

# Настоящее и будущее антисекреторной терапии

**Открытие гастрин Д. Эдкинсом и установление роли гистамина Г. Дэйлом инициировали научное исследование регуляции секреции кислоты в желудке и привели к научному прорыву в понимании патогенетической основы пептических язв и их последующего лечения. Этот прорыв заключался в идентификации клеточных регуляторов секреции кислоты и последующей разработке принципиально новых фармакотерапевтических препаратов – H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов (H<sub>2</sub>-ГБ) и ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые позволяли проводить эффективное и безопасное лечение пептических язв и других кислотозависимых заболеваний.**

**Синтез первого H<sub>2</sub>-ГБ циметидина считается одним из крупнейших достижений медицины XX века, за которое в 1988 г. его первооткрывателю Д. Блэку была присуждена Нобелевская премия. Впоследствии были синтезированы несколько поколений H<sub>2</sub>-ГБ, каждый из которых в чем-то превосходил предыдущие. В настоящее время наиболее эффективный препарат 70-х годов – циметидин – уже не применяется, а предпочтение отдается препаратам новых поколений с пролонгированным действием и намного менее выраженными побочными свойствами – ранитидину и фамотидину. В течение 15 лет эти препараты являлись золотым стандартом в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний.**

В конце 70-х годов был синтезирован новый класс препаратов, названный ИПП. В 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в г. Риме первый препарат этого класса омепразол был впервые представлен официально и рекомендован для широкого применения как новый золотой стандарт лечения кислотозависимой патологии. После этого наиболее эффективные препараты 80-х годов – H<sub>2</sub>-ГБ – стали постепенно отходить на второй план, поскольку ведущие позиции в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний заняли ИПП. Начало и середину 90-х годов можно считать эпохой расцвета антисекреторной монотерапии кислотозависимой патологии ИПП, которая в это время стала основной стратегией их лечения.

Последующее установление этиологической роли хеликобактерной инфекции привело к дальнейшему совершенствованию лечения пептических язв, которые сейчас чаще полностью излечиваются, чем просто заживляются, а основной стратегией лечения большинства пептических язв стала антихеликобактерная терапия на основе ИПП.

## Преимущества и недостатки современных ИПП

В настоящее время наряду с омепразолом, который по-прежнему рассматривается как золотой стандарт кислотоснижающей терапии, широко применяются лансопризол, пантопризол, рабепразол и эзомепразол, представляющий собой первый оптический левовращающий изомер омепразола. Все ИПП – это производные бензимидазола, имеющие в своей основе единое молекулярное ядро, а химические радикалы, так называемая надстройка ядра, индивидуализируют их свойства: различные места связывания с молекулой H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, особенности трансформации молекулы в активную форму и различную стабильность в кислой среде, особенности взаимодействия с системой цитохрома P450.

Относительным недостатком ИПП первого поколения (омепразол и лансопризол), которые могут иметь существенное клиническое значение, является определенный риск нежелательных межлекарственных взаимодействий при их одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами, метаболизирующимися в печеночной системе цитохрома P450. К сожалению, риск межлекарственных взаимодействий ограничивает длительное применение омепразола, лансопризола и некоторых H<sub>2</sub>-ГБ у лиц, которые одновременно вынуждены пользоваться такими препаратами, как диазепам, фенитоин, R-варфарин, бета-блокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, этанол, фенацетин, ацетаминофен, кларитромицин и многие другие.

Учитывая относительный недостаток омепразола и лансопризола в виде влияния на цитохром P450-систему, в начале 90-х годов в Германии был синтезирован

