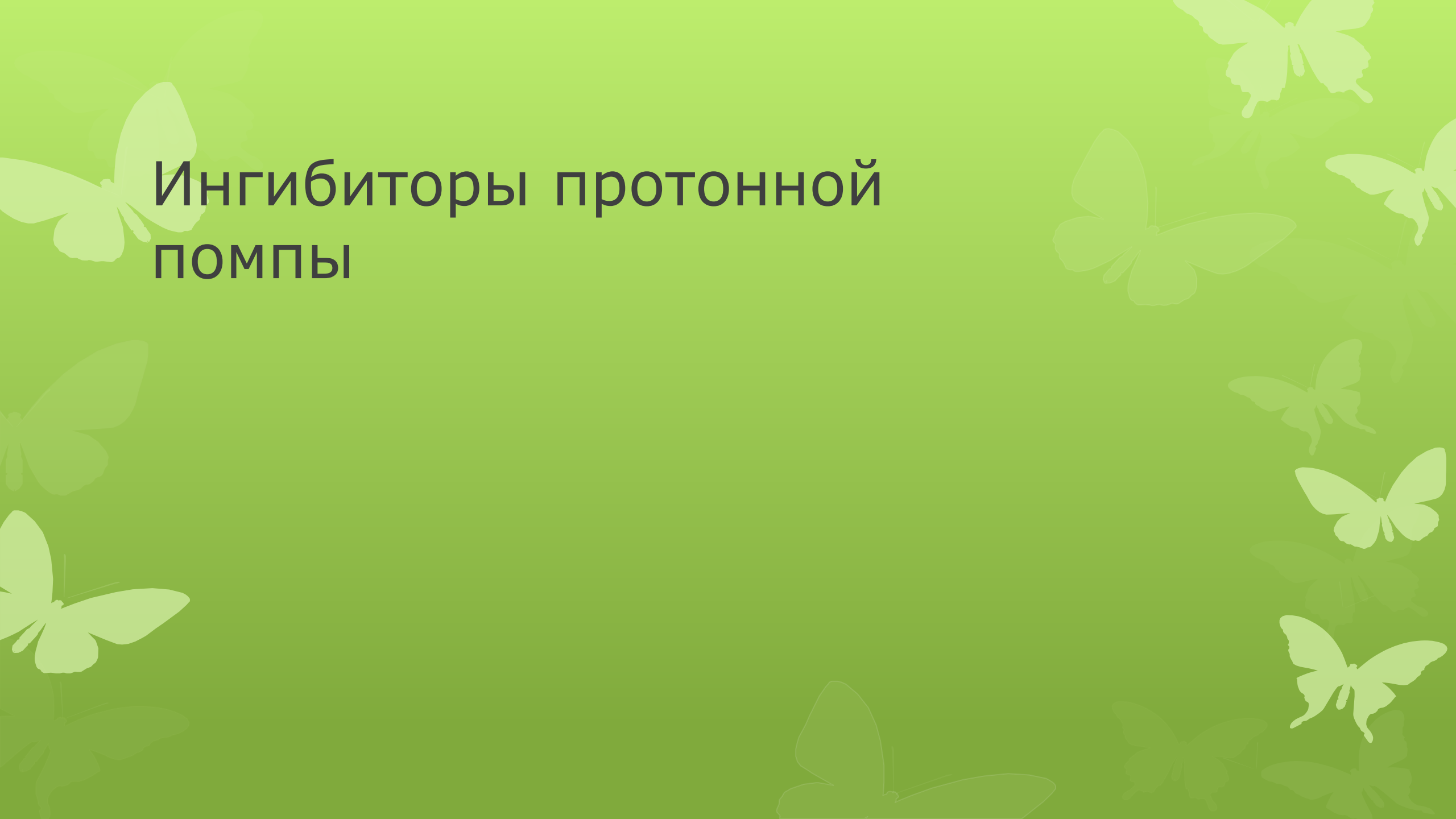


# Ингибиторы протонной ПОМПЫ



# Ингибиторы протонной помпы

- Ингибиторы протонной помпы (ингибиторы протонного насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы  $H^+/K^+$ -АТФазы, блокаторы водородной помпы) — это антисекреторные лекарственные препараты для лечения кислотозависимых заболеваний желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода за счёт блокирования протонной помпы ( $H^+/K^+$ -АТФазы) обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшения, таким образом, секреции соляной кислоты. Наиболее часто употребляется аббревиатура ИПП, реже — ИПН.
- По структуре, большинство ингибиторов протонного насоса - производные бензимидазола, новые препараты включают также производные имидазопиридину.

