

Приведенные выше данные о предпочтительном назначении гастроэнтерологами Париета можно объяснить данными о его преимуществах перед другими ИПП [6-11, 13]:

- в скорости наступления эффекта;
- в продолжительности удержания рН > 4 в течение суток;
- в особенностях метаболизма и взаимодействия с цитохромом P450, обуславливающих безопасность и низкий профиль межлекарственных взаимодействий;
- в предсказуемости эффекта (незначительное влияние генетического полиморфизма P450 на метаболизм рабепразола);
- в эффективности применения в схемах антихеликобактерной терапии.

В основном данные многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что все имеющиеся ИПП при кислотозависимых заболеваниях в сопоставимых дозах одинаково эффективно приводят к заживлению дефекта слизистой пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки к концу курса лечения [18-20, 22, 24].

В то же время для пациентов, получающих медикаментозную терапию, чрезвычайно важна скорость купирования симптомов. Клинические исследования, результаты которых приведены ранее, подтверждают позиционирование Париета как «самого быстродействующего ИПП». В лабораторных исследованиях было показано, что Париет оказывает более быстрое блокирование функции протонной помпы по сравнению с другими препаратами этой группы. В последствии высокая скорость наступления эффекта Париета была подтверждена и в клинических исследованиях. Так, Holtzman и соавт. провели многоцентровое двойное слепое исследование, сравнивающее эффект однократного приема 20 мг рабепразола и 40 мг/сут омепразола (20 мг 2 раза в сутки) пациентами (n=251) с эрозивной ГЭРБ [15]. На 3-й день лечения полное исчезновение изжоги отмечали 83,9% и 82,8% пациентов в группах рабепразола и омепразола соответственно. Однако через 7 дней лечения количество пациентов с интенсивной и очень интенсивной изжогой в группе, лечившейся рабепразолом, стало в 2 раза меньше, чем в группе, лечившейся омепразолом. Таким образом, рабепразол показал более высокую эффективность в скорости купирования симптомов рефлюкса у пациентов с эрозивной ГЭРБ.

Поскольку ИПП первой генерации (омепразол, лансопразол, пантопразол) обладают относительно медленным началом действия и могут требовать нескольких приемов для достижения максимума подавления кислотности и облегчения симптомов, это, возможно, ограничивает их применение для терапии ГЭРБ «по требованию». Препараты первой генерации ИПП могут также не обеспечить 24-часовой контроль кислотности, и ночные прорывы кислотопродукции могут иметь место даже в случае дозирования 2 раза в день. Таким образом, для терапии ГЭРБ, в особенности поддерживающей терапии «по требованию», предпочтительнее использовать рабепразол [23].

Проанализировав предпочтение врачей нашей клиники в отношении антисекреторных препаратов за 3 последних года, мы пришли к выводу, что гастроэнтерологи в большинстве случаев в полном соответствии с мировым опытом и строго доказанными научными данными рассматривают более быстрое и стойкое подавление кислотности как наиболее важный аспект в лечении кислотозависимых заболеваний, что выявляется в преимущественном назначении рабепразола. В свою очередь, большой опыт работы с этим препаратом, а также

собственные исследования с использованием 24-часового рН-мониторинга подтверждают высокую эффективность и безопасность этого препарата, а также предпочтительность Париета по сравнению с другими ИПП во многих клинических ситуациях.