первый селективный ИПП второго поколения – пантопризол, у которого влияние на систему цитохрома P450 выражено значительно меньше. Пантопризол (в Украине известен под торговой маркой Контролок) имеет более низкую аффинность к печеночной цитохром P450-ферментной системе, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с перечисленными выше препаратами. Поэтому при необходимости длительного приема ИПП и других препаратов вследствие сопутствующей патологии пантопризол (Контролок) считается препаратом выбора, он также является наиболее безопасным и наилучшим ИПП по переносимости. При его приеме незначительные побочные эффекты фиксируются только у 1,1% больных. В тех случаях, когда рекомендуется эрадикация инфекции H. pylori, наилучшим базисным препаратом также является пантопризол (Контролок), который не вступает в конкурентные взаимоотношения с кларитромицином – основным антибиотиком в составе антихеликобактерной терапии, также метаболизирующимся цитохромной системой P450. Такое сочетание снижает вероятность возникновения побочных эффектов и повышает эффективность лечения. Очень важно и то, что фармакокинетика пантопризола существенно не отличается у молодых и пожилых людей, которые являются основным контингентом пациентов, которым назначаются многочисленные препараты по поводу сопутствующей патологии. Кроме того, даже легкая и среднетяжелая дисфункция печени не влияет на фармакокинетику пантопризола, что обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта. В отличие от других ИПП, которые обратимо связываются в протонной помпе цистеин 813 или цистеин 321, пантопризол связывается сразу с двумя цистеинами протонной помпы – 813 и 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связи и длительность ингибиции протонной помпы и кислотной продукции. Если после прекращения приема других ИПП кислотность возвращается за счет прерывания химической связи с протонной помпой, то в случае с пантопризолом – за счет синтеза новых протонных помп, на который необходимо время. Поэтому и время для восстановления ингибированной секреции кислоты составляет для лансопризола около 15 ч, для омепразола и рабепразола – около 30 ч, тогда как для пантопризола – примерно 46 ч. То есть пантопризол (Контролок) обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект и является одним из наиболее эффективных и безопасных ИПП.

Хотя по конечному клиническому эффекту, особенно при пептических язвах, все ИПП примерно одинаковы, считается, что в лечении язвы желудка эффективность 4-недельного лечения пантопризолом достоверно выше, чем у других ИПП.

Существенным шагом вперед стал синтез в 1996 г. мощного и самого быстрого

ИПП – рабепразола, а также выход на рынок в начале 2000-х годов первого левовращающего оптического изомера ИПП эзомепразола, за синтез которого в 2000 г. была присуждена Нобелевская премия и который в настоящее время занимает лидирующие позиции на мировом рынке ИПП.

Антисекреторная терапия с момента внедрения циметидина в середине 1970-х годов значительно усовершенствовалась, но в настоящее время она все же не полностью удовлетворяет клиницистов, особенно в лечении и ведении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), когда желательным является использование антисекреторных средств с быстрым началом действия и устойчивым антисекреторным эффектом. Так, приблизительно у двух третей пациентов с рефлюксными симптомами после приема первой дозы ИПП не достигается адекватный контроль симптоматики и приблизительно половине пациентов симптомы продолжают беспокоить после трех дней терапии стандартными дозами ИПП. Быстрое начало действия также предпочтительно в ведении неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что имеет все большую значимость для пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты.

При том, что большинство ИПП назначают один раз в сутки, значительная часть больных употребляет эти препараты два раза в сутки. Пациенты, получающие терапию ИПП, часто продолжают испытывать симптомы ГЭРБ и дополняют прописанные им ИПП другими препаратами. В среднем один из 4 пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ при помощи ИПП. Несмотря на клиническую эффективность, доступные в наше время ИПП при однократном приеме не могут адекватно контролировать внутрижелудочную кислотность на протяжении ночи у значительной части как здоровых лиц, так и пациентов с ГЭРБ, у которых степень облегчения симптомов остается субоптимальной. В частности, важной проблемой продолжает оставаться ночной кислотный прорыв (НКП), и в дополнение к тому, что он обуславливает развитие симптоматики, он также вносит вклад в развитие эрозивного эзофагита.

Более 79% пациентов с ГЭРБ ощущают ночные симптомы, интенсивность которых при назначении ИПП и снижении вследствие этого продукции кислоты уменьшается. Тем не менее клиническая значимость направленного снижения интенсивности НКП, как и сам термин, остаются дискуссионными. Это связано с тем, что обычно повышение ночной кислотной секреции наблюдается между полуночью и 8 ч, когда доступного препарата для угнетения секреции кислоты нет. Современные ИПП имеют короткий период полураспада (1-1,5 ч), и даже при повторном приеме ИПП перед вечерним приемом пищи (между 5 и 7 часами до полуночи) препарат не способен ингибировать



С.М. Ткач

заново синтезированные и включенные в секреторную мембрану на протяжении ночного периода кислотные помпы. Тем не менее у пациентов с ГЭРБ ночное восстановление желудочной секреции не имеет большого значения, если не сопровождается ее воздействием на слизистую пищевода. У пациентов с тяжелой хронической ГЭРБ, в особенности с пищеводем Барретта, в течение НКП более вероятно определяется кислотный рефлюкс. Некоторые исследования продемонстрировали, что при двукратном режиме дозирования ИПП с добавлением H<sub>2</sub>-ГБ на ночь более чем у 70% пациентов определяется улучшение ночной симптоматики.