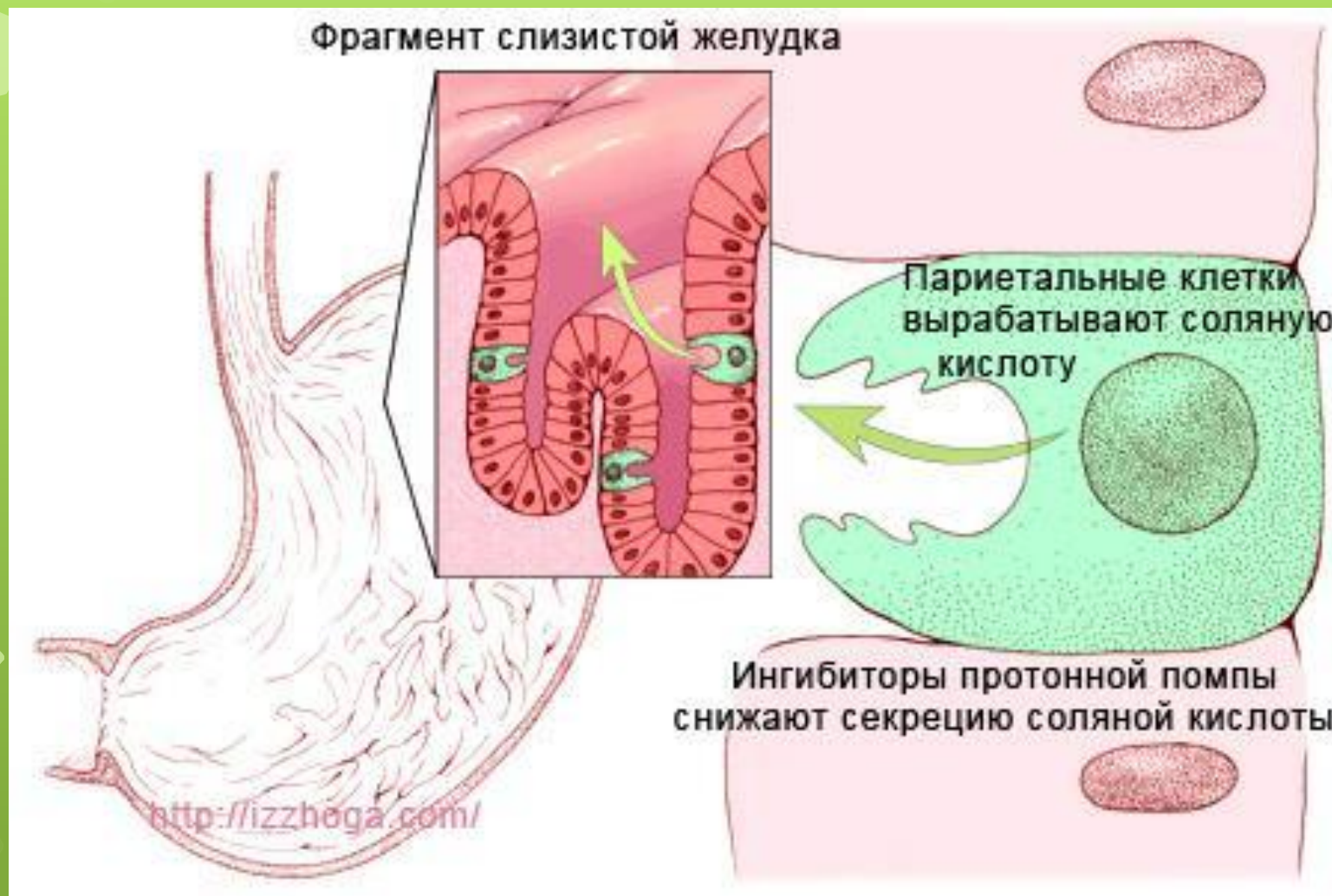
# Механизм действия

- **За продукцию кислоты в желудке отвечают париетальные клетки фундальных желёз. Центральным звеном в секреции соляной кислоты является водородно-калиевая аденозинтрифосфатаза ( $H^+ / K^+$ -АТФаза), которая, будучи встроенная в апикальную (направленную в просвет желудка) мембрану париетальной клетки, выполняет роль протонного насоса, обеспечивающего перенос ионов водорода  $H^+$  через мембрану в пространство желудка в обмен на ионы калия  $K^+$  в направлениях, противоположных электрохимическому градиенту для обоих ионов, используя для этого энергию гидролиза молекулы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). После чего ион калия  $K^+$  уже по электрохимическому градиенту транспортируется обратно, вызывая совместный с ним перенос в просвет желудка иона хлора  $Cl^-$ .**

# Механизм действия

- Молекулы ингибиторов протонного насоса, накапливаясь во внутриклеточных канальцах париетальных клеток в непосредственной близости от молекул  $H^+/K^+$ -АТФазы, после некоторых преобразований трансформируются в тетрациклический сульфенамид, который ковалентно включается в цистеиновые группы  $H^+/K^+$ -АТФазы, делая, тем самым, последнюю неспособной участвовать в процессе транспортировки ионов.

