

Патогенетичні підходи вибору інгібітора протонної помпи для ефективної та безпечної терапії кислотозалежних захворювань

Анохіна Г. А.,
Харченко В. В.,
Пілецький А. М.,
Власюк С. Б.,
Червак І. М.

Кафедра
гастроентерології,
гістології і ендоскопії
Національної медичної
академії післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика

Кислотозалежні захворювання (КЗЗ) – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), пептична виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, гастропатії, викликані прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, та функціональна шлункова диспепсія відносяться до найбільш поширених захворювань шлунково-кишкового тракту. Найбільш ефективними засобами для лікування хворих на КЗЗ на сьогодні вважають інгібітори протонної помпи (ІПП) [4, 8–10, 16, 18]

Чим обумовлені особливості дії ІПП?

Механізм дії ІПП різних класів однаковий, обумовлений принципом секреції парієтальними клітинами шлунку соляної кислоти – трансмембранним перенесенням протонів при активізації молекули H^+ , K^+ -залежної АТФази. При цьому іони водню з клітини переносяться в позаклітинний простір, обмінюючись на іони калію. З цитозолу парієтальної клітини виходять хлорид-іони, в результаті чого у просвіті секреторного каналця з'являється соляна кислота. Завдяки функціонуванню H^+ , K^+ -АТФази створюється значна різниця рН між цитозолем парієтальної клітини (рН 7,4) і просвітом секреторного каналця (рН~1). Відмінності дії різних ІПП залежать, здебільшого, від особливостей їхньої фармакокінетики та фармакодинаміки. Всі ІПП на понад 95% зв'язуються з білками плазми крові, звідки потрапляють та накопичуються в кислому середовищі секреторних каналців парієтальної клітини в безпосередній близькості до H^+ , K^+ -АТФази. Саме там відбувається активація ІПП та їх перетворення в тетрациклічні сульфенаміди, які утворюють міцні ковалентні зв'язки з меркаптогрупами цистеїнових залишків H^+ , K^+ -АТФази, незворотно блокуючи фермент. Щоб парієтальна клітина

знову почала секрецію кислоти, необхідний синтез нових протонних pomp, вільних від зв'язку з інгібітором [1–4, 8–10].

Тривалість лікарського ефекту визначається швидкістю відновлення протонних pomp. Відомо, що половина молекул H^+ , K^+ -АТФази оновлюється у людини за 30–48 год – це і обумовлює тривале пригнічення кислотної продукції. При першому прийомі ІПП антисекреторний ефект не буває максимальним, оскільки не всі молекули H^+ , K^+ -АТФази активовані – тобто вбудовані в секреторну мембрану – і частково можуть знаходитись в цитозолі. Коли ці молекули, а також знову синтезовані помпи з'являються на мембрані, вони вступають у взаємодію з подальшими дозами препарату, і його антисекреторний ефект реалізується повністю [1–3]. Тобто, антисекреторна ефективність ІПП визначається кількістю активних pomp та швидкістю їхнього оновлення.

Від чого ще залежить ефективність ІПП?

Після всмоктування в тонкій кишці ІПП потрапляє в печінку. Не залежно від того, яка система бере участь в метаболізмі того, чи іншого ІПП, всі вони проходять печінкове перетворення. Для кожної людини характерний свій

Після всмоктування в тонкій кишці ІПП потрапляє в печінку. Не залежно від того, яка система бере участь в метаболізмі того, чи іншого ІПП, всі вони проходять печінкове перетворення.

метаболізм лікарських речовин, що залежить від генетичних факторів, етнічної приналежності, віку, стану здоров'я, характеру харчування, вживання алкоголю, паління, супроводжуючої фармакотерапії та ін. Важливе значення в метаболізмі значної кількості медичних препаратів має система ізоферментів P450. Ферменти CYP450, крім детоксикації ксенобіотиків та метаболізму ліків, також необхідні для продукції холестерину, стероїдів, простагліцину і тромбоксану A₂ [3, 4, 7].

Інгібітори можуть блокувати активність одного чи більше ферментів CYP450. Ступінь впливу інгібітору залежить від дози та здатності останнього зв'язуватися з відповідним ферментом. Препарат може одночасно метаболізуватися ферментом і пригнічувати його активність чи навпаки — може метаболізуватися одним ферментом, а інгібувати інший.

