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) – это время от введения ЛС до момента, когда концентрация препарата в плазме крови достигает максимального значения.

Скорость абсорбции – это скорость поступления ЛС в системный кровоток из места введения (кроме внутривенного введения). Рассчитывается как соотношение C_{max}/AUC (что такое AUC, рассмотрено ниже).

Скорость элиминации – скорость удаления препарата из системного кровотока путем его биотрансформации (метаболизма) в организме, и выведения. Абсорбируясь, препарат быстро оказывается в большом круге кровообращения, где часть его с кровотоком попадает в печень или почки. Если абсорбция происходит в пищеварительном тракте, препарат попадает в системный кровоток после первичного прохождения через печень. Как упоминалось выше, в печени локализована основная масса ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков, и процессы метаболизма идут более или менее интенсивно в зависимости от того, субстратом какого изофермента является данный препарат, и от генетических особенностей скорости метаболизма с участием соответствующих ферментов. В почках препараты или их метаболиты подвергаются экскреции. Некоторые препараты выводятся с желчью. Если скорость элиминации значительна, по сравнению со скоростью всасывания, максимальная концентрация препарата в плазме крови будет невысокой.

При пероральном приеме скорость абсорбции препарата зависит от:

1. Различных внешних причин, приводящих к «удержанию» активного вещества в просвете пищеварительного тракта (совместный прием с обволакивающими средствами, адсорбентами и др.);
2. Структурно-функционального состояния желудка, тонкой кишки и печени (абсорбция изменяется при резекции кишечника, изменении активности Р-гликопротеина – транспортера ЛС, хронических энтеритах, циррозе печени и др.).

На скорость элиминации препаратов также влияют:

1. Генетические и нозологически обусловленные факторы, определяющие функциональную активность метаболизирующих систем (генетически обусловленная скорость метаболизма по соответствующему изоферменту цитохрома P450, цирроз печени и др.);
2. Совместное применение с препаратами, ингибирующими или активирующими метаболизирующие ферменты, конкурирующими за механизмы выведения, изменяющими печеночный или почечный кровоток;
3. Структурно-функциональное состояние органов выведения (хроническая почечная недостаточность).

$T_{1/2}$ (период полувыведения) – время, в течение которого концентрация препарата в плазме крови снижается на 50%.

Cl_t (общий клиренс) – объем плазмы крови, очищающийся от препарата за единицу времени.

Площадь под фармакокинетической кривой (AUC – area under the curve) – это интегральный параметр, который характеризует общее количество активной субстанции, попавшей в кровь. Для определения AUC строят график зависимости концентрации вещества в плазме крови от

времени после принятия ЛС и определяют площадь под кривой (рис. 10). Иными словами, AUC – это величина, характеризующая суммарное количество ЛС, находившегося в кровеносном русле после его приема.

Всасывание ЛС и его поступление в органы и клетки-мишени зависит от многих процессов, в частности от механизма проникновения ЛС

через клеточную (плазматическую) мембрану: скорость этого процесса будет зависеть от того, пассивная ли это диффузия, фильтрация, активный транспорт, облегченная диффузия, пиноцитоз. Но для лекарств с пролонгированным действием или для новых ЛС, которые превращаются собственнo в лекарство (то есть действующее соединение) при попадании в определенные клетки-мишени (к этому классу относятся ИПП) или за счет их биотрансформации в печени, скорость и эффективность действия определяется несколько другими характеристиками, которые мы рассмотрим ниже.

Очень важным для анализа фармакокинетических параметров является скорость процесса биотрансформации ЛС в печени. В связи с этим процессом в кровь может попасть лишь часть вводимого вещества; остальная часть подвергается элиминации при первом прохождении через печень (как сказано выше, именно в печени локализована большая часть ферментов, участвующих в биотрансформации). Кроме того, большинство ЛС всасываются в кишечнике не полностью.

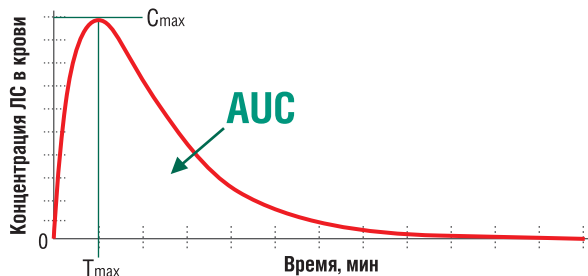
Количество неизмененного активного вещества, попавшего в общий кровоток, в процентном отношении к введенному внутривенно количеству обозначают термином «**биодоступность**». Например, если биодоступность какого-либо лекарственного средства составляет 50%, это означает, что при приеме внутрь в дозе 0,01 г (10 мг) только 0,005 г (5 мг) неизмененного лекарственного средства попадает в системный кровоток.

Для определения биодоступности лекарственное вещество вводят в вену (биодоступность вещества при внутривенном введении принимают равной 100%). Через определенные интервалы времени определяют концентрации вещества в плазме крови и строят кривую изменения концентрации вещества во времени. Затем ту же дозу вещества назначают, например, перорально, определяют концентрации вещества в крови через разные промежутки времени и строят кривую зависимости концентрации от времени. Оба исследования обычно проводят у одних и тех же здоровых добровольцев. Измеряют площади под кривыми – AUC. **Биодоступность** определяют как отношение AUC при назначении ЛС перорально или другим способом к AUC при внутривенном введении и обозначают в процентах.

В некоторых публикациях и устных докладах более высокое значение фармакокинетического параметра «Биодоступность» используется в качестве аргумента при сравнении двух препаратов, имеющих структурные различия, из одной фармакологической группы.

Делать этого ни в коем случае нельзя. Биодоступность определяет количество лекарственного средства, поступившее в системный кровоток, но этот параметр может прогнозировать большую или меньшую эффективность только для одного и того же действующего вещества. Если речь идет о разных действующих веществах, то более активное из них, присутствуя в системном кровотоке в меньшем количестве, вызовет более мощный фармакодинамический эффект. Часто ЛС с более низкой биодоступностью может иметь более высокую скорость активации, аффинность (сродство) к субстрату, более низкую скорость выведения – т.е. для развития более мощного фармакодинамического эффекта будет достаточно меньших концентраций препарата в крови. Эта достаточно сложная для объяснения ситуация проиллюстрирована шуточным примером (рис. 10А).

Рис. 10



Биодоступность **Париета** (оригинального рабепразола) составляет около 52%. При этом более низкие суточные дозы рабепразола обеспечивают более высокий фармакодинамический эффект по сравнению с препаратами с более высокой биодоступностью (лансопразол > 80%, пантопразол 77%, эзомепразол 90%) (рис. 10Б)

При одинаковых значениях биодоступности двух ЛС скорость их поступления в общий кровоток может различаться. Соответственно, различными будут время достижения $C_{\max}$, максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$), что может приводить к различиям фармакодинамического эффекта. Для унификации сравнительной оценки фармакокинетических параметров, которые должны определять сопоставимость времени наступления, продолжительности и интенсивности фармакодинамических эффектов двух препаратов с одним действующим веществом, введено понятие «биоэквивалентность». Биоэквивалентность означает, что действующее вещество воспроизведенного препарата (дженерика или генерика – терминология может отличаться) всасывается в организме с аналогичной скоростью и в том же количестве, что и при применении оригинального продукта.

Биологическая биоэквивалентность двух ЛС, оригинального и воспроизведенного, означает сходные биодоступность, максимальную концентрацию лекарственного средства в крови и время ее достижения. Часто (**но не всегда!**) различия в терапевтической эффективности препаратов, содержащих одни и те же активные вещества, обусловлены различиями их биодоступности – количеством лекарственного вещества, попадающего в системный кровоток.

Два лекарственных средства с одним действующим веществом являются **биоэквивалентными**, если они эквивалентны фармацевтически (т.е. эквивалентны по составу и лекарственной форме), а их биодоступность, максимальная концентрация и время её достижения ($C_{\max}$ и $T_{\max}$ соответственно), а также площадь под фармакокинетической кривой (AUC) после назначения одинаковой молярной дозы при одинаковых условиях настолько схожи, что можно ожидать по сути одинакового эффекта. В настоящее время оценку биоэквивалентности ЛС считают одним из основных методов медико-биологического контроля качества дженерических (воспроизведенных) препаратов («копий»), то есть ЛС, содержащих одно и то же активное вещество в одинаковой дозе и в той же или сопоставимой (таблетки и капсулы) лекарственной форме, что и соответствующее оригинальное средство.

Однако доказанная биоэквивалентность оригинального и воспроизведенного препарата **не всегда гарантирует одинаковый фармакодинамический эффект**. Причины для этого могут быть разными, и истинную причину удается установить не всегда. Анализ одной из причин дан в разделе, посвященном дженерикам. Для многих лекарственных препаратов, в частности для ИПП, именно **определение терапевтической эквивалентности должно было быть основным критерием оценки ЛС**. К сожалению, в Российской Федерации, как и во всем мире, проведение исследования терапевтической эквивалентности не является обязательным для регистрации препаратов-дженериков. Однако при

Рис. 10А. Сравнение «биодоступности» двух несопоставимых объектов исследования

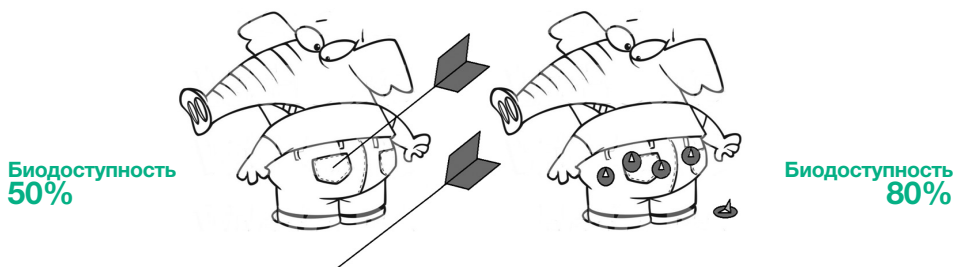
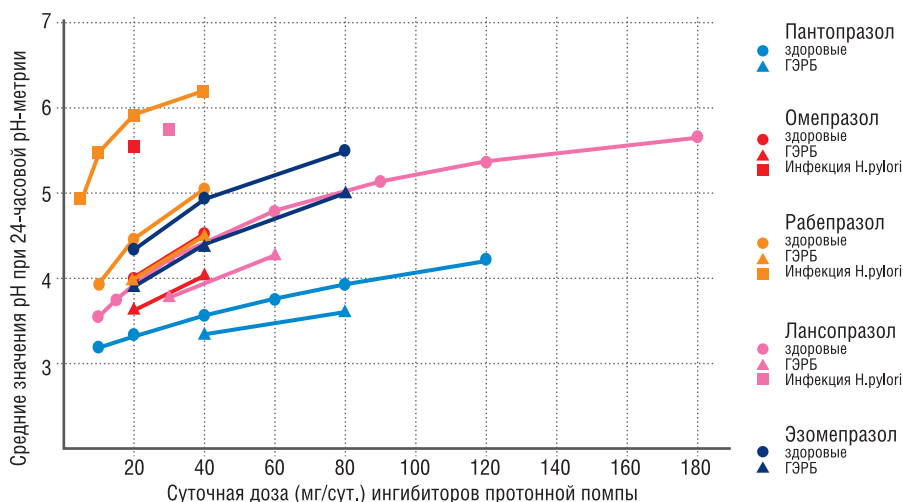


Рис. 10Б. Зависимость среднесуточных значений pH в желудке от суточной дозы ИПП, что доказано результатами метаанализа [29]



необходимости замены одного ЛС на другое с аналогичным международным непатентованным наименованием для сохранения стабильности фармакодинамического эффекта и клинической эффективности нужно оценивать взаимозаменяемость этих ЛС. Понятие «взаимозаменяемость» и необходимость ее определения нашли отражение в российском законодательстве (429-ФЗ) совсем недавно. Тем не менее, к 2018 году для всех зарегистрированных в РФ ЛС сведения о взаимозаменяемости должны быть включены в Государственный реестр ЛС.

Рассматривая основные фармакокинетические параметры, нельзя не упомянуть еще два: объем распределения и равновесную концентрацию.

Vd (объем распределения) – гипотетический объем жидкости, необходимый для растворения введенного количества вещества, чтобы получить ту его концентрацию, которая наблюдается в плазме крови реальных больных. Если для растворения введенного количества препарата и получения наблюдаемой его концентрации в крови необходимо количество плазмы, превышающее ее реальное количество в организме, это означает, что происходит выход некоторого количества препарата

из системного кровотока, т.е. препарат накапливается в каких-то тканях и органах.