# Механизм действия



# Актуальность

- ИПП являются самыми современными кислотоснижающими препаратами, которые встраиваясь в  $H^+/K^+$ -АТФазу, блокируют транспортировку ею протонов (ионов водорода  $H^+$ ) в просвет желудка. Продолжительность эффективного антисекреторного действия ИПП определяется тем, что все «заблокированные»  $H^+/K^+$ -АТФазы заменяются в клетке новыми за 72-96 часов (а половина  $H^+/K^+$ -АТФаз — за 30-48 часов), что заметно больше, чем время действия любого другого противоязвенного препарата.
- В настоящее время разрабатывается новая серия блокаторов  $H^+/K^+$ -АТФазы, так называемые антагонисты кислотного насоса (англ. acid pump antagonist), которые, в отличие от ингибиторов протонного насоса, блокируют механизм транспортировки  $H^+/K^+$ -АТФазой ионов калия  $K^+$ .

# Применение

- **Диспепсия (нарушение нормальной деятельности желудка, затруднённое и болезненное пищеварение),**
- **синдрома Золлингера — Эллисона (опухоль островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующаяся возникновением пептических язв двенадцатиперстной кишки и желудка, не поддающихся лечению и сопровождающаяся упорными поносами),**
- **язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки,**
- **гастроэзофагеальной рефлюксной болезни,**
- **хронического гастрита и дуоденита,**
- **пищевода Барретта,**
- **ларингофагеальной рефлюксной болезни и респираторных рефлюкс-индуцированных заболеваний, в том числе, рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы,**
- **хронического панкреатита,**
- **ишемической болезни сердца, отягощённой ГЭРБ,**
- **А также в комплексном лечении от *Helicobacter pylori*.**