#### Литература

1. Лопина О.Д., Маев И.В. Семейство ингибиторов протонного насоса слизистой оболочки желудка // Харьковська хірургічна школа № 4 (13), 2004, с.123-130.
2. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н., Чернов А.Ю. Диспепсия как самостоятельный диагноз и неспецифический синдром: Монография. – Луганск, ОАО ЛОТ, 2006. – 340 с.
3. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Медико-экономическая эффективность стандартных схем эрадикации *Н. pylori* с включением оригинального и генерического рабепразола // Здоров'я України – 2006, № 21/1, с. 28-29.
4. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Пучков К.С., Чичула Ю.В. Сравнительная антисекреторная эффективность оригинального и генерического рабепразола по данным рН-мониторинга // Здоров'я України – 2006, № 8, с. 63-64.
5. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Кузенко Ю.Г. Сравнительная фармакоэкономическая эффективность лечения больных с рефлюкс-эзофагитом оригинальным и генерическим рабепразолом // Здоров'я України – 2007, № 10 (167), – с. 28-29.
6. Симон В.А. Цитохром P450 и взаимодействие лекарственных веществ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002, № 6, с. 25-30.
7. Adachi K. et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14, N 10. – P. 1259-1266.
8. Armstrong D., James C et al. Oral rabeprazole vs. intravenous pantoprazole: a comparison of the effect on intragastric pH in healthy subjects // Aliment Pharmacol Ther.: 2007, #25(2), p. 185-196.
9. Barbra, C. Breiter J. et al. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2000;12: 889-97.
10. Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20(2):181-188.
11. Dekkers C.P.M., Beker J.A., Thjodleifsson B. et al. Double blind comparison of rabeprazole 20 mg vs omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 1999;13: 49-57.
12. Dent J., Brun J., Fendrick A.M., Fennerty M., Jassens J., Kahrilas P. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. // Gut 1999; 44 (suppl 2): S1-16.
13. Deviere J., Costamagna G., Neuhaus H., et al. Nonresorbable copolymer implantation for gastroesophageal reflux disease: a randomized sham-controlled multicenter trial. Gastroenterology. 2005; 128(3): 532-540.
14. Guidance of the use of proton pump inhibitors in the treatment of dyspepsia: NICE, UK: Technology Appraisal Guidance No7, 2000 (www.NICE.org.uk).
15. Holtmann G., Bytzer P., Blum A.L. Clinical efficacy of a standard dose rabeprazole and a high dose omeprazole for the relief of GERD symptoms. Gastroenterology 2001;120 (suppl 1): A435. Abstract 2220.
16. Katz P.O., Tutuian R.: Histamine receptor antagonists, proton pump inhibitors and their combination in the treatment of GERD. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 371-384.
17. Klok R.M., Postma M.J., van Hout B.A., Brouwers J.R. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2003;17(10):1237-1245.
18. Marian S. McDonagh, Pharm D. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors Final Report // Oregon Evidence-based Practice Center, July 2006, 96P.
19. Pantoflickova D., Dorta G. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // Aliment Pharmacol Ther 2003; Compendium: P. 3-10.
20. Sachs G., Shin J., Besancon M. The continuing development of gastric acid inhibitors. Aliment. Pharmacol. Ther., 1993, 7 Suppl. 1, 4012.
21. Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? // in Recent Advances in Gastrointestinal Pharmacology and therapeutics, 2006, p. 11-59.
22. Thomson A.B.R. Are the orally administered PPI equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. // Curr Gastroenterol Rep 2000;2: 482-493.
23. Tytgat G.N. Shortcomings of the first generation proton pump inhibitors. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13(suppl 1): S29-S33.
24. Vakil N.B., Zuckerman S. Levine J.G., Nocturnal heartburn in patients with erosive esophagitis and its resolution with proton pump inhibitors. Gastroenterology. 2002;112(4 Suppl 1): p. A200, Abs S1291.
25. Van Pinxteren B., Numans M.E., Bonis P.A., Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – № 4. – CD. 002095.
26. Warrington S., Baisley K. et al. Pharmacodynamic effects of single doses of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg in patients with GERD and nocturnal heartburn // Aliment Pharmacol Ther.: 2007, #25(4), p. 511-517.

#### Новини

### Длительное применение статинов и риск развития колоректального рака: результаты популяционного исследования

Ученые университета г. Манитоба (Канада) провели популяционное когортное исследование, целью которого была оценка влияния длительной терапии статинами на риск развития колоректального рака. Лиц, регулярно получавших статины по рецепту, наблюдали в течение длительного времени – до момента установления диагноза колоректального рака, миграции за пределы провинции, смерти или до декабря 2005 года.

Для определения риска развития колоректального рака после 5 лет регулярного применения статинов был проведен стратифицированный анализ. Модель многофакторной регрессии Пуассона использовали для внесения поправки на возможные источники погрешности, такие как возраст, пол, наличие сахарного диабета, воспалительных заболеваний кишечника, ишемической болезни сердца, проведение эндоскопического исследования нижних отделов желудочно-кишечного тракта, операций колоректальной резекции, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, гормональная заместительная терапия у женщин, средний доход семьи.

Из 35 739 больных, регулярно получавших статины по рецепту, в анализ были включены результаты в среднем 5-летнего наблюдения за 10 287 пациентами (49% мужчин, 51% женщин), которые в течение 5 и более лет перед включением в исследование принимали эти препараты.

Многофакторный анализ показал, что относительный риск (ОР) развития колоректального рака у лиц, получавших статины по рецепту, по сравнению с теми, кому препараты данной группы не выписывали никогда (n=377,532), составил 1,13 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,02-1,25). Риск колоректального рака при длительном применении статинов был сопоставим с риском у пациентов, которым никогда их не назначали (ОР=0,89; 95% ДИ 0,7-1,13). Отмечено статистически недостоверное уменьшение риска при регулярном длительном применении статинов в высоких дозах.

