

Антисекреторные препараты. Ингибиторы протонной помпы.

Выполнила:Тороян А.С

История открытия:

- Первый опытный образец ИПП был синтезирован в 1974 году, в 1975 г. появился первый промышленный образец — тимопразол. Первый препарат из группы ИПП — омепразол был синтезирован в 1979 году в Швеции в «Хэссле» — дочерней фирме компании «АстраЗенека» группой исследователей под руководством Ивана Эстхольма. Он был представлен под торговым наименованием «Лосек» в 1988 году в Риме на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов. Этот конгресс признал ингибиторы протонного насоса основной группой кислотоконтролирующих лекарственных средств.

Общие сведения:

Секреция хлористоводородной кислоты клетками слизистой оболочки желудка осуществляется при помощи специфического транспортного белка-фермента париетальных клеток желудка – H/K^+ -АТФазы (так называемого «протонного насоса», или «протонной помпы»), функция которого заключается в переносе протонов (ионов H^+) из париетальной клетки, а ионов K^+ внутрь ее. Ион K^+ в дальнейшем способствует электронейтральному переносу анионов Cl^- , необходимых для образования хлористоводородной кислоты. Активируется данный процесс преимущественно биогенными веществами – гистамином, гастрином и ацетилхолином почти в равной степени. Поэтому применение блокаторов рецепторов париетальной клетки (H_2 -гистаминовых, гастриновых и ацетилхолиновых) оказывается недостаточно эффективной мерой для подавления кислотопродукции.

Антисекреторный эффект

Антисекреторная активность ИПП определяется:

- 1. количеством молекул активной (H + ,K +)-АТФазы, скоростью их обновления;
- 2. площадью под кривой зависимости концентрации в крови от времени (AUC – area under curve), которая в свою очередь зависит от биодоступности и дозы препарата.

При однократном приеме ИПП наблюдается дозозависимое угнетение желудочной секреции. При повторном приеме ИПП происходит нарастание антисекреторного эффекта в течение четырех дней со стабилизацией на пятый день. При этом наблюдается существенное повышение внутрижелудочного рН на протяжении суток.

ИПП превосходят по силе и продолжительности антисекреторного эффекта блокаторы H₂-рецепторов гистамина.

Механизм действия

- ИПП являются слабыми основаниями, которые накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки в непосредственной близости от молекулы-мишени – протонной помпы, где происходит их протонирование и превращение в активную форму – тетрациклический сульфенамид. Для активации бензимидазолов необходимы кислые значения pH. Угнетение (H⁺ + K⁺)-АТФазы ИПП необратимо. Для того, чтобы париетальная клетка возобновила секрецию кислоты, необходимы вновь синтезированные протонные помпы, свободные от связи с ИПП.

Продолжительность антисекреторного эффекта обусловлена скоростью обновления протонных помп. Поскольку синтез (H⁺ + K⁺)-АТФазы происходит довольно медленно (половина молекул обновляется за 30-48 ч), продукция кислоты подавляется на длительное время. При первом приеме ИПП не удастся достичь максимального антисекреторного эффекта, так как в этом случае ингибируются не все молекулы (H⁺ + K⁺)-АТФазы, а только находящиеся на секреторной мембране. Полностью антисекреторный эффект реализуется, когда поступающие из цитозоля париетальной клетки молекулы протонной помпы встраиваются в секреторную мембрану и вступают во взаимодействие с последующими дозами препарата.

- Все ингибиторы протонной помпы являются производными бензимидазола и имеют близкое химическое строение. ИПП отличаются только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. Механизм действия различных ингибиторов протонной помпы одинаков, они различаются, в основном, своей фармакокинетикой и фармакодинамикой.

Показания

Нозологическая классификация (МКБ-10)

- K20 Эзофагит
- K21 Гастроэзофагеальный рефлюкс
- K25 Язва желудка
- K26 Язва двенадцатиперстной кишки
- K27 Пептическая язва неуточненной локализации
- K31.9 Болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки неуточненная
- K86.8.3* Синдром Золлингера-Эллисона

Препараты:

- Омепразол (Лосек, Омез и др.)
- Лансопразол (Ланзап)
- Пантопразол (Зипантола)
- Рабепразол (Париет)
- Эзомепразол (Нексиум)

Ингибитор протонной помпы .Максимальная разрешенная доза для однократного приема, мг

Омепразол	40
Пантопразол	40
Лансопразол	30
Рабепразол	20
Эзомепразол	40

Омепразол(биопралол, веро-омепразол, гастрозол, демепразол, зероцид, золсер, ломак):

Фармакологическое действие

- Ингибитор Н⁺-К⁺-АТФ-азы. Тормозит активность Н⁺-К⁺-АТФ-азы в париетальных клетках желудка и блокирует тем самым заключительную стадию секреции соляной кислоты. Это приводит к снижению уровня базальной и стимулированной секреции, независимо от природы раздражителя.
- Омепразол оказывает бактерицидный эффект на *Helicobacter pylori*. Эрадикация *H. pylori* при одновременном применении омепразола и антибиотиков позволяет быстро купировать симптомы заболевания, достичь высокой степени заживления поврежденной слизистой и стойкой длительной ремиссии и уменьшить вероятность развития кровотечения из ЖКТ.