# Краткая история препаратов

- **В 1974 г. был синтезирован первый опытный образец препаратов этой группы (ИПП), в 1975 появился первый промышленный образец — тимопразол, а в 1979 г. был синтезирован омепразол (Losec, Лосек). В настоящее время в семейство ингибиторов протонного насоса входит несколько препаратов пяти поколений — омепразол (Лосек, Омес и др.), лансопразол (Ланзап), пантопразол (Зипантола), рабепразол (Париет), эзомепразол (Нексиум). Последний является оптическим S-изомером омепразола, что придает ему метаболическую устойчивость. Все эти препараты могут в течение 24 часов контролировать выделение соляной кислоты, независимо от вида стимуляции, к ним не вырабатывается толерантность, после их отмены не развивается синдром «рикошета», нет каких-либо выраженных побочных эффектов при приеме. Поэтому эти препараты были признаны основной группой кислотоконтролирующих лекарственных веществ на Всемирном гастроэнтерологическом конгрессе в Риме в 1988 г.**



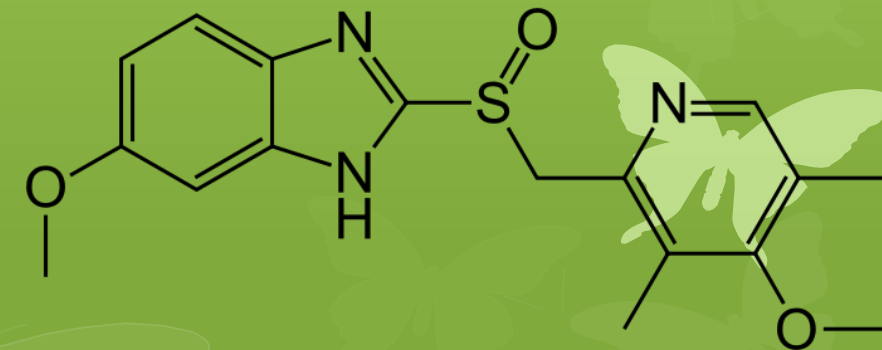
# Препараты

- Омепразол
- Пантопразол
- Лансопразол
- Рабепразол
- Эзомепразол
- Декслансопразол