Принимать современные ИПП с замедленным высвобождением рекомендовано за 30-60 мин до еды для гарантии того, что протонные помпы в париетальных клетках будут находиться в активированном состоянии во время циркуляции препарата в плазме. Так как все ИПП имеют короткий период полураспада, протонные помпы, находящиеся в цитозоле в состоянии покоя и заново синтезированные после того, как уровень препарата снизился, не будут заблокированы для секреции кислоты. Как следствие, способность ИПП обеспечивать длительный антисекреторный эффект зависит от фармакокинетики препарата, скорости диссоциации протонной помпы, а также активации и синтеза помпы. Клиническая эффективность ИПП зависит от уровня и продолжительности подавления кислотопродукции так же, как и от длительности лечения. Поэтому считается, что ИПП с более длинным периодом полувыведения, проявляющимся в продлении кислотосупрессии, смогут повысить клиническую эффективность лечения.

Хотя ИПП имеют некоторые недостатки, исходящие из их фармакологии, существует много доказательств неадекватного назначения и использования данных препаратов. Многим больным ИПП назначают при отсутствии убедительных показаний для подавления кислотопродукции. Так, общепринятое эмпирическое лечение изжоги или диспепсии у пациентов основывается на назначении стандартных доз ИПП от двух до четырех недель. Если полного разрешения симптоматики нет и пациент не удовлетворен лечебным эффектом, доза часто удваивается. Внезапное прекращение лечения ввиду недостаточного уменьшения выраженности симптомов во многих случаях возобновляет рефлюксоподобные или диспепсические симптомы, приводя к развитию порочного круга событий. На практике существует значительная нехватка четких инструкций, касающихся эмпирической терапии. Тот факт, что ИПП часто используют нецелесообразно, был выявлен в исследовании, проведенном в США, данные которого показали, что только 27% пациентов

с ГЭРБ правильно принимают ИПП (например, за 60 мин до любого приема пищи) и только 9,7% принимают оптимально (за 15-60 мин до первого дневного приема пищи). Более того, при опросе 1046 врачей первичного звена в США только 36% из них давали своим пациентам рекомендации о том, когда и как принимать препараты.

Несмотря на то что правильное обучение может улучшить использование ИПП, для повышения их эффективности в настоящее время разрабатываются новые формы существующих препаратов и новые соединения. Кроме того, изучается новый путь контроля секреции кислоты путем конкурентной блокады протонного насоса в участках обмена  $K^+$ . В настоящее время на всех стадиях разработки находятся около 40 новых соединений, большая часть которых находится на второй фазе исследований.

#### Новые формы существующих ИПП

Важной стратегией повышения эффективности ИПП является создание новых форм с продленным высвобождением ИПП, так как они будут полезны для потенциального подавления секреции кислоты в ночное время ввиду их контролируемого и длительного высвобождения. Эта стратегия в настоящее время принята Ассоциацией гастроэнтерологов-терапевтов, которые при сотрудничестве с компанией Axcan Pharma разрабатывают формы омепразола с замедленным и контролируемым высвобождением (Хроно-НКП-технология). Компания Deromed разрабатывает собственную AcuForm™-технологию доставки оральных форм омепразола с контролируемым высвобождением, направленных специфически на НКП. Эта форма имеет потенциальные возможности при употреблении с вечерним приемом пищи, когда препарат остается в желудке в течение 4-6 ч, а затем высвобождается и доставляется его вторая доза, благодаря чему пик содержания препарата в крови достигается в 2-3 ч ночи, когда обычно возникает НКП. Подобные стратегии использовались TAP Pharmaceuticals (сегодня часть Takeda Pharmaceuticals North America, Inc., TPNA) для разработки их версии R-изомера лансопризола с модифицированным высвобождением — декслансопризола (в США известен под торговой маркой капидекс). Исследования по его фармакокинетике продемонстрировали, что его временной профиль характеризуется двумя различными пиками плазменной концентрации, возникающими через 1-2 и 4-5 ч после приема, а при 24-часовом интрагастральном pH-мониторинге было зафиксировано более длительное подавление секреции различными дозами препарата (60, 90 и 120 мг). Из предварительного анализа результатов двух рандомизированных клинических исследований следует, что обе дозировки декслансопризола (60 и 90 мг) имели преимущество над стандартными формами лансопризола (30 мг) при заживлении эрозивных эзофагитов. В дополнительном исследовании также было продемонстрировано, что 30 и 60 мг декслансопризола были эффективнее по сравнению с плацебо в поддержании заживления эзофагитов и разрешения изжоги в течение 6-месячного периода. Компания Eisai разрабатывает свою версию с замедленным высвобождением рабепразола для лечения нарушений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которая до сих пор находится на второй фазе исследования.