Фармакокинетика

- При приеме внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Проникает в париетальные клетки слизистой оболочки желудка. Связывание с белками плазмы около 95%, преимущественно с альбуминами. Биотрансформируется в печени. Выводится почками - 72-80%, с калом - около 20%. $T_{1/2}$ 0.5-1 ч. У пациентов с хроническими заболеваниями печени $T_{1/2}$ увеличивается до 3 ч.

Побочные действия

- Со стороны пищеварительной системы: редко - тошнота, диарея, запор, боли в животе, метеоризм.
- Со стороны ЦНС: редко - головная боль, головокружение, слабость.
- Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях - анемия, эозинопения, нейтропения, тромбоцитопения.
- Со стороны мочевыделительной системы: в отдельных случаях - гематурия, протеинурия.
- Со стороны костно-мышечной системы: в отдельных случаях - артралгия, мышечная слабость, миалгия.
- Аллергические реакции: редко - кожная сыпь.

- **Пантопразол** рекомендуется использовать в дозе 40 мг/сут, причем более эффективное подавление желудочной секреции происходит при приеме препарата утром. При использовании дозы 20 мг/сут отмечается выраженная вариабельность антисекреторного эффекта. По данным многоцентровых двойных слепых исследований, частота рубцевания язв желудка и 12-перстной кишки при приеме 40 мг пантопразола в течение четырех недель составляет 92–97%. Применение пантопразола возможно с целью длительной поддерживающей терапии язвенной болезни (ЯБ).

Пантопрозол (контролок, нольпаза, панум, пептазол, санпраз):

- Абсолютная биодоступность 70–80 % (средняя 77%). Стах — достигается через 2–4 ч (в среднем, спустя 2,7 ч). Связывание с белками плазмы составляет 98%. $T_{1/2}$ — 0,9–1,9 ч, объем распределения — 0,15 л/кг, Cl — 0,1 л/ч/кг. Очень слабо проникает через ГЭБ, секретируется в грудное молоко. Метаболизируется в печени (окисление, деалкилирование, конъюгация). Имеет низкую аффинность к системе цитохрома P450, в метаболизме задействованы преимущественно изоферменты CYP3A4 и CYP2C19. Основные метаболиты — деметилпантопрозол ($T_{1/2}$ — 1,5 ч) и 2 сульфатированных конъюгата. Выводится преимущественно с мочой (82%) в виде метаболитов, в небольшом количестве обнаруживается в кале. Не кумулирует. $T_{1/2}$ у больных циррозом печени возрастает до 7–9 ч, при почечной недостаточности — увеличивается незначительно, но $T_{1/2}$ основного метаболита достигает 2–3 ч.

Побочные действия вещества

Пантопразол

- Со стороны органов ЖКТ: диарея; редко — сухость во рту, повышенный аппетит, тошнота, отрыжка, рвота, метеоризм, боль в животе, запор, повышение активности трансаминаз, гастроинтестинальная карцинома (единичный случай).
- Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль; редко — астения, головокружение, сонливость, бессонница; в отдельных случаях — нервозность, депрессия, тремор, парестезии, фотофобия, нарушения зрения, шум в ушах.
- Со стороны мочеполовой системы: в единичных случаях — гематурия, отеки, импотенция.
- Со стороны кожных покровов: в единичных случаях — алопеция, акне, эксфолиативный дерматит.
- Аллергические реакции: редко — сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек.
- Прочие: редко — *гипергликемия, миалгия; в единичных случаях — лихорадка, эозинофилия, гиперлипопропротеинемия, гиперхолестеринемия.*

Рабепразол (париет, золиспан, зультбекс, онтайм, рабелок, рабепразол).

- При приеме внутрь абсорбция начинается в тонкой кишке . Абсолютная биодоступность — 52% (выраженный эффект «первого прохождения» через печень). Пища и время приема не изменяют биодоступность. Стах достигается в течении 2–5 ч (в среднем через 3,5 ч) после приема в дозе 20 мг. $T_{1/2}$ составляет 0,7–1,5 ч. Метаболизируется в печени при участии изоферментов системы цитохрома P450 (CYP2C19 и CYP3A) с образованием неактивных метаболитов и деметилтиоэфира, обладающего слабой антисекреторной активностью. Выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов (конъюгаты меркаптуровой и карбоновой кислот).

Побочные действия вещества

Рабепразол

- Со стороны органов ЖКТ: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, метеоризм, повышение активности печеночных трансаминаз, сухость слизистой оболочки полости рта; редко — снижение аппетита, стоматит.
- Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, сонливость, астения; редко — депрессия, нарушение зрения или вкусовых ощущений.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): тромбоцитопения, лейкопения.
- Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, судороги икроножных мышц, артралгия.
- Со стороны респираторной системы: фарингит, ринит; редко — кашель, синусит.
- Аллергические реакции: кожная сыпь.
- Прочие: боль в спине, гриппоподобный синдром, лихорадка; редко — увеличение массы тела, повышенная потливость.