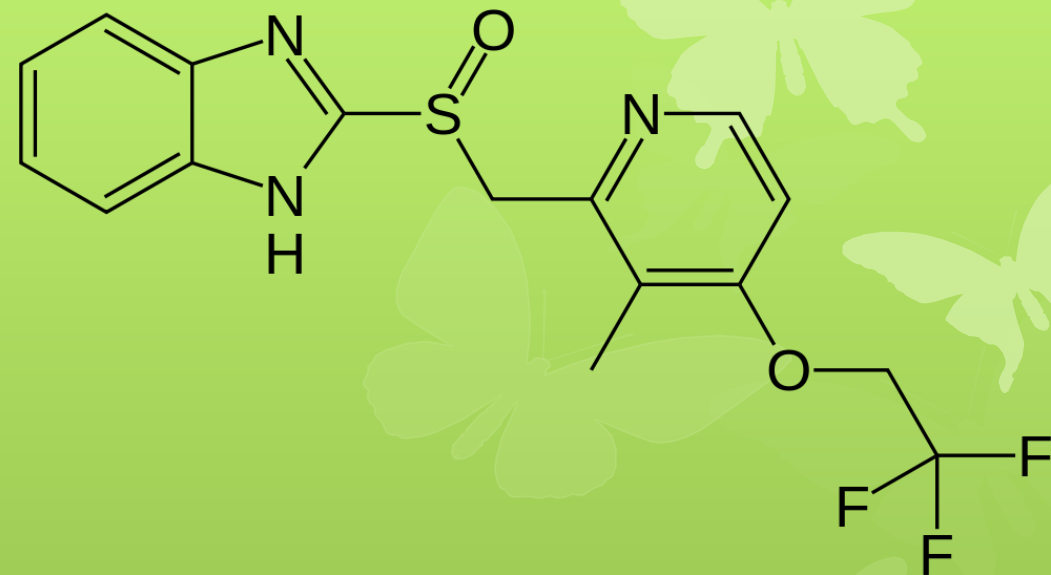
# Омепразол

- Омепразол сменил ранитидин, который длительное время был препаратом первого выбора в лечении кислотозависимых заболеваний. При сравнении эффективности терапии H<sub>2</sub>-блокаторами и омепразолом выявлялось явное преимущество ИПП в скорости купирования клинических симптомов и явлений воспаления, заживления дефектов слизистой оболочки (даже у больных с гастриномой). Одновременно омепразол значительно усиливал антихеликобактерный эффект антибактериальных средств, входящих в эрадикационные схемы лечения. Биодоступность омепразола составляет 40–60%, связывание с белками плазмы – 95%, максимальная концентрация омепразола в плазме достигается через 1–3 часа после приема, период полужизни – 0,7 часа. В стандартных схемах лечения омепразол назначают по 40 мг/сут в два приема (утром и вечером). При использовании данной дозы препарата в течение четырех недель частота рубцевания язвенного дефекта составляет 85–90%, а язвы желудка – 80–83%



# Лансопразол

□ является слабым основанием и адекватно всасывается только из тонкой кишки, поэтому выпускается в кислотоустойчивых капсулах. Имея большую, по сравнению с омепразолом, липофильность, лансопразол быстро проникает внутрь париетальной клетки. Активация лансопразола происходит в кислой среде благодаря реакции протонирования, в результате которой молекула вещества приобретает положительный заряд, превращаясь в циклический сульфенамид – активную форму лансопразола. Последняя немедленно вступает в ковалентную связь с SH-группами протонной помпы, блокируя кислотную продукцию. Лансопразол способен превращаться в активную форму при pH не выше 4,0. Причем чем ниже значение pH, тем быстрее и в более полном объеме активируются молекулы лансопразола, и наоборот. Лансопразол отличается от омепразола структурой радикалов на пиридиновом и имидазольном кольцах, что обуславливает более быстрое наступление антисекреторного эффекта и обратимость его связывания с H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазой.



# Рабепразол

- также отличается от омепразола структурой радикалов на пиридиновом и имидазольном кольцах. Особенность его химического строения обеспечивает более быстрое ингибирование протонной помпы благодаря способности активироваться в достаточно широком диапазоне pH. Кроме того, часть рабепразола метаболизируется неферментным путем. Биодоступность рабепразола составляет 51,8% и не изменяется после повторного приема препарата, связывание с белками плазмы – до 96%, максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 3–4 часа после приема, а период полывыведения составляет 1 час.



# Препараты

- В США рецептурные ингибиторы протонной помпы (эзомепразол, декслансопразол, омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол) разрешены для лечения таких заболеваний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагит. Безрецептурные (over-the-counter), с пониженной дозой ингибиторы протонной помпы (омепразол и лансопразол), используются для лечения частой изжоги.
- Если использование блокаторов гистаминовых рецепторов обеспечивает заживление язвенного дефекта примерно в 80% случаев, то применение ингибиторов протонного насоса эффективно более чем в 95% случаев.





## Препараты

- Эффективность лекарственных средств может быть повышена выделением из смеси S- и R-форм препарата S-формы, устойчивой к метаболизму в печени. Так, известной S-формой омепразола является препарат эзомепразол. Показано, что применение S-формы эзомепразола в дозе 20 мг достоверно более эффективно купирует симптомы и эндоскопические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, по сравнению с обычным рацемическим пантопразолом в дозе 40 мг, что обуславливает перспективность его применения.
- Ингибиторы протонного насоса существенно различаются по своей биодоступности. Так, биодоступность омепразола несколько снижается при повторном приеме, эзомепразола возрастает, а пантопразола, лансопразола и рабепразола не меняется во времени. Достаточно высокой биодоступностью характеризуется пантопразол. При этом важно, что полужизнь этих препаратов не влияет.