Css (равновесная концентрация) – концентрация препарата, которая устанавливается в плазме крови при поступлении его в организм с постоянной скоростью, когда уравниваются скорость абсорбции и скорость выведения. Обычно это небольшой диапазон между минимальной концентрацией препарата перед его следующим введением ($C_{ss\min}$) и наступающей после его введения максимальной концентрацией ($C_{ss\max}$). Равновесная концентрация – параметр, актуальный для препаратов с длительным периодом полувыведения, т.е. когда время между двумя очередными введениями препарата меньше, чем время удержания препарата в плазме крови (среднее резидентное время, MRT). ИПП к таким препаратам не относятся, так как это препараты с коротким периодом полувыведения, и кратность их назначения определяется не необходимостью поддержания определенной концентрации в крови, а временем снижения основного фармакодинамического эффекта, обусловленным скоростью замены необратимо заблокированных молекул протонной помпы вновь синтезированными молекулами.

РАЗЛИЧНЫЕ ИПП, ИХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Представленные в настоящее время на российском и мировом фармацевтическом рынке ИПП (за исключением тенатопразола) различаются лишь заместителями, находящимися в бензимидазольной и пиридиновой части соединения (рис. 5). Это пантопразол, тенатопразол, который пока в РФ не зарегистрирован, и рабепразол. Оригинальный рабепразол представлен на фармацевтическом рынке РФ препаратом Париет®.

Для молекул, содержащих атомы углерода, имеющие 4 различных заместителя, характерно наличие пространственных (оптических) изомеров. В этом случае оба изомера за счет возможности поворота части молекулы вокруг этого атома пространственно могут выглядеть как зеркальное отражение друг друга (рис. 11). Такой атом углерода представляет собой центр изомерии и называется *хиральным*, а соответствующие изомеры – энантиомерами.

Однако у омепразола и других ИПП таким хиральным центром является атом серы, содержащий три различных заместителя и два валентных электрона, которые выполняют функцию четвертого заместителя (рис. 11А). Все упомянутые выше ИПП представлены

рацематической смесью двух изомеров (R-и S). Активной субстанцией эзомерпразола является очищенный S-энантиомер омепразола (L-энантиомер по биохимической классификации). При активации (т.е. при образовании циклического сульфенамида) атом серы этого соединения оказывается включенным во вновь образованное кольцо, электроны меняют свое положение, и стереоизомерия исчезает.

Сейчас на фармацевтическом рынке появился также декслансопразол, активная субстанция которого представляет собой очищенный R-энантиомер лансопразола.

На препараты-моноизомеры возлагались и возлагаются большие надежды, так как их применение – современный способ повысить биодоступность препаратов. Однако появились результаты анализа, опубликованные в авторитетном источнике (рис. 11Б), заставляющие усомниться в более высокой клинической эффективности моноизомеров, по сравнению с рацематами. Были изучены результаты дорегистрационных исследований 9 препаратов-моноизомеров, зарегистрированных в США в 2001–2011 гг., где сравнивалась их эффективность с соответствующими препаратами-рацематами. В т.ч. **эзомерпразол – омепразол, декслансопразол – лансопразол. Доказательств превосходства моноизомеров перед рацематами не получено!** При этом с 2001 по 2011 гг. по программам Medicaid на препараты-моноизомеры в США выделено 6,3 миллиона долларов.

Рис. 11А

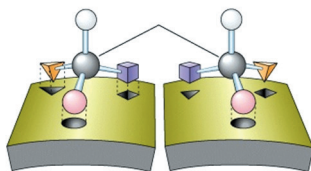
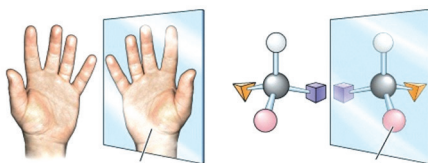
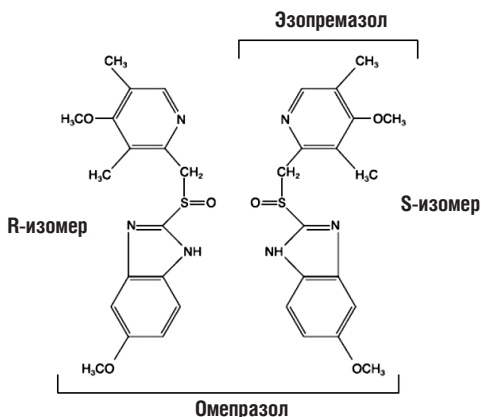


Рис. 11Б



Таким образом, механизм действия всех упомянутых выше ИПП на протонный насос примерно одинаков, он был описан выше. Различия заключаются в скорости метаболизма этих соединений. Как уже говорилось, терапевтическую **эффективность разных ИПП нельзя оценивать по биодоступности или по значению AUC**. Эти параметры были приняты в фармакологии первоначально для ЛС, эффект которых прямо зависел от их концентрации в плазме крови. Однако для

ИПП такое сравнение не является правильным. Данный факт проиллюстрирован на рис. 12. Различия в эффективности воздействия ИПП на протонный насос представлены на рис. 13.

Во-первых, для ИПП среди фармакокинетических параметров, от которых зависит величина расчетного параметра AUC, наибольшее значение имеет C_{max} , коррелирующая с количеством заблокированных молекул протонной помпы в секреторных канальцах париетальных клеток на максимуме концентрации препарата. $T_{1/2}$ – время удержания препарата в крови имеет меньшее значение, так как ИПП – препараты с коротким периодом полувыведения, и скорость их выведения намного превышает скорость замещения заблокированных молекул протонной помпы вновь синтезированными активными молекулами энзима.

Во-вторых, ИПП действуют на протонный насос не со стороны крови или внеклеточной жидкости, а со стороны секреторных канальцев, и эффект зависит не столько от концентрации ИПП (т.е. пролекарства) в крови, сколько от концентрации активной формы, т.е. соответствующего циклического сульфенамида в секреторных канальцах. Концентрация ИПП в секреторных канальцах, в свою очередь, зависит не только от фармакокинетических параметров (рис. 12), но и от скорости превращения пролекарства в лекарство: по мере того, как происходит такое превращение, может увеличиваться скорость накопления ИПП в секреторных канальцах, поскольку увеличивается раз-

Рис. 11В. Сравнение клинической эффективности препаратов и моноизомеров

Am J Manag Care. 2014;20(3):e90-e97

Assessing the Chiral Switch: Approval and Use of Single-Enantiomer Drugs, 2001 to 2011

Walid F. Gellad, MD, MPH; Phillip Choi, BS; Margaret Mizah, PharmD; Chester B. Good, MD, MPH; and Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH

Objectives: A "chiral switch" occurs in the pharmaceutical market when a drug made up of 2 enantiomer forms is replaced with a purified single-enantiomer version, often in the context of a patent expiration. We studied the prevalence of chiral switching in the United States over the past decade, including trends in use of, and expenditures on, these products in Medicaid.

Study Design: Retrospective analysis.

Methods: We used US Adopted Names prefixes (lev/levorot/in/dextro) to identify all single-enantiomer drugs approved from 2001 to 2011. From publicly available US Food and Drug Administration (FDA) approval documents, we extracted the characteristics of the pivotal premarket trials for the single enantiomers. Specifically, we

Most physicians, and certainly most patients, have never heard of the "chiral switch." A chiral drug is a single molecule product that exists in 2 mirror image forms, called enantiomers.¹ Despite their similar chemical structures, enantiomers can have different biological properties.¹ For example, some enzymatic processes can distinguish between the R- (from the Latin rectus for "right") and S- (from the Latin sinister for "left") enantiomers,^{2,3} such that 1 enantiomer may be responsible for much of the pharmaceutical benefit while the other is inactive or even harmful.^{1,2,4} The phrase "chiral switch" was coined to refer to the substitution in the marketplace of a racemic drug (the name for a 50:50 mixture of 2 enantiomers) with a single-enantiomer version.

Рис. 12



Табл. 1. Избранные фармакокинетические и фармакодинамические параметры ИПП последних поколений¹

Параметр	Значение параметра в сравнительной оценке разных препаратов	Рабепразол (Париет®)	Зомепразол	Пантопразол	Деклансопразол
Эквивалентная суточная доза	Обеспечивает сопоставимый фармакодинамический и клинический эффект, но при ее увеличении может снижаться безопасность и повышаться риск межлекарственных взаимодействий	20 мг	40 мг	40 мг	60 мг
Максимальная концентрация, мг/мл	Концентрация, достаточная для достижения адекватного фармакодинамического эффекта	0,41	4,7	1,1-3,3	1,397
Площадь под кривой AUC, мг·ч/мл	–	0,8	3,3	2-5	6,5
Биодоступность при однократном введении, %	–	52	64	77	≥ 76
Биодоступность при курсовом применении, %	Изменение биодоступности при курсовом применении препарата приводит к нестабильности клинической эффективности и безопасности в разные сроки от начала лечения	52	89	77	≥ 76
Зависимость биодоступности от генетических особенностей системы метаболизма	Если зависимость есть, и генетически обусловленная скорость метаболизма с помощью CYP2C19 высокая, то у больного снижается биодоступность препарата при увеличении интенсивности образования его неактивных метаболитов	нет	есть	есть	есть
Значение pKa ²	Чем выше значение pKa, тем больше скорость активации ИПП в секреторных каналах	4,8	4,0	3,0	3,9
Время, необходимое для активации 50% молекул ингибиторов протонной помпы (t50), сек.	Чем больше t50, тем меньше скорость активации ИПП в секреторных каналах	90	400	1100	400 ³
МПК90, мг/мл	Чем меньше МПК 90 в отношении Neisobacter ru0r1, тем большая вероятность, что более низкие концентрации ИПП будут достаточными для эффективного подавления инфекционного агента	1,56	35	128	неизвестно
Стимуляция образования муцина	Имеющееся свойство говорит о наличии гастропротективного эффекта препарата	Увеличение образования муцина в 2,6 раз	нет	нет	нет
Время удержания pH > 4 после приема первой дозы ИПП, ч	Эффект Париета достаточен без необходимости удваивать или утраивать суточную дозу	14,4	16,8	10	17

¹ – ссылки на литературные источники можно запросить в редакции

² – указана pKa1 (пиридинового кольца)

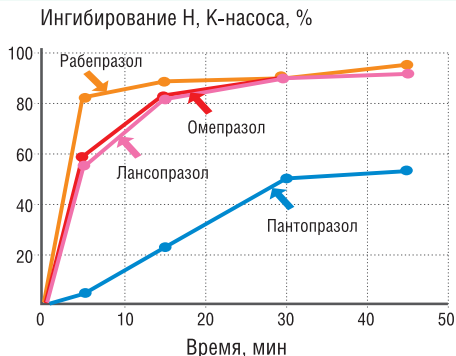
³ – указано значение для пансопразола; сведения об энантиомерзависимости скорости активации молекул ИПП нет

ность в концентрациях замещенных бензимидазолов по разные стороны мембраны. Таким образом, чем быстрее происходит превращение пролекарства в лекарство, тем больше лекарства может накопиться в секреторных канальцах, тем большее количество молекул насоса будет заблокировано. А ингибиторный эффект, как мы уже упоминали, сохраняется длительное время после снижения концентрации ИПП в плазме крови.

Избранные фармакокинетические и фармакодинамические параметры наиболее современных ИПП представлены в таблице 1. По скорости превращения пролекарства в лекарство и ингибирования протонных помп ИПП в порядке убывания располагаются в следующем ряду: оригинальный рабепразол (Париет®), лансопразол, омепразол, пантопразол (рис. 13). Скорость активации препаратов-энантиомеров не отличается от таковой для рацематов (энантиомеры ИПП отличаются от рацематов лишь особенностями метаболизма в печени). Все ИПП, в конечном итоге, способны при достаточно длительном времени обеспечить полное ингибирование протонного насоса, но рабепразол в системе *in vitro* обеспечивает 80% ингибирование уже за 5 минут, в то время как пантопразол не может обеспечить 50% ингибирования даже за 50 минут [6].