Доступные в настоящее время ИПП назначают перорально, как гастропротекторные препараты. Различные кишечнорастворимые покрытия (гранулированные, покрытые желатиновой капсулой, таблетки или слоистые таблетки, содержащие в медиальном слое микрокапсулы с активным веществом, необходимые для защиты кислотонестойчивых ИПП от разрушения кислотой в желудке) имеют

потенциальные недостатки в задержке абсорбции ИПП, вследствие этого доступные формы ИПП были признаны препаратами отсроченного высвобождения (ОВ). Недавно одобренная FDA форма омепразола немедленного высвобождения (НВ) демонстрирует различную фармакокинетику и фармакодинамику по сравнению со стандартными препаратами ОВ. Эти формы (доступные в виде саше, капсул или жевательных таблеток) состоят из чистого порошка омепразола с кишечнорастворимым покрытием (40 или 20 мг в дозе) с 1680 мг натрия бикарбоната (содержащего 460 мг натрия). Антисекреторный эффект омепразола НВ более быстрый, чем наблюдаемый у классических ИПП ОВ. Однократный утренний прием этой лекарственной формы обеспечивает более эффективный контроль 24-часовой кислотности по сравнению с лансопризолом и пантопризолом, тогда как прием перед сном — более эффективный контроль ночной секреции кислоты по сравнению с лансопризолом и эзомепразолом. Ранее повышение внутрижелудочного pH, вероятно, вызвано нейтрализацией потенциала бикарбоната натрия, который активирует омепразол путем высвобождения гастринна, а также ускоряет его абсорбцию и увеличивает биодоступность. Все эти процессы трансформируются в независимый от приема пищи антисекреторный эффект и более глубокую кислотосупрессию.

#### Новые ИПП

С момента открытия омепразола было синтезировано несколько новых ИПП, большинство из которых еще проходят доклинические испытания. **Илапразол** является бензимидазоловым соединением, синтезированным в Южной Корее. Его антисекреторная активность в два-три раза превосходит таковую омепразола, а период полураспада в два-три раза длиннее. Несмотря на то что препарат уже поступил на рынок в Южной Корее, в США в октябре 2007 г. была закончена вторая фаза клинических испытаний.

**AGN 201904-Z**, изначально разработанный компанией Allergan, а сейчас разрабатываемый компанией Alevium Co., является натриевой солью кислотостабилизатора предшественника омепразола. Это вещество было разработано для обеспечения продолжительной дозированной абсорбции с целью продления времени пребывания в плазме крови и, таким образом, увеличения количества протонных насосов в секреторных каналах желудка, активность которых может быть подавлена. Фармакокинетические исследования продемонстрировали, что после приема единичной и повторной дозы пик концентрации этого препарата в крови наблюдается через 4 ч и более, а снижение до значений уровня полураспада варьирует между 3,8 и 4,5 часа. Амбулаторный 24-часовой внутрижелудочный pH-мониторинг у здоровых Н. pylori-негативных мужчин-волонтеров выявил, что AGN 201904-Z обеспечивал более быструю и глубокую кислотосупрессию по сравнению с эзомепразолом на 1-й и 5-й день. Ночное подавление кислоты после 5 дней употребления препарата также было более двух pH единиц, а среднее pH никогда не опускалось ниже 5. Поэтому данный препарат может быть полезен для больных с ночными симптомами и пациентов, которым необходимо быстрое и полноценное подавление кислотности, таким как лица с рефрактерной ГЭРБ, пищеводной симптоматикой и язвенными кровотечениями.