# Препараты

- Первые ИПП (тимопразол и омепразол) были синтезированы в 1976 г. Тимопразол не нашел широкого применения, а омепразол стал золотым стандартом в лечении кислотозависимых заболеваний. Эффективность этого препарата подтверждена результатами многочисленных рандомизированных исследований с участием более 50 тысяч пациентов с различными заболеваниями. Омепразол сменил ранитидин, который длительное время был препаратом первого выбора в лечении кислотозависимых заболеваний. При сравнении эффективности терапии H<sub>2</sub>-блокаторами и омепразолом выявлялось явное преимущество ИПП в скорости купирования клинических симптомов и явлений воспаления, заживления дуоденальных язв, эрозивных поражений слизистой оболочки желудка. Омепразол значительно усиливал антибактериальную эффективность антибактериальных средств в стандартных схемах лечения.



ИПП противопоказаны:

ому из





# Побочные действия

- Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) выпустило ряд сообщений о возможных опасностях при длительном или в больших дозах приеме ингибиторов протонной помпы:
- в мае 2010 года вышло предупреждение FDA о повышенном риске переломов бедра, запястья и позвоночника при длительном приёме или приёме в больших дозах ингибиторов протонной помпы («FDA предупреждает»)
- в феврале 2012 года выпущено сообщение FDA, в котором пациенты и врачи предупреждаются, что терапия ингибиторами протонной помпы возможно увеличивает риск *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи
- Ингибиторы протонной помпы при их приёме пожилыми пациентами со сниженным уровнем кальция в крови увеличивают риск падений и переломов, в частности, переломов шейки бедра и позвоночника.



# Побочные эффекты

- Осложнения со стороны нервной системы: сонливость, головокружения, слабость, бессонница, незначительные головные боли.
- Со стороны органов пищеварения: нарушение вкуса, тошнота, диарея (понос) или запоры, сухость во рту.
- В кровеносной системе в очень редких случаях нарушение развития клеток: угнетение роста лейкоцитов, тромбоцитов (клетки крови).
- Опорно-двигательный аппарат реагирует болями в мышцах или миалгией, могут быть боли в суставах.
- Кожные реакции или высыпания по типу крапивницы, зуд кожи.
- Общие реакции организма в виде отёков, усиленного потоотделения, лихорадки.



# Ночной кислотный прорыв

- Ещё один феномен, связанный с применением ингибиторов протонного насоса — так называемый «ночной кислотный прорыв» — ночное понижение рН ниже 4 продолжительностью не менее часа, которое встречается у 70 % пациентов, в том числе у здоровых, вне зависимости от типа ИПП. Впервые описан в 1998 году Requini P. L. с коллегами. До конца причина этого феномена не ясна, но ряд авторов объяснет его тем, что вечером, в момент приёма ИПП, не у всех пациентов все  $H^+/K^+-ATP$ азы находятся в активном состоянии и ИПП не воздействует на неактивированные  $H^+/K^+-ATP$ азы. Так как время выведения ИПП около часа-полтора, к моменту активации  $H^+/K^+-ATP$ аз ИПП уже выведен и активированные ночью  $H^+/K^+-ATP$ азы начинают секретировать соляную кислоту. Известно, что ночной кислотный прорыв никак не связан с резистентностью к некоторым ИПП.

# Омепразоловая резистентность

- В гастроэнтерологии существует понятие «омепразоловая резистентность», означающее поддержание кислотности в теле желудка ниже 4 на протяжении не менее 12 часов при суточном рН-мониторировании после двукратного приема стандартной дозы омепразола. Омепразоловая резистентность у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом на фоне приема омепразола в первые 12 месяцев лечения колеблется от 25,7 до 42,4 %, а



ашкина,  
нного  
летя от  
27,8 %

Спасибо за внимание!