Кроме того, блокирующий эффект определяется сродством ингибитора к насосу, т.е., концентрацией, при которой наблюдается полумаксимальное ингибирование ($K_{0.5}$). Этот параметр различен для разных ИПП. В частности для рабепразола $K_{0.5}$ составляет примерно 0,07 мкМ, в то время как для омепразола 0,5 мкМ [7]. Это означает, что для обеспечения 50% ингибирования протонного насоса омепразола должно накопиться в канальцах почти в 10 раз больше, чем рабепразола. Для клинической практики это значит, что Париет® обеспечивает эффективное ингибирование протонного насоса уже при очень низких концентрациях. И, наконец, блокада протонного насоса является необратимой, поэтому, как только образуется ковалентная связь между ИПП и SH-группой насоса, ингибиторный эффект (независимо от снижения концентрации ингибитора в крови и секреторных канальцах) будет сохраняться до замены заблоки-

Рис. 13



рованных молекул насоса новыми (время полужизни протонного насоса у крысы и человека составляет около 54 ч [8]).

Известно, что разные ИПП могут связываться с SH-группами различных остатков цистеина в молекуле протонного насоса. Омепразол, например, связывается с остатками цистеина 813 и 892, лансопразол – с остатками цистеина 813 и 321. Пантопразол и тенатопразол взаимодействуют с цистеинами 813 и 822, рабепразол – с остатками цистеина 813, 822 и 321. Однако **ингибирование протонного насоса ИПП коррелирует**, главным образом, с **модификацией цистеина 813**, который находится поблизости от наружной части мембраны в трансмембранной петле, вовлеченной в конформационный переход во время переноса ионов [6, 9-12].

Итак, эффективное терапевтическое действие различных ИПП достигается посредством использования различных стратегий. Париет® действует быстро и стабильно при суточных дозах 20 мг в день за счет того, что он быстрее превращается из пролекарства в лекарство, и таким образом создается больший градиент концентраций пролекарства на мембране секреторных канальцев. Кроме того, у него высокое сродство к насосу (низкая величина $K_{0.5}$). Эзомепразол, пантопразол и лансопразол требуют более высоких суточных доз (соответственно, 40, 40 и 30, а иногда 60 мг в день) для достижения эффекта. Кроме того, эзомепразол более медленно элиминируется из организма, причем скорость метаболизма снижается со временем и становится минимальной на 5 день. К этому времени максимальным

становится и значение AUC для эзомепразола, т.е. увеличивается его суммарное количество в крови.

Что же касается пантопразола, то его эффект *in vivo* нарастает крайне медленно. Это обусловлено его химической структурой. Дело в том, что S-S связи хоть и являются ковалентными, но способны разрушаться в присутствии некоторых агентов, например глутатиона. Дисульфидная связь (S-S) насоса с пантопразолом немного более стабильна в среде с глутатионом, но в достаточных концентрациях (3-5 мМ) восстановленный глутатион содержится в основном внутри клетки. Снаружи, там, где пантопразол связывается с протонным насосом, его концентрации значительно ниже (1-5 мкМ) [13], так что стабильность связи оказывает незначительное действие на клинический эффект этого соединения.

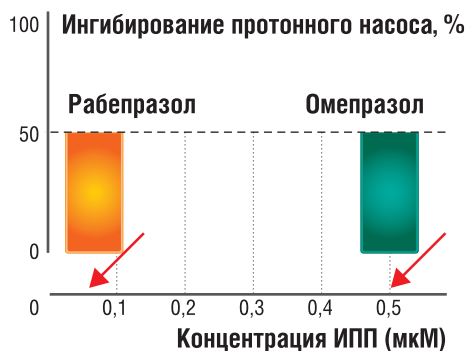
Из сравнения приведенных выше данных можно заключить, что отсутствует корреляция между эффективностью поддержания более высоких значений pH внутри желудка и таким параметром, как площадь под кривой [18]. Так, для Париета при дозировке 20 мг в день и AUC 2,12 и 2,23 мкмоль/л/ч на первый и пятый день приема внутригастральный pH выше 4 обеспечивается в течение 48 и 52% времени, соответственно.

Однако для тех ИПП, стратегия применения которых связана с увеличением AUC, эффект в определенной степени зависит от этого параметра. Например, при применении эзомепразола в суточной дозе 20 мг значение внутригастрального pH 4 составляет лишь 33% времени, только при увеличении суточной дозы в 2 раза до 40 мг (доза, в 2 раза большая, чем необходимая доза для Париета) в первый день приема AUC достигает 4,32 мкмоль/л/ч, а внутригастральное значение pH оказывается выше 4 в течение 52% времени. Для пантопразола при AUC 9,5 и 11,1 мкмоль/л/ч на первый и седьмой день курсового приема эффективность влияния на внутригастральное значение pH составляет 29% в первый день и 42% на пятый день приема. При этом для Париета (оригинального рабепразола) эффективность которого определяется более высокой скоростью превращения пролекарства в лекарство и уменьшенным $K_{0,5}$, фармакологический эффект от увеличения AUC практически не зависит.

МЕТАБОЛИЗМ И ВЫВЕДЕНИЕ ИПП ИЗ ОРГАНИЗМА

Метаболизм ингибиторов протонного насоса осуществляется в печени с использованием ферментов монооксигеназ, содержащих в качестве коферментов цитохромы P450 (в медицинской литературе эти ферменты часто называют просто цитохромами P450, далее мы будем использовать именно этот термин), главным образом, изоферментов семейства CYP2C19 и CYP3A4 [15]. При окислении омепразола с помощью CYP2C19 образуется его S-гидроксипроизводное, которое под действием изоформы семейства

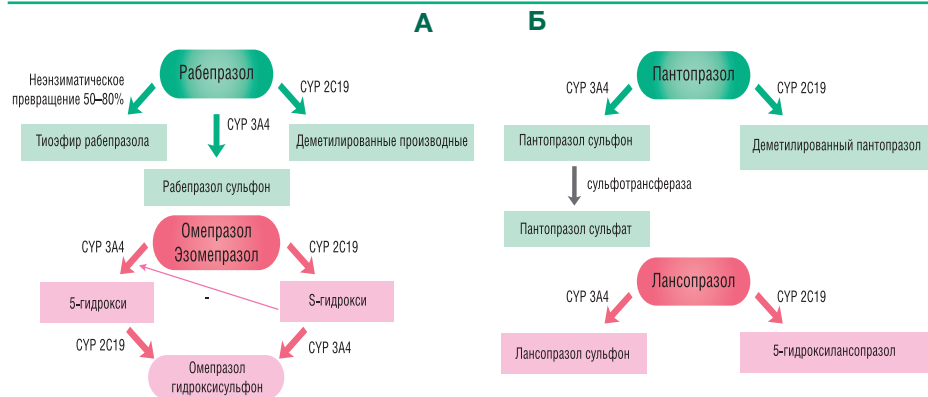
Рис. 14



CYP3A4 превращается в омепразолгидроксисульфен. В случае если омепразол сначала метаболизируется через изоформу CYP3A4, образуется 5-гидроксипроизводное, которое затем с помощью CYP2C19 превращается в омепразолгидроксисульфен (рис. 15А). При этом изоформа CYP2C19 проявляет большую активность. Образующиеся продукты выводятся в основном с мочой.

Однако при биотрансформации эзомепразола в печени преобладающим является путь с участием изоформы CYP3A4 [17]. При этом метаболит, который формируется при окислении эзомепразола с помощью изоформы CYP2C19, ингибирует

Рис. 15



окисление через CYP3A4 (рис. 15Б). Пантопразол и лансопразол метаболизируется с помощью тех же изоферментов монооксигеназ с цитохромом P450, что и омепразол, то есть CYP2C19 и CYP3A4, однако образующиеся при этом продукты не подвергаются повторному окислению с участием этих цитохромов. Пантопразол сульфон под действием сульфотрансферазы превращается в сульфат пантопразола, а деметилированный пантопразол может выводиться непосредственно (рис. 15Б). Лансопразол биотрансформируется с помощью CYP3A4 в лансопразолсульфон, а с помощью CYP2C19 в 5-гидроксислансопразол, которые элиминируются из организма (рис. 15Б). Надо отметить, что для пантопразола характерна крайне невысокая скорость метаболизма и низкое сродство к соответствующим цитохромам P-450, что приводит к существенному увеличению его AUC.

Все ИПП ингибируют CYP2C19. Для всех ИПП, исключая рабепразол и пантопразол, ингибиторный эффект в отношении CYP2C19 достаточно велико, K_i составляет 0,4–1,5 мкМ для лансопразола, 2–6 мкМ для омепразола, 8 мкМ для эзомепразола, 14–69 мкМ для пантопразола и 17–21 мкМ для рабепразола [17]. Рабепразол также способен с помощью монооксигеназ CYP2C19 и CYP3A4 превращаться в рабепразол сульфон и деметилированные производные, которые способны выводиться из организма, но при этом от 50 до 80% неферментативным путем превращается в тиозфир рабепразола (рис. 15А). Получающийся в результате тиозфир способен ингибировать CYP2C19 с K_i 8 мкМ, а CYP3A4 с K_i 15 мкМ [15]. Для клинической практики это означает, что при назначении ИПП Париет®, в соответствии с его более низкой ингибирующей активностью в отношении CYP2C19, имеет минимальный риск лекарственных взаимодействий.

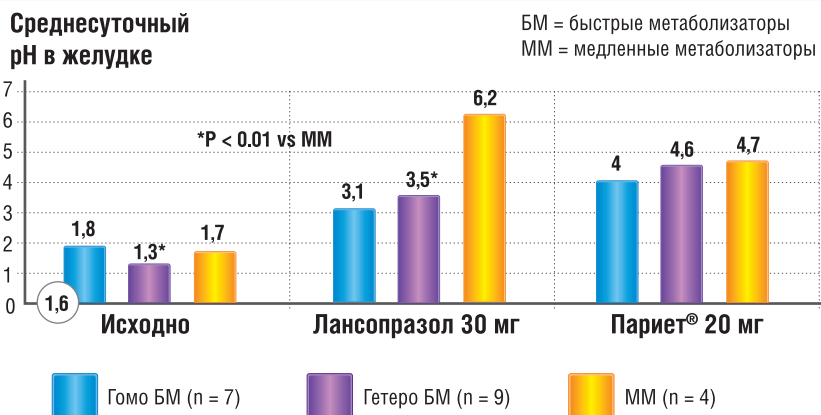
Известно, что метаболизм с помощью одних и тех же изоферментов цитохрома P450 может приводить к лекарственному взаимодействию двух ЛС, поскольку они будут конкурировать между собой за активный центр соответствующей монооксигеназы (цитохрома P-450). Хотя в целом ИПП являются достаточно безопасными препаратами (количество побочных эффектов не превышает 3%), для некоторых из них (в основном для омепразола) отмечено взаимодействие с такими препаратами, как варфарин, статины, клопидогрел. В 2009 и 2010 году Федеральное Агентство США по лекарственным и пищевым продуктам (FDA) [19] и Европейское Медицинское Агентство [20] не рекомендовали использовать клопидогрел совместно с такими препаратами, как омепразол и эзомепразол.

Еще один важный аспект заключается в том, что для генов, кодирующих CYP2C19, характерен полиморфизм: во многих популяциях встречаются так называемые медленные, средние и быстрые метаболизаторы. Это характерно для людей, которые, соответственно, содержат два мутантных гена CYP2C19 с пониженной активностью, один

мутантный и один нормальный ген и два нормальных гена с высокой активностью. Для медленных метаболизаторов в случае приема нескольких лекарственных препаратов может потребоваться коррекция дозы, так как у них концентрация ЛС в крови существенно возрастает, помимо этого, различным оказывается эффект на внутригастральный pH [21]. В этом случае значительно меньше опасений вызывает прием оригинального рабепразола, представленного на рынке РФ препаратом Париет®, поскольку большая его часть метаболизируется неферментативно, и вариабельность действия Париета на внутригастральный pH значительно меньше, чем у других ИПП, что обусловлено незначительным изменением его AUC (рис.16А, 16Б).

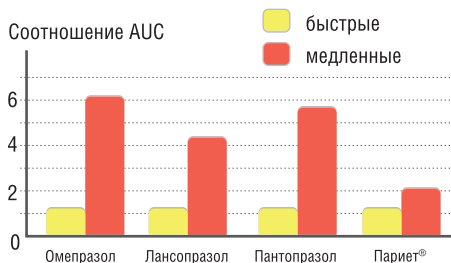
Рис. 16А. Минимальное влияние генетического полиморфизма на антисекреторный эффект рабепразола

Adachi K et al. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1259-1266.