Індуктори активують систему CYP450 завдяки збільшенню синтезу ферментів. При цьому зменшення концентрації препарату може відбуватися протягом 24 год, інколи індукція відбувається протягом тижня.

Несприятливі ефекти більш вірогідні, якщо метаболізм препарату залежить лише від одного ферменту.

● Яка ступінь безпечності та ефективності ІПП?

ІПП відносяться до досить безпечних препаратів, маючи велику розбіжність між лікувальною і токсичною дозою (тож за потреби стандартну дозу можна збільшити), і метаболізуються двома ізоферментами CYP2C19 і CYP3A4 (крім рабепразола, який метаболізується іншими системами).

Серед ІПП найбільшу інгібуючу дію щодо CYP2C19 проявляє лансопразол, в меншій мірі — омепразол і езомепразол. Ще менший інгібуючий вплив на активність CYP2C19 має рабепразол, а мінімальний — у пантопразолу [1–3, 7, 20].

Ген CYP2C19 відрізняється поліморфністю і від його стану в значній

мірі залежить величина терапевтичного ефекту різних ІПП. Згідно даних літератури, у всіх досліджених популяціях переважають особи, які є «швидкими», меншість складають «повільні» метаболізатори. Попередні пілотні дослідження, проведені в Україні з вивчення частоти поліморфізму CYP2C19 у 20 хворих на ГЕРХ, показали, що кількість «швидких» метаболізаторів становила 80%; «проміжних» — 15% «повільних» — 5%. Через мутації гена, що кодує CYP2C19, період напіввиведення ІПП в групі людей з швидким метаболізмом становить близько години, у людей з низькою швидкістю метаболізму — від 2 до 10 год. Таким чином, ефективність медикаментозної терапії КЗЗ залежатиме від поліморфізму ізоферменту CYP2C19.

Щодо CYP3A4, він добре зберігає стійкість до мутацій — поліморфізм виявляється у >1% ізоформ [1–3, 6, 7, 19].

У пацієнтів з генотипом «швидких» метаболізаторів антисекреторний ефект прийому ІПП має меншу вираженість, ніж у осіб з фенотипами «проміжних» і «повільних» метаболізаторів. Швидкий метаболізм ІПП та недостатній антисекреторний ефект визначає більш низький рівень ерадикації *Helicobacter pylori* у «швидких» метаболізаторів [21].

У пацієнтів з «повільним» і «проміжним» метаболізмом клінічна ефективність ІПП вища, ніж у «ультрашвидких» і «швидких» метаболізаторів, тож стандартні рекомендовані дози омепразолу і лансопразолу не можуть забезпечити необхідний рівень пригнічення секреції кислоти у «швидких» метаболізаторів, які складають більшість популяції. Тому цій групі пацієнтів, ймовірно, необхідно підвищувати дози препаратів або застосовувати ІПП з іншим типом метаболізму, або такі, які менше залежать від генетичного поліморфізму CYP2C19. При низькій швидкості метаболізму препарату основними ферментами може спостерігатись його альтернативна утилізація іншим ферментом, що у деяких випадках призводить до появи токсичних сполук [1–4, 6, 7, 19].

ІПП відносяться до досить безпечних препаратів, маючи велику розбіжність між лікувальною і токсичною дозою (тож за потреби стандартну дозу можна збільшити).

У пацієнтів з «повільним» і «проміжним» метаболізмом клінічна ефективність ІПП вища, ніж у «ультрашвидких» і «швидких» метаболізаторів, тож стандартні рекомендовані дози омепразолу і лансопразолу не можуть забезпечити необхідний рівень пригнічення секреції кислоти у «швидких» метаболізаторів, які складають більшість популяції.

Одноразовий ранковий прийом Езолонгу забезпечує значно більш ефективний 24-годинний контроль кислотності порівняно з лансопразолом і пантопразолом, а вечірній прийом — більш ефективний контроль нічної секреції соляної кислоти порівняно з лансопразолом і стандартним езомепразолом.