**Тенатопразол (TU-199)** разработан компанией Mitsubishi Pharma в Японии и в данный момент находится в процессе активной разработки компанией SIDEM (Франция). В отличие от всех остальных ИПП это вещество не является бензимидазоловым производным и состоит из одного имидазопиридинового кольца, соединенного с пиридиновым кольцом сульфинметилового цепью, то есть он

представляет новую химическую единицу. Как и другие ИПП, тенатопразол является предшественником препарата (pKa=4,04), который превращается в активную сульфонамидную или сульфоновую кислоту в кислотообразующих секреторных каналах стимулированной париетальной клетки. Эти активные формы связываются с доступными люминальными остатками цистеина желудочной  $H^+/K^+$ -АТФазы, приводят к образованию дисульфидов и подавлению секреции кислоты. Связывание тенатопразола происходит в цистеинах 813 и 822 протонной помпы. Обе эти зоны локализованы на пути транспорта протонов, хотя цистеин 822 размещается более глубоко в TM5/6-мембранном домене, чем цистеин 813.

Фармакокинетические исследования выявили, что тенатопразол имеет длительный период полураспада (8,7±2,6 часа при повторном назначении 40 мг), а фармакодинамические исследования у тех же объектов продемонстрировали, что повышение внутрижелудочного pH при употреблении тенатопразола 40 мг в сутки за 7 дней терапии было более значимым (p<0,05), чем наблюдаемое при том же режиме приема эзомепразола, средний pH составлял 4,6±0,9 и 4,2±0,8 соответственно. Дальнейшие исследования подтвердили и расширили предыдущие данные, продемонстрировав при использовании тенатопразола большую продолжительность подавления кислотопродукции. Как и другие ИПП, тенатопразол является рацемической смесью двух стереоизомеров, которые отличаются от хиральной природы атома серы в сульфониловой группе. Поэтому для использования особенностей стереоселективного катаболизма для дальнейшей разработки был выбран S-изомер. Тщательное фармакокинетическое и структурное исследование показало, что биодоступность гидрата натриевой соли S-тенатопразола при оральном применении была практически вдвое выше, чем свободной формы S-тенатопразола. Разница в биодоступности может быть объяснена лучшей растворимостью натриевой соли ввиду свойственной ей кристаллической структуры. Кристаллическая форма гидрата натриевой соли S-тенатопразола сильно отличается от свободной формы вещества. В кристаллах гидрат натриевой соли S-тенатопразола существуют неплотно упакованные молекулярные структуры, что приводит к более быстрому доступу воды и, таким образом, большей растворимости.

Фармакокинетика S-тенатопразола натрия была изучена на здоровых волонтерах, и была доказана линейная зависимость от повышения дозы. Недавно были представлены результаты фармакодинамических исследований с изменением дозы препарата (30, 60 и 90 мг в сутки). Они показали, что все дозы S-тенатопразола натрия приводили к обеспечению более высокого среднего pH через 5 дней по сравнению с эзомепразолом в дозе 40 мг в сутки. Препарат обеспечивал более полное и длительное, а также дозозависимое подавление кислоты, чем сравниваемый эзомепразол на протяжении как дневного, так и ночного периода. Продолжительность подавления кислотообразования, достигнутая при использовании S-тенатопразола натрия 60 мг один раз в сутки, была сходной с таковой, наблюдаемой после приема 40 мг эзомепразола дважды в сутки, но вышеупомянутый препарат не продемонстрировал последнего действия — при контроле внутрижелудочного pH показатель оставался значительно выше через три дня после окончания лечения. В метаанализе индивидуальных данных пациентов четырех фармакодинамических исследований представлены доказательства, свидетельствующие о том, что применение 60 мг S-тенатопразола натрия один раз в сутки является более эффективным, чем наиболее эффективный в настоящее время ИПП эзомепразол в стандартной

дозе (40 мг один раз в сутки), и соответствуют эзомепразолу, принимаемому дважды в сутки. Эти данные свидетельствуют о том, что по сравнению с существующими ИПП тенатопразол имеет более длительный период полураспада и большую продолжительность антисекреторного действия. Хотя эти свойства следует теоретически рассматривать как более высокую терапевтическую эффективность, на данный момент доступных рандомизированных исследований при кислотозависимой патологии нет. Тем не менее существующие исследования указывают как на фармакокинетические, так и на фармакодинамические преимущества тенатопразола над эзомепразолом. Так как это последнее соединение обеспечивает наиболее эффективный контроль какого-либо изменения значения внутрижелудочного pH среди всех представителей данного класса, вероятно, что тенатопразол может оказаться лучшим среди остальных существующих ИПП. Таким образом, S-тенатопразол натрия представляется многообещающим ИПП для лечения кислотозависимых заболеваний, где он обладает потенциалом для решения неудовлетворенных клинических потребностей.