Итак, в метаболизм ИПП вовлечены изоферменты семейств CYP2C19 и CYP3A4, в связи с чем их надо с осторожностью применять у пациентов, принимающих другие препараты, метаболизирующиеся через эти же изоферменты, для устранения возможных лекарственных взаимодействий. Препаратом, способным в значительной степени метаболизироваться неферментативным путем, является Париет® (рабепразол), у которого количество лекарственных взаимодействий значительно меньше.

Рис. 16Б. Соотношение между AUC для различных ИПП у медленных и быстрых метаболизаторов



ДЖЕНЕРИКИ И ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛС

По данным ВОЗ, в 2008 году глобальные расходы на здравоохранение составили 5,7 триллионов долларов (www.who.int), по мнению экспертов ВОЗ, ни в одной стране мира в настоящее время нет достаточных средств на здравоохранение. Причина этого – рост цен на медицинские услуги и ЛС. Для снижения стоимости фармакотерапии ВОЗ и другие международные организации рекомендуют проведение политики дженерических замен ЛС.

Дженерики (генерики) – это воспроизведенные лекарственные средства, которые содержат ту же активную субстанцию, что и оригинальный препарат. Когда срок действия патента на оригинальное ЛС заканчивается, на фармацевтический рынок поступают дженерики – «копии» оригинальных ЛС. В соответствии с законодательством, дженерик не должен быть запатентован. Дженерик выходит на фармацевтический рынок при соблюдении двух условий: доказаны эквивалентность дженерика и оригинального ЛС по качественному и количественному составу (**фармацевтическая эквивалентность**) и **биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность)**. Исследования терапевтической эквивалентности в нашей стране практически не проводятся по причине их затратности и необязательности, с точки зрения законодательства. Для воспроизведенных лекарственных препаратов рабепразола, зарегистрированных в России, терапевтическая эквивалентность Париету не доказана.

В РФ доля дженериков на фармацевтическом рынке превышает 70%, однако их эффективность и безопасность часто остаются без внимания. В настоящее время в Европейском Союзе и в США отрицательно относятся к фармакокинетической эквивалентности как к единственному способу оценки взаимозаменяемости ЛС. Все чаще слышатся требования о проведении клинических исследований наиболее важных для здоровья общества дженериков. Как было уже сказано, в связи с введенными новыми законодательными нормами (429-ФЗ) к 2018 году сведения о взаимозаменяемости дженериков должны быть внесены в реестр лекарственных средств.

Однако указанный закон не дает четкого представления о регламенте ее определения, а проведение оценки терапевтической эквивалентности называется обязательной процедурой, если невозможно проведение биоэквивалентности. Авторы данного методического пособия не критикуют действующее законодательство, но выражают пожелание уполномоченным лицам внести поправки в 429-ФЗ для устранения разногласий отечественной концепции определения взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств и опыта развитых стран в этом вопросе. Клиническая терапевтическая эквивалентность подразумевает проведение как ограниченных, так и крупных клинических исследований эффективности дженерика при конкретном заболевании, должно быть проведено также сравнительное изучение эффективности оригинального и воспроизведенного препарата [22].

Возникли такие требования потому, что стали очевидны различия в отношении к дженерикам между лечащими врачами и регулирующими органами, регистрирующими ЛС и контролирующими госзакупки. Поскольку дженерик и оригинальный препарат содержат одну и ту же активную субстанцию, врач полагает, что дженерик, который он выписывает пациенту, **терапевтически эквивалентен** оригинальному препарату. Однако это не всегда так. Почему же дженерики, которые содержат такую же активную субстанцию и характеризуются сходной с оригинальным ЛС биоэквивалентностью, могут обладать худшей терапевтической эффективностью?

В первую очередь, согласно законодательству, дженерик может содержать 95% активной субстанции, по сравнению с ее количеством в оригинальном препарате [23]. Дженерики могут производиться с использованием другого технологического процесса, что может влиять как на количество, так и на состав примесей. Например, в оригинальном препарате ксеникал (ингибитор кишечных липаз фирмы Hoffman-La Roche) методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии обнаружено 3 примеси, а в дженерике орсотен (KRKA) – 13 [24]. Однако

наличие определенного вида примесей даже в небольших количествах может снижать терапевтическую эффективность ЛС. Кроме того, может различаться и форма субстанции: она может быть как аморфной, так и кристаллической. Для омепразола, например, запатентовано около 10 различных кристаллических форм. Они могут различаться по растворимости, химической реакционной способности (например, по скорости гидролиза или окисления), механическим свойствам (например, таблетки крошатся при хранении, при этом кинетически предпочтительная форма может превращаться в термодинамически более стабильную), по чувствительности к распаду при высокой влажности.

Кроме того, все ЛС – это комбинированные препараты, которые, помимо активной субстанции (химического реагента с определенными свойствами), содержат значительное количество дополнительных химических соединений, обеспечивающих его доставку к органам-мишеням, консервацию во время хранения, облегчающих всасывание или растворение в биологических жидкостях и т.д. Чтобы получить максимальный эффект ЛС, его употребляют не в виде собственно активной субстанции, то есть, химического вещества, а в сочетании со вспомогательными веществами, обеспечивающими и поддерживающими его лекарственное действие. Изменение состава и количества дополнительных компонентов ЛС, даже при наличии той же самой активной субстанции, может снизить терапевтическую эффективность препарата-дженерика, по сравнению с оригинальным ЛС, хотя фармацевтически они могут быть эквивалентными.

С целью определения биоэквивалентности оригинального ЛС и дженерика проводят двухфазное перекрестное (исследуемый препарат и препарат сравнения) рандомизированное исследование биоэквивалентности для определения значений АUC, $C_{\max}$ и $T_{\max}$, обычно с участием 18–36 добровольцев. При этом биоэквивалентность подтверждается, если границы двустороннего 90%-ного доверительного интервала для отношения среднегеометрических значений показателя АUC и $C_{\max}$ /АUC для изучаемого препарата и препарата сравнения находятся в пределах 80–125%, а для пока-

зателя $C_{\max}$ – в пределах 70–143%. Однако существуют ЛС, для которых характерна высокая вариабельность фармакокинетических параметров между отдельными субъектами. Если эти очень вариабельные ЛС характеризуются еще и высокой вариабельностью в партии (то есть при переходе от таблетки к таблетке), то это создает дополнительный вклад в вариабельность фармакокинетических параметров. Проблема изучения биоэквивалентности препаратов с высокой вариабельностью фармакокинетических параметров заключается не только в необходимости включения в исследование биоэквивалентности большого количества здоровых добровольцев, но и в том, что в популяции есть индивидуумы, которые по-разному реагируют на одну и ту же активную субстанцию, представленную в разных формулировках [25].

Все это в совокупности может привести к тому, что дженерик и оригинальное ЛС могут существенно различаться. Исследование, в котором сравнивался оригинальный кларитромицин (фирма Abbott Laboratories) и 65 его дженериков, находящихся на фармацевтическом рынке 18 стран, подтвердило это [26]. Было обнаружено, что в 6 препаратах-дженериках содержание активного вещества не соответствовало стандартам компании-разработчика, у 28 препаратов количество высвобождавшегося при растворении активного компонента было ниже, чем у оригинального, у 12 ЛС был превышен 3% лимит посторонних примесей и 0,8% лимит для 6,11 ди-О-метилэритромицина А. В итоге 46 дженериков из 65 не соответствовали критериям компании, разработавшей оригинальное ЛС.

Немногочисленные работы, в которых сравнивалась терапевтическая эквивалентность дженериков и оригинальных препаратов ИПП, подтверждают, что они не всегда эквивалентны терапевтически. Сравнение эффективности оригинального омепразола и дженериков (Omeprazole-Towa, Ovulance, Omerap) в подавлении секреции кислоты показало, что днем эффективность действия, измеряемая по проценту времени с внутригастральным pH более 4, сравнима для всех препаратов и значительно выше, чем у плацебо. Однако

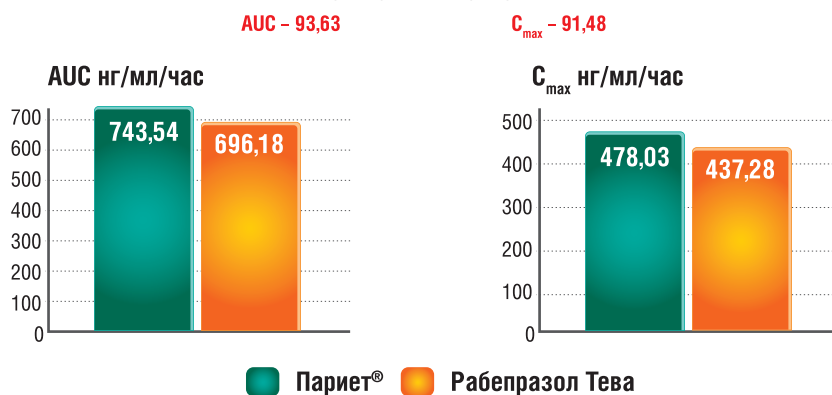
в течение ночи наблюдались прорывы секреции кислоты, вследствие чего процент времени с pH более 4 при лечении Omeprazole-Towa и Omerap был незначительно выше, чем при лечении плацебо [27].

Сравнение эффекта Париета и одного из дженериков рабепразола, проведенное украинскими исследователями, показало, что есть существенные различия в их терапевтической эффективности [28]. Если антисекреторный эффект Париета достигался через 100 минут после приема, то дженерик рабепразола начинал действовать лишь через 160 минут, длительность удержания внутригастрального pH выше 4 при приеме дженерика была почти в 2 раза меньше, чем у Париета, и, наконец, при проведении эрадикации *H. pylori* с использованием в качестве ИПП Париета и дженерика рабепразола эффективность составила 92 и 66%, соответственно. Это означает, что врач, выписывающий пациенту дженерик с неисследованной терапевтической эквивалентностью, руководствуясь общепринятым мнением, что «это то же самое, но дешевле», может быть разочарован результатами лечения.

Рис. 17. Париет® 20 мг и ОН-ТАЙМ, рабепразол компании «Тева» 20 мг, исследование биоэквивалентности, 47 здоровых добровольцев

Public Assessment Report UK MHRA (Агентство по регулированию лекарств и медицинских изделий Великобритании)
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con102788.pdf>

Соответствие генерик/оригинал, при оригинале взятом за 100:

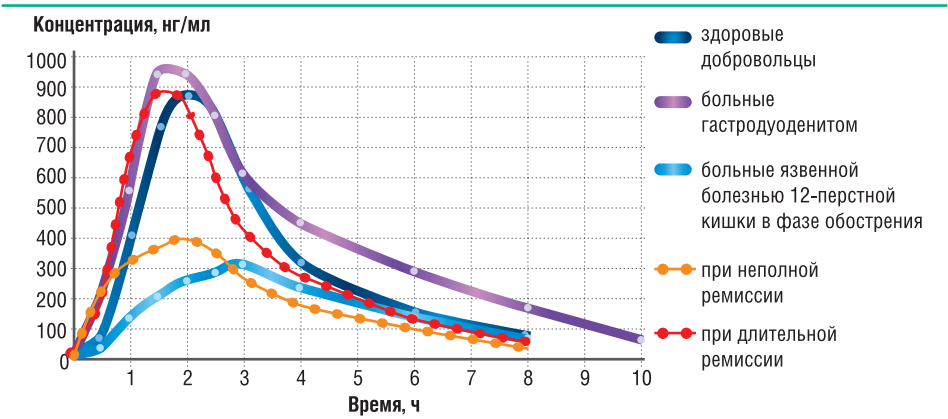


И наконец, недавно полученные данные по прямому сравнению фармакокинетических параметров Париета и дженерика рабепразола, проведенному с использованием 47 здоровых добровольцев, показывают, что AUC для дженерика рабепразола (ОН-ТАЙМ, компания-производитель «Тева») составляет лишь 93,6% от оригинального препарата, а C_{max} – 91,5% (рис. 17), [28].

Необходимость исследования терапевтической эквивалентности оригинальных препаратов и дженериков ИПП можно обосновать следующим фактом: доказано, что биодоступность ИПП снижается при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [18]. Графически это явление наиболее ярко продемонстрировано на примере дженерика лансопризола, для которого проводилось фармакокинетическое исследование при однократном введении в дозе 20 мг у здоровых добровольцев, у пациентов с гастродуоденитом и с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в различные фазы заболевания (рис. 18). Оказалось, что у больных с обострением язвенной болезни, по сравнению со здоровыми добровольцами, относительная биодоступность препарата $f=54,0\%$, $f=49,5\%$, максимальная степень всасывания 40,9%.

