

УДК: 615.243.4+616.329

## Кислотосупрессивная терапия: достигнутые результаты и дальнейшие пути развития

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Н.В. Жукова

Кафедра терапии и семейной медицины ФПО Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, Симферополь

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, интрагастральная кислотность

В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) прочно вошли в практику гастроэнтерологов, терапевтов, семейных врачей, и вряд ли сегодня можно встретить врача, который не имеет собственного опыта применения разных представителей этого класса лекарственных средств.

Хотя в последние годы наши представления о пептических язвах кардинальным образом изменились, знаменитый постулат К. Шварца "без кислоты нет язвы", сформулированный еще в 1911 г., по-прежнему остается краеугольным камнем этиологии и патогенеза гастрита и пептической язвы[2,25].

Его значимость подтверждается тем, что ИПП обязательно включаются во все стандартные режимы антигеликобактерной терапии, оговоренные в Маастрихтских консенсусах(I, II,III)[3].

Однако при оценке эффективности этой терапии в литературе отмечается, что с рекомендованными режимами антигеликобактерной терапии, приблизительно у 20 % пациентов будет невозможно достигнуть эрадика-

ции *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). Среди причин обуславливающих неэффективность эрадикационной терапии наравне с бактериальной резистентностью, комплаинсом и особенностями пациентов, отмечается неравнозначное влияние на pH желудка кислотосупрессивных препаратов, за счет различия продолжительности времени, в течение которого разные ИПП поддерживают внутрижелудочную pH выше определенного порога[24, 32]. Например, поддержание внутрижелудочной pH выше 3 коррелирует с заживлением дуоденальной язвы, выше 4 с заживлением и эрозивного эзофагита и язвы желудка. В терапии пациентов с кровотечением из пептической язвы, для оптимального предотвращения разрушения тромба кислой средой, требуется поддержание внутрижелудочной pH по крайней мере на уровне 6. Однако эта цель не всегда достижима доступными в настоящее время ИПП.

Сейчас, наряду с омепразолом, синтезированным в 1979 г. и официально рекомендованным для клинического применения в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме, в клинической практике широко применяют лансопразол, пантопра-

зол, рабепразол и первый оптический левовращающий изомер омепразола - эзомепразол[10]. На X Европейской гастроэнтерологической неделе в Женеве в 2002 г. представляли результаты клинических испытаний еще одного ИПП – тенадопризола, по предварительным данным, более эффективного, чем уже широко применяющихся в клинике препараты.

Все ИПП являются производными бензимидазола(Рис. 1.), имеющими в основе единое молекулярное ядро, что обуславливает общность их свойств: быстрое всасывание в тонкой кишке, отсутствие кумуляции, короткий период полувыведения и незначительный почечный клиренс и собственная антигеликобактерная активность[2], влияние время дозирования и приема пищи на их эффективность, наличие истинной или относительной резистентности.

Считается, что по своему конечному клиническому эффекту в сопоставимых дозах все ИПП примерно одинаковы. Однако, невзирая на общий механизм действия препаратов, в нашей и зарубежной литературе накоплены многочисленные данные, говорящие о неравнозначном влиянии ИПП на уровень интрагастральной pH. Их различия касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоснижающего, антигеликобактерного эффекта, взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450[23].

Табл. 1

Ингибиторы протонной помпы представленные на фармацевтическом рынке Украины

ИПП	Оригинальные препараты	Генерики
Омепразол	—	Гасек, оmez, омеп
Лансопразол	—	ланзап, ланза
Пантопризол	Контролок	пантосан, пантокар
Эзомепразол	Нексиум	
Рабепразол	Париет	рабимак, рабизол

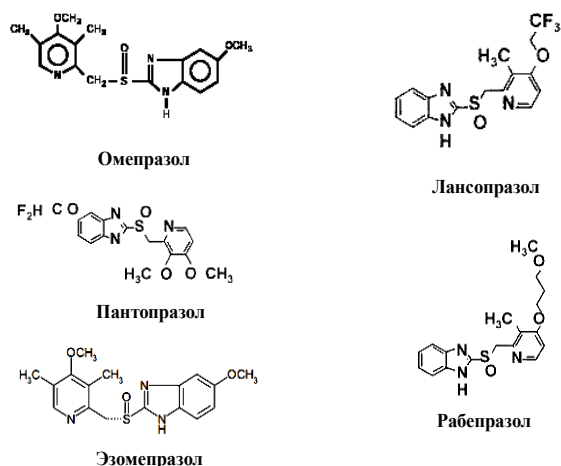


Рис. 1: Химическая структура используемых в настоящее время ИПП

Широкий спектр ИПП представленный на фармацевтическом рынке Украины как брендовыми, так и генерическими препаратами (Табл. 1) требует оценки и сравнения выраженности и длительности их антисекреторной активности.

Мишенью для ИПП является H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> +ATФ-аза (протонный насос, ПН) париетальных клеток, находящаяся на их апикальной мембране и состоящая из двух субъединиц, α- и β. α-субъединица представляет собой полипептидную цепь длиной около 1000 аминокислот, которая несколько раз пересекает мембрану клетки, формируя ионный канал и каталитический центр на цитоплазматической части полипептидной цепи. β-субъединица является гликопротеином, не участвующим непосредственно в процессе транспорта, играющим важную роль в доставке вновь синтезированной субъединицы к мембране [2,20].