#### $K^+$ -конкурентные блокаторы кислоты (ККБК)

Следующим поколением препаратов, угнетающих желудочную кислотность, наиболее вероятно, станут ингибиторы кислотной помпы, которые являются  $K^+$ -конкурентными ингибиторами АТФазы. Если ИПП имеют уникальный механизм действия, основанный на их химических свойствах, антагонисты кислотной помпы имеют структурное сходство с их целью —  $K^+$ -связывающей областью  $H^+/K^+$ -АТФазы. ККБК представляют собой гетерогенный класс препаратов, включающий четыре химических подкласса — имидазопиридины, пиримидины, имидазоафтиридины и хинолоны. Еще один будущий класс соединений со специфически замещенным бензоимидазолом — карбоксиамидом в основной структуре запатентован компанией Nyscomed. В отличие от предыдущих это соединение демонстрирует более низкие основные свойства (pK<sub>a</sub>) и является химически и метаболически очень стабильным.

Сравнительно недавно опубликованы расширенные фармакологические исследования некоторых из этих веществ. ККБК являются липофильными слабыми основаниями с высокими значениями pK<sub>a</sub> и остаются стабильными при низком значении pH. Это сочетание свойств позволяет им концентрироваться в кислотном окружении. Например, концентрация ККБК с pK<sub>a</sub>=6,0 теоретически будет в 100 тыс. раз выше в каналах париетальных клеток (при pH 1,0), чем в плазме (при pH 7,4). Концентрация ККБК в слизистой желудка представлена в исследованиях in vitro и in vivo с линапразаном (AZD0865) и ревапразаном. При попадании в кислую среду ККБК немедленно протонируются, в такой форме связываются и ингибируют фермент. Это означает, что данные агенты будут приводить к более выраженному подавлению кислотности и смогут поднять желудочную pH до более высокого уровня, чем ИПП. Исследования на животных выявили тесную связь между максимальным подавлением кислотопродукции и логарифмом C<sub>max</sub>, свидетельствуя таким образом, что продолжительность действия ККБК будет зависеть от периода их полураспада. Основные различия между ККБК и ИПП представлены в таблице.

Очевидно, что ККБК обеспечивают более быстрое повышение внутрижелудочного pH, чем ИПП (сходное с таковым, достигаемым при применении H<sub>2</sub>-ГБ), тогда как поддержание того же уровня антисекреторного эффекта, длительность которого зависит от периода полураспада,

Продолжение на стр. 12.

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, А.К. Сизенко, кафедра внутрішньої медицини №1  
Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

## Настоящее и будущее антисекреторной терапии

Продолжение. Начало на стр. 10.

можно будет легко преодолеть при помощи форм продленного высвобождения. Однако пока неизвестно, как скоро эти уникальные фармакодинамические свойства будут преобразованы в клинические преимущества. Несмотря на большое количество статей, представленных на недавних гастроэнтерологических конференциях, и два законченных клинических испытания при ГЭРБ, изучение линапразана было прервано. То же самое относится и к CS526. Тем не менее существует несколько последующих соединений сорапразана, одно из которых в настоящее время находится на стадии клинического исследования.

нитросотиоловые группы) химически присоединяются к традиционным антисекреторным препаратам, что приводит к изменению физико-химических свойств и NO-высвобождающей способности гибридных молекул. Как и для органических нитратов, для NO-ИПП необходима метаболическая деградация тканевыми энзимами (в основном эстеразами кишечной стенки и печени), но уровень высвобождения NO при этом значительно медленнее по сравнению с другими донаторами оксида азота. Так, обогащенный NO лансопразол (NMI-826), синтезированный компанией NitroMed путем использования так называемой технологии NitRx, был более эффективным, чем его исходная молекула в заживлении кислото-индуцированных