Относительная биодоступность (относительная степень всасывания) f (при расчете за период времени от нуля до бесконечности), f^i (при расчете за период времени от нуля до забора последней пробы крови) и максимальная степень всасывания (f^l) здесь рассчитыв-

Рис. 18. Динамика усреднённых концентраций лансопризола в плазме крови после однократного приёма лансопризола в дозе 30 мг



ваются как отношения средних значений, соответственно, $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} и C_{max} у больных с обострением язвенной болезни и здоровых добровольцев. Абсорбция лансопризола резко снижается при обострении язвенной болезни и при неполной ремиссии (стадия «красного» рубца), и всасывание восстанавливается через 6 месяцев после обострения. Данное явление не может быть объяснено генетическими особенностями пациентов, так как подобную динамику фармакокинетических показателей мы наблюдали у одних и тех же пациентов в различные фазы заболевания. Таким образом, фармакокинетика лансопризола у здоровых добровольцев и у больных с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки неодинакова, следовательно, взаимозаменяемость дженерика и оригинального лансопризола, как и других ИПП у больных с язвенной болезнью, не может быть гарантирована. Сравнительное исследование фармакокинетики дженерика омепразола и оригинального препарата эзомепразола показало, что при однократном применении обоих препара-

Табл. 2. Параметры сравнительной фармакокинетической оценки биодоступности дженериков омепразола, лансопризола и оригинального эзомепразола и Париета у здоровых добровольцев и пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при однократном пероральном приеме [18]

Фармакокинетические параметры	Омепразол 20 мг (дженерик)		Лансопризол 30 мг (дженерик)		Эзомепразол 20 мг (оригинальный препарат)		Париет® 20 мг	
	Здоровые добровольцы	Обострение язвенной болезни	Здоровые добровольцы	Обострение язвенной болезни	Здоровые добровольцы	Обострение язвенной болезни	Здоровые добровольцы	Обострение язвенной болезни
C_{max} , нг/мл	639,8 ± 98,5	299,0 ± 64,7	1082 ± 42	443 ± 51	780±94	507 ± 75	668,0 ± 46,3	540,4 ± 34,1
AUC_{0-t} , нг·ч/мл	946,6 ± 77,1	578,5 ± 26,5	2607 ± 210	1289 ± 227	1977±221	1389 ± 339	1477,8 ± 69,1	1204,9 ± 143,6
$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	998,3 ± 71,7	608,9 ± 44,4	2714 ± 219	1465 ± 276	2366±343	1573 ± 441	1575,1 ± 76,7	1291,7 ± 172,2
f , %	—	61,0	—	54,0	—	66,5	—	82,0
f^I , %	—	61,1	—	49,5	—	70,3	—	81,5
f^{II} , %	—	46,7	—	40,9	—	65,0	—	80,9

тов в одинаковых дозах (20 мг) значения $C_{\max}$ и AUC эзомепразола превышают таковые омепразола, что подтверждает данные о более высокой биодоступности эзомепразола за счет снижения биотрансформации с помощью CYP2C19. При обострении язвенной болезни абсорбция обоих ЛС снижается, но в разной степени (рис. 21). Относительная биодоступность дженерика омепразола $f=61,0\%$; $f=61,1\%$; максимальная степень всасывания $f^i=46,7\%$. Относительная биодоступность оригинального препарата эзомепразола $f=66,5\%$; $f=70,3\%$; максимальная степень всасывания $f^i=65,0\%$.

Наиболее стабильную биодоступность при обострении язвенной болезни демонстрирует оригинальный рабепразол, представленный на рынке РФ препаратом Париет®. Его относительная биодоступность $f=82,0\%$; $f=81,5\%$; и максимальная степень всасывания $f^i=80,9\%$ (табл. 2). Усредненные фармакокинетические кривые для Париета у здоровых добровольцев и у больных с обострением язвенной болезни представлены на рис. 19.

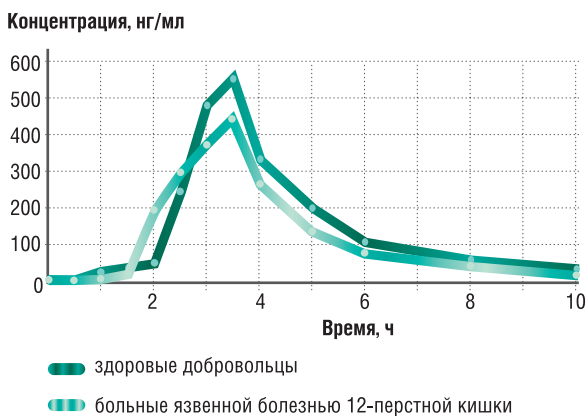
Таким образом, для присутствующих на российском фармацевтическом рынке и широко используемых препаратов ИПП нами было показано, что при обострении язвенной болезни биодоступность дженериков снижается на 38,9–50,5%, а оригинальных препаратов – на 18,0–33,5%; максимальная степень всасывания снижается у дженериков на 53,3–59,1%, а у оригинальных препаратов на 19,1–35,0%.

Причины снижения биодоступности ИПП при обострении язвенной болезни не изучались. Возможно, каким-то образом изменяется

активность метаболизирующих энзимов или ферментов-транспортёров. Вероятно, вспомогательные вещества, входящие в лекарственные формы производителей, каким-то образом влияют на стабильность ИПП в лекарственных формах или на абсорбцию через воспаленные слизистые оболочки. До формирования каких-либо выводов необходимо проведение полноценных лабораторных и клинических исследований. Однако некоторые данные уже могут быть представлены к обсуждению: обеспечение стабильности лекарственной формы в средах с различными значениями pH.

Одним из методов сравнения дженериков, согласно рекомендациям ВОЗ, являются испытания *in vitro*, так называемое испытание дозированной формы по тесту «растворение». Для ИПП тест «растворение» особенно актуален, так как все они неустойчивы в кислоте, и для сохранения доставки активного действующего вещества в тонкий кишечник применяют лекарственные формы, заключенные в полимерные кишечнорастворимые оболочки. Лекарственные формы ИПП испытывают по тесту «растворение» в средах с низкими (обычно pH 1,2) и высокими ($pH \geq 6,8$) значениями pH. При pH 1,2 лекарственные формы ИПП разрушаться не должны. При максимально высоких значениях pH (индивидуальные для разных ИПП значения максимального pH выбирают исходя, например, из значений изоэлектрической точки и т.д.) активное действующее вещество должно полностью высвободиться из лекарственной формы. То есть при выполнении данного теста определяется стабильность лекарственных форм ИПП в условиях, приближенных по значе-

Рис. 19. Динамика концентрации Париета (оригинального рабепразола) в плазме крови здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью после однократного приема 20 мг препарата



ниям pH к внутрижелудочному содержимому и интрасекретному содержимому тонкой кишки.

Однако при выполнении стандартного теста «растворение», который может продемонстрировать одинаковые кривые растворения оригинального препарата и дженерика, не учитывается, что при промежуточных значениях pH кинетика растворения может не быть одинаковой и зависеть от качества кишечнорастворимых полимерных оболочек. Почему нужно знать, одинаково ли высвобождаются лекарственный препарат и дженерик при промежуточных значениях pH? Например, потому, что практически для всех пациентов с обострением язвенной болезни характерно наличие высокоамплитудных колебаний внутрижелудочного pH, связанных с дуоденогастральным рефлюксом, при которых после значительного повышения pH происходит достаточно быстрое его снижение до очень кислых значений за счет высокой интенсивности кислотопродукции. Если таких высокоамплитудных колебаний нет, это свидетельствует о торпидном течении язвенной болезни. Дуоденогастральный рефлюкс характеризуется быстрыми подъемами внутрижелудочного pH выше 4. О патологическом дуоденогастральном рефлюксе, характерном для большинства кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта, свидетельствуют быстрые подъемы pH выше 7.

Практически у всех больных с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки во время дуоденогастрального рефлюкса pH поднимается до 3 или 4, 7, а часто и до 9. Если предположить, что полимерная оболочка лекарственной формы ИПП частично растворяется на высоте рефлюкса, то последующее снижение pH должно привести к разрушению частично или полностью высвободившегося нестойкого активного действующего вещества.

Кроме того, известно, что через несколько дней курсового применения эффективных антисекреторных препаратов среднесуточные значения внутрижелудочного pH превышают значения 4, и это является необходимым условием для, например, успешного заживления эрозий в пищеводе. Если лекарственное средство в кишечнорастворимой оболочке будет нестабильным при этом значении pH, тем более при pH 3, препарат будет разрушаться уже в желудке.

Был проведен тест «растворение» дженерика омепразола и оригинального препарата эзомепразола в средах с pH=3 и pH=4. Результаты представлены в табл. 3.

Показано, что при обоих значениях pH в растворе оказывается большее количество

Табл. 3. Доля омепразола и эзомепразола в растворе в зависимости от времени экспозиции в средах с pH=3 и pH=4

Время, мин.	Доля препарата в растворе, %			
	Омепразол (дженерик)		Эзомепразол (оригинальный препарат)	
	при pH=4	при pH=3	при pH=4	при pH=3
5	4,67 ± 0,52	2,17 ± 0,75	–	–
10	8,13 ± 1,80	5,26 ± 0,48	0,41 ± 0,08 **	–
15	12,5 ± 0,92	3,81 ± 0,23	0,67 ± 0,06 ***	–
20	8,11 ± 1,53	3,01 ± 0,24	0,54 ± 0,07 **	–
30	3,76 ± 0,63	2,08 ± 0,54	0,51 ± 0,09 **	–
45	2,63 ± 0,59	0,81 ± 0,20	0,50 ± 0,06 **	–
60	1,21 ± 0,23	0,63 ± 0,11	0,48 ± 0,09 **	–

, * – соответственно, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ при сравнении количества растворенных омепразола и эзомепразола в среде с pH=4

дженерика, чем оригинального препарата, вне зависимости от времени экспозиции препаратов в среде растворения. При этом качество лекарственного средства в кишечнорастворимой оболочке тем выше, чем меньше действующего вещества выходит в раствор при заданных в тесте условиях. Истинное количество массы действующего вещества, которое растворяется при данных значениях pH, установить не представляется возможным из-за их нестабильности в кислой среде (pH 4 – все еще кислая среда). Анализ результатов исследования показал, что в условиях, аналогичных по уровню pH и длительности экспозиции в среде растворения условиям в просвете желудка при дуоденогастральном рефлюксе, дженерик в большей степени, чем оригинальный препарат, высвобождается из кишечнорастворимой лекарственной формы. Производители оригинального препарата, вероятно, используют кишечнорастворимый полимер, более устойчивый к действию дуоденогастрального рефлюкса, так же, как и к условиям среды желудка при курсовом применении антисекреторных средств, чем производители исследованного дженерика. Если есть вероятность, что неустойчивый в кислой среде препарат выпускается в кишечнорастворимой оболочке худшего качества, разрушающейся при фармакологической кислотосупрессии или при высокоамплитудных колебаниях pH, связанных с дуоденогастральным рефлюксом у больных с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, соответствие дженерика оригинальному препарату должно подтверждаться не стандартными тестом «растворения» и оценкой биоэквивалентности, а клиническими исследованиями терапевтической эквивалентности. Однако до недавнего времени в РФ указанные доводы никак не были учтены в регламенте проведения лабораторных и клинических исследований, необходимых для регистрации препаратов-дженериков и признания их взаимозаменяемости.

Мы имеем честь представить вам результаты исследования, которое очевидно станет основополагающим для дальнейших испытаний ЛС, выпускающихся в кишечнорастворимых лекарственных формах. В тесте сравнительной кинетики растворения была изучена растворимость таблеток оригинального рабепразола, который на рынке РФ представлен препаратом Париет®, и двух воспроизведенных лекарственных средств с действующим веществом рабепразол (ВЛС1 и ВЛС2), зарегистрированных в РФ для медицинского применения. Исследуемые ЛС были приобретены в аптеках г. Москвы в июле-сентябре 2015 года. Условия проведения сравнительного теста растворения выбирались с расчетом, что они будут имитировать патологический дуоденогастральный рефлюкс и курсовую кислотосупрессию, которая возникает вследствие применения самих же сравниваемых ИПП. Кинетику растворения рабепразола изучали в итоге в средах с pH 7,0 и pH 4,0.

Усредненные значения количества рабепразола натрия, высвободившегося в раствор из изучаемых лекарственных средств (таблетки 20 мг), приведены в таблице 4.