- 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. Лансопразол отличается от омепразола структурой радикалов на пиридиновом и имидазольном кольцах, что обуславливает более быстрое наступление антисекреторного эффекта и обратимость его связывания с H⁺/K⁺-АТФазой.

Побочные действия:

- В редких случаях могут возникать ниже перечисленные обычно обратимые, побочные явления.
- Со стороны органов пищеварения: диарея или запор, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, сухость во рту, нарушения вкуса, стоматит, транзиторное повышение уровня печеночных ферментов в плазме; у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени — гепатит (в т.ч. с желтухой), нарушение функции печени.
- Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, возбуждение, сонливость, бессонница, парестезии, депрессия, галлюцинации; у больных с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями, у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени — энцефалопатия.
- Со стороны опорно-двигательного аппарата: мышечная слабость, миалгия, артралгия.
- Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения; в отдельных случаях — агранулоцитоз, панцитопения.
- Со стороны кожных покровов: зуд; редко (в отдельных случаях) — фотосенсибилизация, мультиформная эритема, алопеция.
- Аллергические реакции: крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, интерстициальный нефрит и анафилактический шок.
- Прочие: нарушение зрения, периферические отеки, усиление потоотделения, лихорадка, гинекомастия; редко — образование желудочных glandулярных кист во время длительного лечения (следствие ингибирования секреции соляной кислоты, носит доброкачественный обратимый характер).

Эзомепразол (нексиум)

- Стах — 1–2 ч. Абсолютная биодоступность при повторном приеме 20 мг однократно в сутки — 89%. Связь с белками плазмы — 97%. Полностью метаболизируется с участием системы цитохрома Р450. Основная часть метаболизируется при участии специфического полиморфного изофермента СYP2C19, при этом образуются гидроксид- и деметилированные метаболиты эзомепразола. T_{1/2} — 1,3 ч при систематическом приеме в режиме дозирования 1 раз в сутки.. До 80% принятой дозы выводится в виде метаболитов почками (менее 1% — в неизменном виде), остальное количество — с желчью. Средние значения Стах в плазме у пациентов с неактивным метаболизмом повышены приблизительно на 60%. У пациентов пожилого возраста (71–80 лет) метаболизм эзомепразола не претерпевает значительных изменений.

Сравнение эзомепразола с другими ингибиторами протонной помпы

- Стереои́зомерами называются вещества, молекулы которых имеют одинаковый состав и одинаковую последовательность химических связей атомов, но различное их расположение относительно друг друга в пространстве. Стереои́зомеры, являющихся зеркальными изображениями друг друга, называются оптическими изомерами. Пары оптических изомеров обозначаются как R (от лат. *rectus* — правый) и S (от лат. *sinister* — левый). Такие изомеры могут значительно различаться по биологической активности.
- Все ИПП, за исключением эзомепразола (и не зарегистрированного в России декслансопразола), являются рацематами, то есть смесью R- и S-изомеров. Эзомепразол — S-изомер омепразола. Механизм действия эзомепразола — ингибирование протонной помпы и, как следствие, снижение секреции обкладочными клетками соляной кислоты, не отличается от других ИПП. Главное отличие заключается в том, что при дальнейшем попадании ИПП с кровотоком в печень, различные изомеры метаболизируются по-разному. Если при первом прохождении печени выводится 98 % R-изомера, то для S-изомера (эзомепразола) эта цифра существенно меньше — 73 %. Поэтому в организме остается большая часть препарата и обеспечивается более эффективное кислотоподавляющее действие лекарства (Лапина Т.А.).

Препараты	Дозы, мг	Путь введения	F, %	AUC, $\mu\text{моль}/\text{л}^*\text{ч}$ 1	T 1/2 , ч	T max , ч	Выделение
Омепразол	20	Внутрь , в/в	30-65	1,11-2,23	0,5-1	0,5-3,5	С мочой 77% С калом 18-23%
Эзомепразол	40	Внутрь	64-89	4,32-11,21	1,2	1-2	С мочой 80% С калом 20%
Пантопразол	40	Внутрь	77	9,93	1,0-1,9	1,1-3,1	С мочой 71-80% С калом 18%

Препараты	Дозы, мг	Путь введения.	F, %	AUC, $\mu\text{моль/л}\cdot\text{ч}$ 1	T 1/2 , ч	T max , ч	Выделение:
Лансопразол	30	Внутрь	80-85	1,3-1,7	1,7	5,01	С мочой 14-23% С калом 75%
Рабепразол	20	Внутрь	52	1,0-2,0	2,12	2,0-5,0	С мочой 90% С калом 10%

Противопоказания

Особые указания

■ Противопоказания

Хронические заболевания печени (в т.ч. в анамнезе), повышенная чувствительность к препаратам ингибиторов протонной помпы.

■ Особые указания

Перед началом терапии необходимо исключить возможность наличия злокачественного процесса (особенно при язве желудка), т.к. лечение препаратами ингибиторов протонной помпы может замаскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику.

- На фоне применения препаратов возможно искажение результатов лабораторных исследований функции печени и показателей концентрации гастрина в плазме крови.