Авторы сделали вывод, что длительное регулярное применение статинов по принятым на сегодняшний день показаниям не предупреждает развитие колоректального рака. Потенциальные преимущества продолжительного приема статинов в высоких дозах требуют дальнейшего изучения.

Singh H. et al. Am J Gastroenterol. 2009 Dec; 104(12): 3015-23.

### Эффективность цетуксимаба в комбинации с цисплатиной и доцетакселом у нелеченных пациентов с аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода на поздних стадиях: результаты исследования DOCETUX

Результаты применения традиционных методов терапии при раке желудка на поздних стадиях остаются неудовлетворительными в отношении частоты ответа на терапию, продолжительности ответа, токсичности и увеличения общей выживаемости.

Целью исследования II фазы DOCETUX была оценка эффективности и безопасности цетуксимаба в комбинации с цисплатиной и доцетакселом в качестве терапии первой линии у больных с аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода (Z-линии)

на поздних стадиях. Не леченные ранее пациенты с гистологически подтвержденной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода на поздних стадиях получали цетуксимаб внутривенно в стартовой дозе 400 мг/м<sup>2</sup> и затем 250 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю, цисплатину – 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день, доцетаксел – 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день и затем каждые 3 недели, максимальное количество циклов – 6. Затем поддерживающую терапию цетуксимабом проводили у больных с полным или частичным ответом на терапию или стабильным течением заболевания.

В исследовании приняли участие 72 пациента (81,9% – аденокарцинома желудка, 18,1% – пищеводно-желудочного перехода; локально распространенный рак – 4,2%, метастатический – 95,8%). Доля больных, выживших на терапию, составила 41,2% (95% ДИ 29,5-52,9), среднее время до прогрессирования заболевания – 5 месяцев (95% ДИ 3,7-5,4), среднее время выживания – 9 месяцев (95% ДИ 7-11). Наиболее частым проявлением токсичности химиотерапии 3-4 степени была нейтропения (44,4%). Ни одного случая смерти вследствие токсичности терапии не отмечено.

Таким образом, добавление цетуксимаба к традиционной схеме лечения колоректального рака желудка и пищеводно-желудочного перехода на поздних стадиях (цисплатина/доцетаксел) в качестве терапии первой линии повышает частоту ответа на терапию, однако эта комбинация не увеличивает время до прогрессирования заболевания и общую выживаемость. Токсичность химиотерапии цисплатиной/доцетакселом не увеличивается при добавлении цетуксимаба.

Pinto C. et al. Br J Cancer. 2009 Oct 20; 101(8): 1261-8.

### Частота и предикторы рецидива неоплазии после абляции при пищеводе Барретта

Целью исследования американских ученых было определение частоты и факторов риска рецидива дисплазии/неоплазии после фотодинамической терапии при пищеводе Барретта. Для этого был проведен ретроспективный анализ результатов наблюдения проспективной когорты пациентов специализированного отделения пищевода Барретта клиники Мейо.

Всех пациентов обследовали в соответствии со стандартным протоколом, включающим эзофагогастродуоденоскопию и 4-квартантную биопсию через 1 см каждые три месяца после абляции. Рецидив регистрировали при наличии дисплазии любой степени или неоплазии после 2 эндоскопических исследований, проведенных ранее и не выявивших дисплазии.

Фотодинамическая терапия (с/без эндоскопической резекцией слизистой оболочки) была проведена 363 пациентам. Результаты лечения 261 из них были включены в окончательный анализ (44 выбыли из наблюдения, у 46 имела место резидуальная дисплазия после абляции, у 12 – не была выявлена дисплазия исходно). Показаниями для абляции были дисплазия низкой степени (53 пациента, 20%), дисплазия высокой степени (152 пациента, 58%) и внутрислизистый рак (56 пациентов, 21%). Средний период наблюдения составил 36 месяцев (межквартильный размах – 18-79 мес). Рецидив отмечен у 45 пациентов. Среднее время до рецидива составило 17 месяцев (межквартильный размах – 8-45 мес). Достоверными предикторами рецидива были пожилой возраст (ОР=1,04; p=0,029), наличие резидуального недиспластического пищевода Барретта (ОР=2,88; p=0,12) и курение (ОР=2,68; p=0,048).

Badreddine R.J. et al. Gastrointest Endosc. 2009 Dec 1.

Подготовила Наталья Мищенко