Как видно из представленных данных, высвобождение рабепразола в среде растворения с pH=7,0 из препарата ВЛС2 начинается с 12-ой минуты, а из препаратов Париет® и ВЛС1 – с 20-й минуты. Согласно данным по фармакокинетике рабепразола и сведениям по доле времени, в течение которого при патологическом рефлюксе внутрижелудочный pH превышает значение 7,0, это означает, что рабепразол будет выходить из лекарственной формы ВЛС2 под влиянием патологического дуоденогастрального рефлюкса уже в желудке. К 45 минутам в раствор переходит из препарата Париет® 79,2% рабепразола натрия, из препарата ВЛС1 – 82,4%, из препарата ВЛС2 – 72,3%.

В среде растворения с pH 4,0 высвобождение рабепразола натрия происходит только из таблеток ВЛС1, что свидетельствует о неустойчивости его кишечнорастворимой оболочки в среде желудка с pH 4,0 (оптимальные среднесуточные значения pH при адекватной курсовой кислотосупрессии).

Усредненные профили растворения Париета и ВЛС1; Париета, ВЛС2 в среде растворения pH 7 представлены на рисунках 20 и 21. Усредненный профиль растворения препарата ВЛС1 в среде растворения pH 4,0 представлен на рисунке 22.

Эти данные означают, что у ВЛС1 через несколько дней от начала его курсового применения, когда среднесуточные значения pH содержимого желудка установятся на оптимальных значениях, будет преждевременно разрушаться собственная кишечно-

Рис. 20. Усредненные профили кинетики высвобождения рабепразола натрия из препаратов Париет® и ВЛС1 в фосфатном буферном растворе pH 7,0

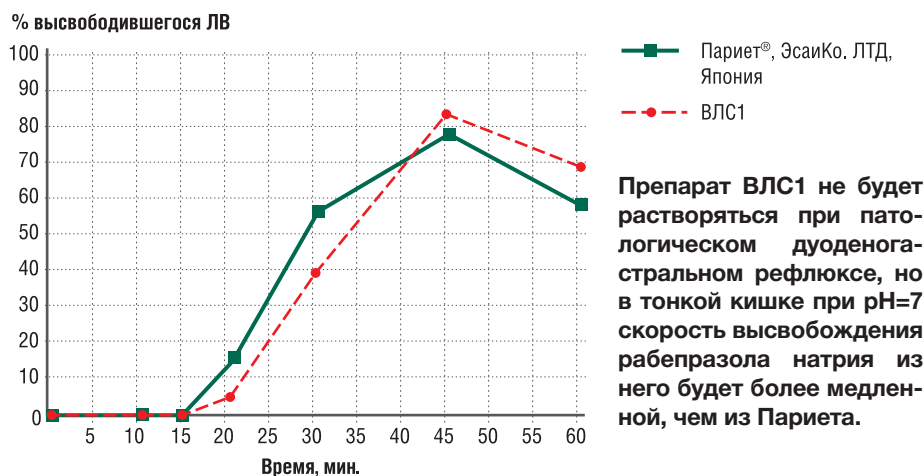
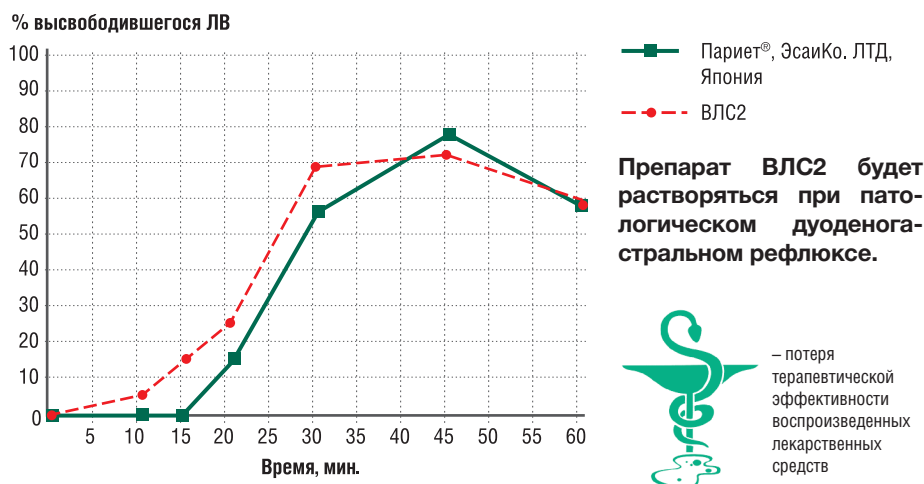


Рис. 21. Усредненные профили кинетики высвобождения рабепразола натрия из препаратов Париет® и ВЛС2 в фосфатном буферном растворе pH 7,0



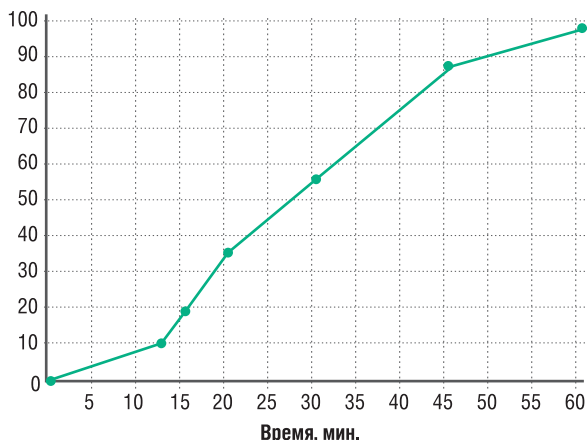
растворимая оболочка. Таким образом, можно ожидать, что при курсовом применении ВЛС1 будет сам снижать собственную клиническую эффективность. ВЛС2 не будет вызывать подобного эффекта, однако он неустойчив к действию патологического дуоденогастрального рефлюкса, и на подъеме pH $\geq$ 7 его кишечнорастворимая оболочка теряет герметичность, а некислотоустойчивый рабепразол оказывается безза-

Таблица 4. Результаты кинетики растворения исследуемых препаратов рабепразола

Препарат	Среда растворения	Время отбора (мин.)	Среднее значение высвобождения, %
ПАРИЕТ® 20 мг, Эсэй Ко.ЛТД, Япония	Фосфатный буферный раствор pH = 7,0	10	-
		12	-
		15	-
		20	14,8
		30	56,2
		45	79,2
		60	58,4
ВЛС1 20 мг	Фосфатный буферный раствор pH = 7,0	10	-
		12	-
		15	-
		20	5,5
		30	38,8
		45	82,4
		60	68,9
ВЛС2 20 мг	Фосфатный буферный раствор pH = 7,0	10	-
		12	5,4
		15	14,1
		20	25,3
		30	68,8
		45	72,3
		60	58,6
ВЛС1 20 мг	Фосфатный буферный раствор pH = 4,0	10	-
		12	10,0
		15	19,5
		20	35,0
		30	57,3
		45	88,1
		60	97,5

Рис. 22. Усредненные профили кинетики высвобождения рабепразола натрия из препаратов Париет® и ВЛС1 в фосфатном буферном растворе pH 4,0

% высвободившегося ЛВ



—●— ВЛС1

Препарат ВЛС1 будет растворяться в желудке при курсовом применении антисекреторных препаратов, когда среднесуточные значения pH устанавливаются выше 4.



— потеря терапевтической эффективности воспроизведенных лекарственных средств

щитным перед следующим за рефлюксом падением pH.

Как это происходит, представлено на рисунке 23. В одной пробирке в одном растворе, имитирующем действие патологического дуоденогастрального рефлюкса, находятся таблетки Париета и ВЛС2. На фотографии видно, что растворяется только одна нижняя таблетка. Обе таблетки были извлечены из раствора и высушены. Видно, что таблетка, расположенная на поверхности справа, сохранила свою форму и герметичность. Она только утратила надпись (Париет®). Оболочка таблетки слева (ВЛС2) разорвалась по шву, обнажая содержимое.

Если во время патологического дуоденогастрального рефлюкса из лекарственной формы высвобождается рабепразола натрий, то при восстановлении гиперацидности, связанной с высокой интенсивностью внутрижелудочной кислотопродукции, препарат частично разрушается уже в желудке. Т.е. биодоступность рабепразола должна снижаться (рис. 24).

Таким образом, ВЛС1 и ВЛС2, представленные на российском фармацевтическом рынке, не будут обладать должным фармакодинамическим эффектом и клинической эффективностью у больных с кислотозависимыми заболеваниями пищеварительного тракта, по сравнению с оригинальным препаратом (Париет®).

Данная проблема касается не только препаратов рабепразола натрия, выпускаемых в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. На рисунках 25 и 26 представлены 3 образца пеллет (содержимого капсул: гранул, покрытых кишечнорастворимыми оболочками) разных ИПП, помещенных в среду с pH=4. Время экспозиции в данном растворе – 30 мин. В образце слева пеллеты разрушены, раствор над ними мутный. В образце справа внешних признаков повреждения пеллет нет (есть незначительное их окрашивание), однако, наблюдается помутнение раствора над ними. В образце посередине наблюдается сохранение целостности, исходной окраски пеллет и прозрачность раствора над ними.

Рис. 23. Разрушение таблетки генерика рабепразола в среде, имитирующей условия дуоденогастрального рефлюкса

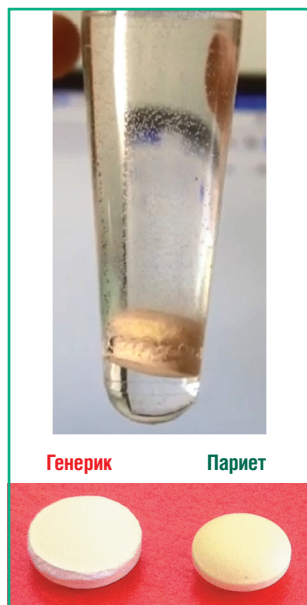
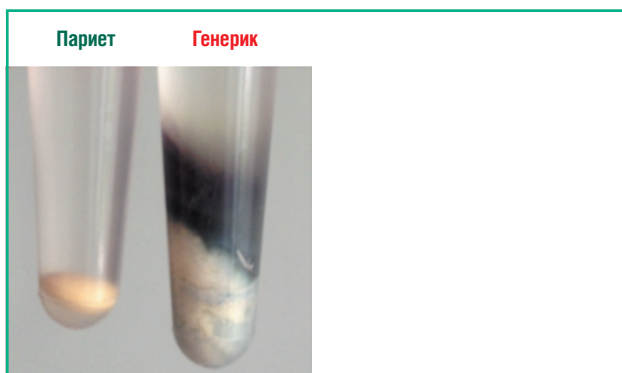


Рис. 24. Последствия контакта рабепразола натрия, высвободившегося в желудке из кишечнорастворимой оболочки, с кислой средой



Рабепразол, высвободившийся в желудке

- на высоте дуоденогастрального рефлюкса (временное повышение внутрижелудочного pH > 4),
- на высоте патологического дуоденогастрального рефлюкса (временное повышение внутрижелудочного pH > 7),
- при курсовом применении препаратов, снижающих кислотопродукцию в желудке (например, самого рабепразола натрия; длительное повышение внутрижелудочного pH > 4),

ДЕГРАДИРУЕТ в кислой среде и в системный кровоток не всасывается.



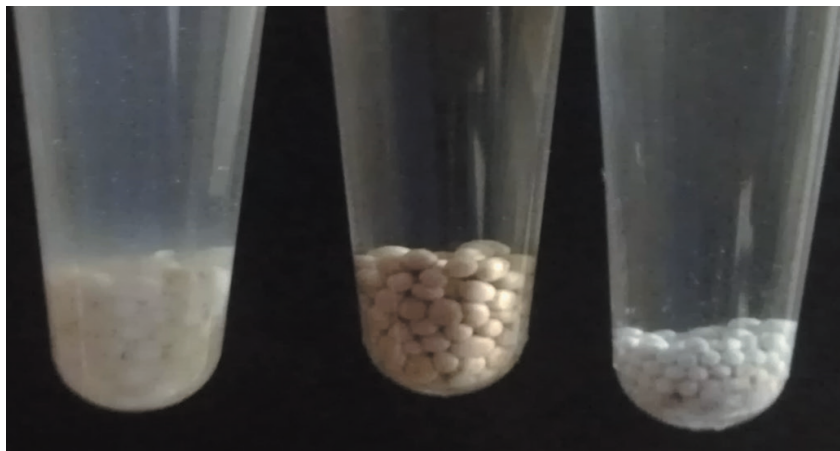
– потеря терапевтической эффективности воспроизведенных лекарственных средств

Если генерик рабепразола натрия неустойчив к действию среды с pH=4, это и есть кислая среда. То есть, через несколько дней его приема, когда среднесуточные значения внутрижелудочного pH достигнут 4, сам препарат будет создавать условия, в которых он разрушается.