Езомепразол — перший оптичний ізомер

В 2000 році був створений езомепразол — перший ІПП, що є продуктом технології стереоселективного синтезу. Езомепразол — це S-ізомер омепразолу, єдиний з наявних на сьогодні ІПП, який існує як чистий оптичний ізомер. Всі інші представники цього класу є сумішшю R- і S-ізомерів. Це важливо для метаболізму ферментами. R-ізомери майже повністю метаболізуються CYP2C19, а S-ізомер езомепразол метаболізується CYP2C19 в значно меншому ступені. Наслідком цього є більш низький кліренс езомепразолу порівняно з омепразолом — в 3 рази проти R-ізомеру, що визначає його більш високу біодоступність. В результаті підвищується кількість препарату, що досягає H⁺, K⁺-АТФази парієтальних клітин шлунка. Такий метаболізм езомепразолу зменшує його залежність від поліморфізму CYP2C19. Тому контроль кислотності шлунку при прийомі езомепразолу є вираженим і стабільним. Порівняно з іншими ІПП, езомепразол має більш високу метаболічну стійкість та біодоступність завдяки самостійному інгібуванню впливу на CYP2C19. На відміну від інших подібних препаратів цього класу, при використанні езомепразолу кислотознижувальний ефект більш передбачуваний і більш тривалий.

На даний час езомепразол розглядається як найбільш ефективний кислотознижувальний препарат [1–5, 11].

ЕЗОМЕПРАЗОЛ — ЄДИНИЙ ІПП, ЩО ПЕРЕВЕРШИВ ОМЕПРАЗОЛ ТА ІНШІ БЕНЗИМІДАЗОЛИ ЗА ЕФЕКТИВНІСТЮ ТЕРАПІЇ ГЕРХ.

Результати мультицентрових подвійних сліпих досліджень показали вищу ефективність езомепразолу в стандартній дозі 40 мг порівняно із омепразолом в стандартній дозі 20 мг. Езомепразол виявився ефективнішим за омепразол щодо згасання симптомів езофагіту і загоєння дефектів слизової оболонки. Езомепразол перевершив лансопразол за швидкістю і ефективністю усунення симптомів ГЕРХ; загоєння стравохідних ерозій при

застосуванні езомепразолу відбувалося швидше і в більшому відсотку випадків. Більш тяжкі форми езофагіту також краще піддавалися терапії езомепразолом, ніж лансопразолом. Підтримуюча терапія езомепразолом у дозі 20 мг продемонструвала високу ефективність у хворих, які успішно пройшли курсове лікування рефлюкс-езофагіту; також при лікуванні хворих з ендоскопічно-негативною ГЕРХ, при терапії за вимогою. Таким чином, клінічні дослідження переконливо свідчать, що езомепразол є перспективним засобом терапії КЗЗ [5, 11, 15, 16, 18].

Езолонг від Organosyn — істотні переваги

Заслуговує на увагу комбінований препарат з кишковорозчинним покриттям Езолонг (Organosyn), який містить езомепразол в дозі 20 або 40 мг в поєднанні з 1680 мг натрію бікарбонату. Препарат має ряд істотних переваг, властивих езомепразолу, які вигідно відрізняють його від інших ІПП. Перш за все, його антисекреторний ефект швидший, порівняно з класичними ІПП. Завдяки натрію бікарбонату Езолонг починає діяти відразу після вживання, а потім приєднується дія езомепразолу. Одноразовий ранковий прийом Езолонгу забезпечує значно більш ефективний 24-годинний контроль кислотності порівняно з лансопразолом і пантопразолом, а вечірній прийом — більш ефективний контроль нічної секреції соляної кислоти порівняно з лансопразолом і стандартним езомепразолом.

Ефективна та безпечна терапія ІПП залежить від багатьох факторів, включаючи вид КЗЗ, клінічну симптоматику, наявність або відсутність ускладнень, хелікобактерної інфекції, а також від віку пацієнта, функціонального стану печінки, генетичних особливостей ферментної системи цитохрому P450. На даний час серед ІПП, які виявляють високу ефективність на фоні низької ймовірності побічних впливів, та з урахуванням фармако-економічних показників безперечним лідером є препарат езомепразолу Езолонг.