Таблица. ККБК и ИПП: основные различия в механизме действия

ККБК	ИПП
Действуют прямо на H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> -АТФазу	Необходима трансформация в активную форму
Суперконцентрируются в кислой среде париетальной клетки (концентрация в 100 тыс. раз выше, чем в плазме крови)	Концентрируются в кислой среде париетальной клетки (концентрация в 1000 раз выше, чем в плазме крови)
Связываются конкурентно с K <sup>+</sup> -связывающим участком H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> -АТФазы	Сульфонамид ковалентно связывается с H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> -АТФазой
Продолжительность эффекта зависит от периода полураспада препарата в плазме	Продолжительность эффекта зависит от периода полураспада комплекса сульфонамид-фермент
Полный эффект после первого приема	Полный эффект после повторного приема

### Комбинация ИПП-Н<sub>2</sub>-ГБ

Невзирая на меньшую эффективность, в эру ИПП находится место и для Н<sub>2</sub>-ГБ. Так, установлено, что большинство пациентов с ГЭРБ отмечают улучшение ночных симптомов при использовании Н<sub>2</sub>-ГБ перед сном (в дополнение к терапии ИПП). В связи с этим компанией Otegо АВ (Уппсала, Швеция) были разработаны быстрорастворяющиеся таблетки для перорального применения, содержащие фиксированные дозы комбинации ИПП и Н<sub>2</sub>-ГБ (препарат ОХ17). В настоящее время в Европе проводится вторая фаза клинических испытаний этой лекарственной формы. Также была запатентована комбинация Н<sub>2</sub>-ГБ с новым ИПП тенапрозолом. В перекрестном клиническом исследовании была проверена гипотеза о том, что совместное назначение фамотидина (10 мг/сут) и омепразола (20 мг/сут) приводит к быстрому началу кислотосупрессии без потери эффективности ИПП. В первый день приема фамотидин и омепразол в комбинации улучшили продолжительность и время достижения внутрижелудочного рН>4 по сравнению с омепразолом.

### Перспективы

Важным защитным медиатором гастроинтестинальной слизи, оказывающим множество общих с простагландинами воздействий на желудочно-кишечный тракт, в настоящее время признан оксид азота. Например, как и простагландины, оксид азота может модулировать кровоток слизистой оболочки, выделение слизи и заживление поврежденной слизистой оболочки. Оба медиатора способны ингибировать адгезию и активацию нейтрофилов, а также дегрануляцию тучных клеток. В экспериментальных моделях повреждения желудка оксид азота способен оказывать цитопротекторный эффект, подобный тому, который наблюдается при действии простагландинов. Вследствие этого в настоящее время значительное внимание уделяется антисекреторным соединениям, являющимся донаторами NO, которые также обладают защитной активностью по отношению к слизистой оболочке. Различные NO-высвобождающие агенты (нитроксибутил, фуросан или

язв желудка у крыс. В течение 7-дневного периода при применении NMI-826 отмечалось заживление 90% язв желудка по сравнению с соответствующими 50% для исходной молекулы лансопразола. Подобные результаты были получены в Италии и с фуросан-производными ИПП (рабепразолзависимыми составляющими).

### Заключение

При кислотозависимых заболеваниях заживление напрямую зависит от степени и продолжительности кислотосупрессии и длительности лечения. Трудности в достижении эффективного контроля симптоматики, особенно в ночное время, даже при использовании двукратных режимов дозирования доступных сегодня ИПП диктуют необходимость синтеза и внедрения в клиническую практику новых препаратов, способных вызывать быстрое и длительное угнетение кислотопродукции. В настоящее время проводятся исследования большого количества препаратов, обеспечивающих значительное преимущество по сравнению с применяемыми антисекреторными препаратами. Новые ИПП и ККБК уже достигли стадии клинических испытаний, тогда как другие препараты, такие как антисекреторные агенты-донаторы NO, до сих пор находятся на стадии доклинических испытаний и требуют подтверждения этой концепции у людей.

Если Н<sub>2</sub>-ГБ, особенно растворимые или безрецептурные формы, постепенно становятся «антацидами третьего тысячелетия» и будут использоваться в основном для облегчения симптомов «по требованию», ИПП по-прежнему будут широко применяться для контроля секреции у пациентов с ГЭРБ и другими кислотозависимыми заболеваниями. В связи с этим на рынок будут выходить более эффективные новые формы и вещества в отношении подавления кислотности. Несмотря на то, что кислотосупрессивная терапия прошла испытание временем, финальная глава фармакологического лечения кислотозависимых состояний пока остается ненаписанной.

Список литературы находится в редакции.

Передплата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Укріошми»!

За передплатними індексами:

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

НАШ САЙТ:

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день