Рис. 25. Состояние пеллет разных ИПП через 30 мин. экспозиции в растворе с $\text{pH}=4$



Рис. 26. Состояние пеллет разных ИПП через 30 мин. экспозиции в растворе с $\text{pH}=4$ (контрастный фон для демонстрации помутнения раствора над пеллетами)



ПРОБЛЕМЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ДАННЫХ ПО ФАРМАКОКИНЕТИКЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ДЛЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПРЕИМУЩЕСТВ КАКОГО-ЛИБО ПРЕДСТАВИТЕЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ГРУППЫ

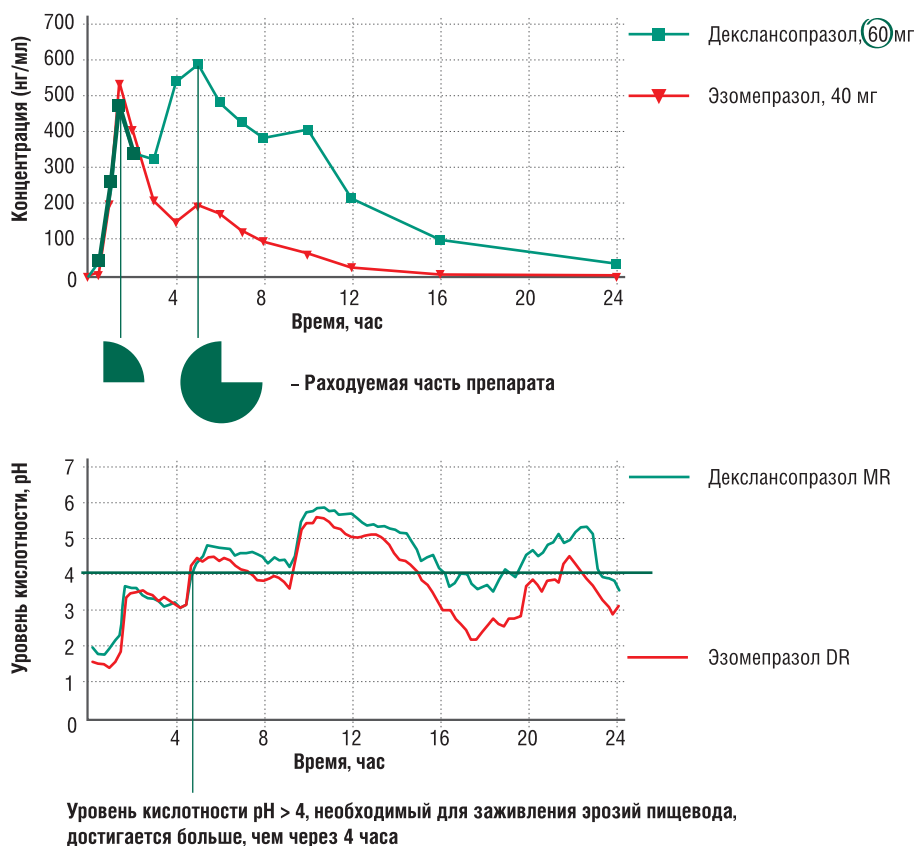
В последнее время активно обсуждаются фармакокинетические преимущества декслансопразола – нового ингибитора протонной помпы, представляющего собой энантиомер лансопразола. Его декларируемые преимущества заключаются в присутствии в лекарственной форме двух типов пеллет, высвобождающих активное действующее вещество при различных значениях pH (25% пеллет растворяются при pH 5,5; 75% – при pH 6,8). Это позволяет добиться более раннего появления препарата в крови и более длительного его присутствия в системном кровотоке. Повышает ли это эффективность контроля внутрижелудочного pH при лечении кислотозависимых заболеваний? Сейчас можно найти множество публикаций по данному вопросу, не стоящих быть внесенными в список литературы данного Пособия. Вы можете найти их самостоятельно в большом количестве. Остановимся лишь на фактах, которые, кроме декларируемых преимуществ по фармакокинетике, непредусмотрительно приводятся в различных публикациях, но никак не объясняются, оставляя в недоумении специалистов, специфические знания которых позволяют рассмотреть данный фактический материал «между строк».

1. Первый пик концентрации декслансопразола не приводит к эффективному повышению внутрижелудочного pH. Такой вывод отсутствует, но может быть сделан на основании публикации Kukulka M. с соавт. (2011) [30] (см. рис. 27). Согласно исследованиям Бэлла с соавт. (1992), скорость заживления эрозий пищевода коррелирует с продолжительностью времени, в течение которого внутрижелудочные значения pH поддерживаются на уровне 4 и выше [31]. Первый пик концентрации декслансопразола, вызванный его абсорбцией из гранул, растворяющихся при pH 5,5, наблюдается чуть больше чем через 1 час после приема препарата, а повышение внутрижелудочного pH до 4 и выше регистрируется более чем через 4 часа, одновременно со вторым пиком концентрации, обусловленным всасыванием оставшихся 75% действующего вещества. Обращает на себя внимание, что в данном исследовании использована не стандартная, а двойная доза декслансопразола 60 мг. Такой же результат достигается при применении 40 мг эзомерпразола, – препарата без модифицированного высвобождения с дозой в 1,5 раза меньшей, чем доза декслансопразола.
2. На первый пик концентрации декслансопразола затрачивается 25% массы действующего вещества. Вероятно, поэтому приходится удваивать дозу не самого активного ингибитора протонной помпы лансопразола (в данном случае – право-вращающего изомера).
3. Применение удвоенной дозы декслансопразола 60 мг (препарат с модифицированным высвобождением), по сравнению с лансопразолом 30 мг (препарат без модифицированного высвобождения), приводит к повышению времени с увеличением внутрижелудочного pH более 4 на 11%, увеличению количества пациентов, у которых произошло заживление эрозий пищевода по результатам 8-недельной терапии на 2–6% [32]. Является ли причиной этому модифицированное высвобождение или все-таки удвоение дозы?

Итак, приведенные нами данные показывают, что дженерик зачастую отличается от оригинального препарата не только более низкой ценой, но и худшим качеством. Это

связано, в первую очередь, с изменением технологии получения препарата, его худшей очисткой, использованием более дешевых вспомогательных средств. Отсутствие исследований терапевтической эффективности не позволяет адекватно оценить терапевтическое действие дженерика. Суммируя, можно заключить, что и в нашей стране, как и в странах Европейского Союза и США, к лечащим врачам приходит понимание того, что дженерики нуждаются в исследовании терапевтической эффективности, но практика проведения подобных исследований в РФ только начинает применяться.

Рис. 27. «Доказательство» преимущества препарата декслансопразола с модифицированным высвобождением



Kukulka M, Eisenberg C, Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. Clin Exp Gastroenterol 2011;4:213-220.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, лечащий врач должен знать, каков механизм действия различных ИПП и применять их в зависимости от:

- 1. Клинического статуса и возраста больного;**
- 2. Сопутствующей терапии;**
- 3. Эффективности лечения по отношению к затратам (цена-эффективность);**
- 4. Предсказуемости эффекта в различных клинических ситуациях;**
- 5. Стабильности эффекта ИПП.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Forte JG, Forte TM, Black JA, et al. J Clin Gastroenterol., 1983; 5(suppl 1):17–27.
2. Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G. Pflugers Arch., 2009;457(3):609–622.
3. Law RJ, Munson K, Sachs G, Lightstone FC. Biophys. J., 2008; 95(6):2739–2749.
4. Jöns T, Warrings B, Jöns A, Drenckhahn D. Histochemistry., 1994;102(4):255–263.
5. Shin JM, and George Sachs, Curr. Gastroenterol. Rep. 2008; 10(6):528–534.
6. Besancon M, Shin JM, Mercier F, et al. Biochemistry, 1993; 32:2345–2355.
7. Morii M, Takata H, Fujisaki H, Takeguchi N. Biochem.Pharmacol., 1990; 39: 661–667.
8. Gedda K, Scott D, Besancon M, Lorentzon P, Sachs G. Gastroenterology, 1995; 109:1134–1141.
9. Shin JM, Homerin M, Domagala F, et al. Biochem Pharmacol., 2006; 71:837–84924.
10. Sachs G, Shin JM, Besancon M, et al., Aliment Pharmacol Ther., 1993; 7(Suppl 1):4–12., discussion 29–31.
11. Shin JM, Besancon M, Simon A, et al.. Biochim. Biophys. Acta, 1993; 1148:223–233.
12. Shin JM, Sachs G. Biochem. Pharmacol., 2004; 68:2117–2127.
13. Dalle-Donne I, Milzani A, Gagliano N, et al. Antioxidants and redox signalling 2008, 10 (3), 445–473.
14. Bardhan KD. Amer. J. Gastroenterology, 2003, 98, 3, suppl. 41–18
15. Bardhan K. Am. J. Physiol., 2003, 98, S40–47.

16. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L, Drug Metab Dispos., 2004; 32(8):821-7.
17. Miner P (2003) J Gastr. Hep., 2003, 18, 1392-1396.
18. Сереброва С. Ю. Сравнительная клиническая фармакология современных ингибиторов протонной помпы, докторская диссертация, М. 2009.
19. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC) 2009.<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm> (accessed Nov 1 2010)
20. European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. 2010. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf> (accessed June 15 2010)
21. Klotz U. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2006;44(7):297-302.
22. McColl KEL. Digest. Liver. Dis., 2002, 461-467.
23. Белоусов Ю., Ремедиум, 2003; 7-8, 4-9.
24. Schneider A, Wessjohann LA. J. Pharm. Biomed. Anal. 2010, 2; 53(3):767-772.
25. Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2005; 43 (10):485-98.
26. Nightingale C.H., Clin. Drug. Investig., 2005; 25(2):135-152.
27. Shimutani et al., Dig. Liver. Dis. 2006; 38(8):554-9.
28. Передерий В.Г. и соавт. Здоровье Украины, 2006; 15, 148-154.
29. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol (2009) 65:19–31.
30. Kukulka M, Eisenberg C, Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. Clin Exp Gastroenterol 2011;4:213-220.
31. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. Digestion 1992;51:59.
32. Wittbrodt E.T., Baum C., Peura D.A. Delayed release dexlansoprazole in the treatment of GERD and erosive esophagitis. Clin Exp Gastroenterol. 2009; 2: 117–128.

ПОДПИСИ К РИСУНКАМ

Рисунок 1. Схематичное изображение строения желудочной железы и входящих в состав ее монослоя эпителиальных клеток: главные клетки, секретирующие пепсиноген; добавочные клетки, секретирующие компоненты слизи; эндокринные клетки, выделяющие агенты, регулирующие секрецию; париетальные клетки, секретирующие соляную кислоту, и внутренний фактор Кастла.

Рисунок 2. Структура париетальных клеток. А – париетальная клетка в состоянии покоя. Зеленая окраска свидетельствует о том, что внутри клетки нейтральная среда (значение pH около 7,0). Б – париетальная клетка в состоянии секреции. Красная окраска внутри клетки (слева) свидетельствует о том, что в этих областях среда кислая (pH менее 2), справа (срез париетальной клетки) видно, что в этих областях апикальная мембрана формирует впячивания, покрытые микроворсинками (секреторные каналы).

Рисунок 3. Структура и функционирование протонного насоса (H,K-АТФазы). Белковая цепь протонного насоса 10 раз пересекает мембрану, образуя трансмембранную часть белка и довольно большой цитоплазматический домен, где находится центр гидролиза АТФ. Трансмембранные части формируют канал, через который перемещаются H^+ и K^+ , а также ворота «шлюзовой» камеры. В процессе гидролиза АТФ протонный насос сначала находится в конформации Е1 (на рисунке справа), которая обладает высоким сродством к H^+ со стороны цитоплазмы, вследствие чего H^+ связывается вблизи входа в канал. Затем происходит гидролиз АТФ, закрытие «ворот» канала со стороны цитоплазмы, перемещение H^+ через канал. После этого насос переходит в конформацию Е2 (на рисунке слева) с высоким сродством к K^+ , но низким к H^+ . В результате H^+ выходит в секреторные каналы, а K^+ связывается с участком вблизи входа в канал. На следующем этапе канал закрывается с внеклеточной стороны, происходит переход в конформацию Е1 и открывание ворот канала со стороны цитоплазмы. Поскольку в конформации Е1 связывающий участок обладает низким сродством к K^+ , он освобождается в цитоплазму.

Рисунок 4. Транспортные системы париетальных клеток, участвующие в секреции HCl. А – транспорт через апикальную мембрану (мембрану секреторных каналов) осуществляют: протонный насос (H,K-АТФаза), обменивающий H^+ цитоплазмы на K^+ секреторных каналов, K-канал, через который K^+ из цитоплазмы выходит в секреторные каналы, Cl-канал, через который выходят ионы Cl^- , что делает перенос электронов нейтральным. Б – в транспорте через базолатеральную мембрану участвуют: HCO_3^-/Cl^- обменник, который обменивает внутриклеточный анион HCO_3^- на внеклеточный Cl^- ; карбоангидраза цитоплазмы, которая катализирует образование аниона HCO_3^- из углекислого газа и воды.

Рисунок 5. Семейство необратимых ингибиторов протонного насоса (замещенных бензимидазолов). Молекулы всех этих соединений содержит пиридиновый цикл (показан красной скобкой) и конденсированный бензимидазольный цикл (показано серой скобкой), соединенных линкером, содержащим атом серы. Исключение составляет тимопразол, который вместо бензимидазольного цикла содержит пиридиномидазольный.

Рисунок 6. Изменение структуры замещенных бензимидазолов после связывания протона в кислой среде. Протонирование пиридинового цикла делает молекулу заряженной и индуцирует образование еще одного цикла, атом серы в котором является высокореакционноспособным.

Рисунок 7. ИПП связываются с насосом со стороны секреторных каналов и ингибируют насос за счет ковалентного взаимодействия с важными для его активности SH-группами.

Рисунок 8. Механизм действия ИПП: всасывание в тонком кишечнике, попадание в кровеносное русло (1), прохождение в незаряженном виде через мембраны клеток и вход в секреторные каналы париетальных клеток (2), протонирование и концентрирование в каналах (3), внутримолекулярная перестройка (образование циклического сульфенамида (4), образование ковалентной S-S-связи с SH-группой H,K-насоса и его ингибирование (5).

Рисунок 9. При снижении pH по мере попадания ИПП в секреторные каналы скорость активации молекул рабепразола, в соответствии с его более высоким значением pKa, будет нарастать более интенсивно, чем у эзомепразола.

Рисунок 10. Площадь под кривой (AUC – area under the curve) – интегральный параметр, который описывает соотношение между концентрацией ЛС в кровеносном русле в зависимости от времени, прошедшего с момента введения ЛС. Иными словами, AUC – это величина, характеризующая суммарное количество лекарственных средств, находящегося в кровеносном русле после его принятия.

Рисунок 10А. 50%-ная биодоступность объекта «стрела» не означает менее разрушительных последствий, чем у объекта «канцелярская кнопка», обладающего 80%-ной биодоступностью. Для разных объектов, в частности препаратов с разными международными непатентованными наименованиями, параметр «биодоступность» НИКАК НЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТ ПРЕИМУЩЕСТВ при сравнительной оценке активности и клинической эффективности.

Рисунок 10Б. Меньшие дозы рабепразола требуются для поддержания более высоких среднесуточных значе-

ний pH в желудке, по сравнению с другими ИПП.

Рисунок 11А. Оптическая изомерия молекул с одним хиральным центром.

Рисунок 11Б. Эзомепразол – (S-энантиомер) чистый оптический изомер омепразола. Представлена пара оптических антиподов (энантиомеров) с ассиметричным атомом углерода, одна молекула является зеркальным отражением другой (слева), справа хиральный атом серы в молекуле S-энантиомера омепразола, содержащий в качестве четвертого заместителя два валентных электрона.

Рисунок 11В. Сведения о публикации, имеющейся в интернете в открытом доступе. Объяснения в тексте.

Рисунок 12. Параметры, от которых зависит эффективность действия ИПП: 1 – AUC, 2 – скорость превращения из лекарства в пролекарство в секреторных каналах, 3 – два предыдущих параметра определяют концентрацию ИПП в секреторных каналах, 4 – K₀₅ – концентрации ингибитора, при которой обеспечивается полумаксимальный эффект.

Рисунок 13. Скорость действия различных ИПП на протонный насос *in vitro*. Все ИПП ингибируют протонный насос полностью, но быстрее всего это делает рабепразол, поскольку он быстрее превращается в активную форму, а медленнее всего – пантопразол (Besanson M. Et al. J. Biol. Chem, 1997, 227, 22438).

Рисунок 14. Рабепразол, в отличие от омепразола, обеспечивает 50%-ное ингибирование протонных помп при более низких концентрациях препарата.

Рисунок 15. Особенности метаболизма А – омепразола, эзомепразола, рабепразола: у рабепразола, кроме биотрансформации с помощью CYP2C19 и CYP3A4, важнейшим путем метаболизма является неэнзиматическое превращение; Б – пантопразола и лансопразола: преобладает биотрансформация с помощью CYP2C19 и CYP3A4.

Рисунок 16. Влияние генетического полиморфизма на антисекреторный эффект различных ИПП у медленных и быстрых метаболизмов; Б – соотношение между AUC для различных ИПП у медленных и быстрых метаболизаторов.

Рисунок 17. Данные опубликованного клинического исследования. Объяснения в тексте.

Рисунок 18. Резкое снижение концентраций генерического лансопразола при обострении и неполной ремиссии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, по сравнению со здоровыми лицами, больными гастродуоденитом и ремиссией язвенной болезни продолжительностью более 6 мес.

Рисунок 19. При обострении язвенной болезни концентрации рабепразола при приеме Париета также снижаются, но незначительно, по сравнению с генерическим лансопразолом. Данный материал не может быть использован с целью дискредитации Париета, так как приведена информация по сравнению оригинального рабепразола и генерического лансопразола. Сведения о резком снижении концентраций генерического омепразола и об умеренном снижении концентраций оригинального эзомепразола опубликованы ранее [18]. По остальным ИПП исследования не проводились.

Рисунок 20. Объяснения представлены на самом рисунке и в тексте.

Рисунок 21. Объяснения представлены на самом рисунке и в тексте.

Рисунок 22. Объяснения представлены на самом рисунке и в тексте.

Рисунок 23. В пробирке, где находятся таблетки Париета (сверху) и дженерика рабепразола (снизу), а условия среды растворения имитируют патологический дуоденогастральный рефлюкс, видно разрушение только нижней таблетки. При изъятии из раствора и высушивании таблеток оказалось, что таблетка дженерика рабепразола повреждена по шву, обнажая содержимое.

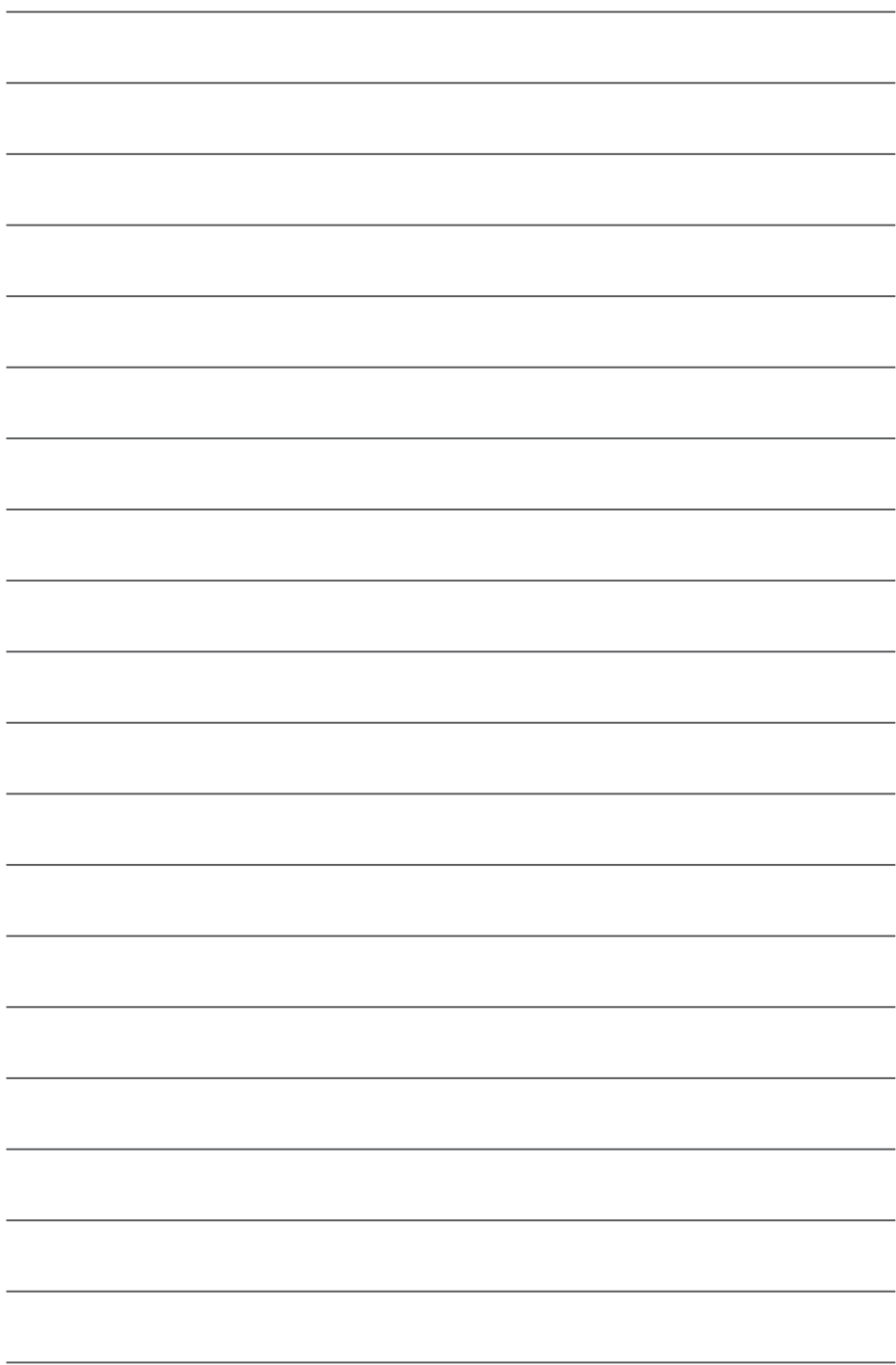
Рисунок 24. Демонстрационная фотография, показывающая, что в одинаковых умеренно кислых условиях среды растворения таблетка Париета (слева) сохранила целостность, а таблетка дженерика рабепразола деинтегрирована, препарат, высвободившийся в раствор, деградировал.

Рисунок 25. Множество ИПП выпускаются не в кишечнорастворимых таблетках, как Париет®, а в капсулах. Каждая желатиновая капсула содержит кишечнорастворимые пеллеты (гранулы) и служит только для удобства проглатывания последних, так как в желудке она разрушается уже через 2 минуты. Важно, чтобы кишечнорастворимые пеллеты не разрушались при pH=4, так как такие среднесуточные значения pH в желудке достигаются через несколько дней приема эффективных антисекреторных препаратов, и это является условием для заживления язв и эрозий в желудке и пищеводе. Перед вами 3 пробирки с раствором с pH=4, где в течение 30 минут находилось содержимое капсул трех различных ИПП. Через 30 минут экспозиции в растворе с pH=4 пеллеты в пробирке слева разрушены, а в середине и справа визуально сохранили герметичность. Следует ожидать, что в пробирке слева препарат будет выходить в раствор. А так как ИПП неустойчивы, следует ожидать снижения биодоступности препарата, находящегося в данном образце.

Рисунок 26. Те же 3 пробирки на темном фоне для демонстрации утраты прозрачности раствора над пеллетами. Герметичность пеллет в правой пробирке ставится под сомнение из-за помутнения раствора.

Рисунок 27. Подробное объяснение в тексте.

[illegible]





ISBN 978-5-9905221-2-1



ООО «НПЦ Мединформ»,
105120, Россия, Москва,
4-й Сыромятнический пер, 1/8, стр.6

Исполнитель: ООО «Принталлогги»
115088, г.Москва, ул.Южнопортовая, д.9, стр.9.

ИНН 7736157927.

Заказ №93. Тираж 4 000 экз. Дата выпуска 15.02.2016

PHRU/PAR/0116/0002