Блокируя ПН, ИПП блокируют финальный процесс кислотной продукции независимо от вида стимулирующего рецепторного аппарата париетальной клетки, воздействуя исключительно на активные ПН.

Степень восстановления желудочной секреции после ингибирования ИПП зависит от синтеза белка, активации бездействующих насосов, и восстановления ингибированных молекул насоса эндогенными восстанавливающими агентами, которые нарушают ковалентную связь между ИПП и насосом.

Восстановление секреции после применения ИПП происходит двумя путями: только за счет синтеза нового

белка (при при- лом H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> +АТФ-зы может полностью менении панто- разрушаться восстанавливающими празола) или за агентами, нарушающими дисульфидные связи (глутатион, дитиотрей- нового белка и тол), тогда как ингибирующая актив- восстановления ность пантопразола устойчива в при- дисульфидных сутствии этих агентов, в следствии связей ИПП с того, что остаток цистеина 822, с кото- ПН (при при- рым он связывается, менее доступен ренении для восстанавливающих агентов. остальных ИПП). Это обу- Из-за возможной неустойчивости словлено тем, ковалентных связей с ПН, не достига- что все ИПП, ется теоретически предсказанный пе- риод активной Н при ингибирования желудочной се- +K +АТФазе, креции ИПП (приблизительно 54 реагируют с часа), который на практике различа- тиольным ется среди ИПП. Период необходи- остатком на ци- мый для синтеза новых ПН и восста- стеине 813, на- новления желудочной секреции у ходящемся, со- людей составляет от менее чем 15 ча- сов для лансопразола, до 28 часов для омепразола и приблизительно до 46 часов для пантопразола [2].

В случае с ИПП, связывающимися с цистеином 822, который является недоступным и резистентным к восстанавливающим агентам, восстановление секреции кислоты может зависеть только от синтеза новых ПН. Таким образом, медленно накапливающиеся и активизирующиеся ИПП, связывающиеся с цистеином 822, будут иметь более длительный период ингибирования кислотной продукции. Это может в принципе влиять на их клинический эффект, например на качество и длительность контроля кислотной секреции ночью.

Химические радикалы, "надстрой- ки ядра", индивидуализирующие свойства разных ИПП, обуславливают не только различие мест связывания с молекулой H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФ-азы, но и особенности трансформации молекулы в активную форму, различную стабильность в кислой среде и взаимодействие с системой цитохрома P450.

Имеются современные данные говорящие, что ингибирование омепразо-

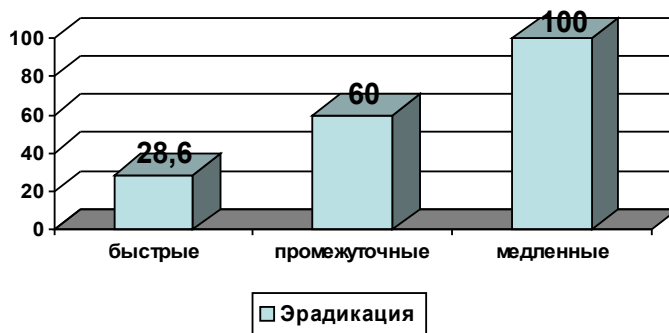


Рис. 2: Уровень эрадикации H.pylori в зависимости от полиморфизма гена кодирующего CYP2C19

Табл. 2

Уровни протонирования различных ИПП

ИПП	pKa1	pKa2
омепразол	4,0-4,13	0,79
лансопразол	3,83-4,01	0,62
пантопразол	3,0 - 3,96	0,11
рабепразол	4,53- 4,9	0,62
эзомерпразол	4,0-4,13	0,7
тенатопразол	4,04	-0,12

pK – величина pH, при которой протонируется 50% соединений

a1- протонирование пиридинового кольца

a2- протонирование бензимидазольного или имидазопиридинового кольца

Хотя все ИПП подвергаются накоплению, активации в кислой среде и ингибируют Н+К +-АТФазу через ковалентное связывание, они различаются между собой по протеканию этих процессов.

Все ИПП являются слабыми основаниями. Вследствие этого ИПП как достаточно гидрофобные молекулы легко проникают через клеточные мембраны.

В кислой среде секреторных канальцев, со значениями pH ниже значения pK ИПП протонируются, превращаясь из предшественников лекарства в циклический сульфенамид, немедленно реагирующий с SH группой ПП по типу ковалентной связи и блокирующий кислотную продукцию. Быстрая активация ИПП, то есть их превращение в циклический сульфенамид, происходит только в кислой среде при pH<3,0. При более высоких, то есть нейтральных значениях pH внутри клетки это превращение происходит медленно.

Сам процесс протонирования протекает в два этапа: вначале происходит протонирование пиридинового кольца (pKa1), а затем бензимидазольного или имидазопиридинового кольца (pKa2).

Значения pKa азота пиридинового кольца (pKa1), которые определяют влияния pKa2 на уровень активации, проницаемость клеточных мембран поскольку эти два ИПП имеют при первом протонировании, приводящем к селективному накоплению золь (0,62) выше, чем пантопразола (0,11) (Табл. 2), означая, что уровень активации лансопразола будет выше чем пантопразола [27].

Хотя pKa1 действительно влияет на активацию ИПП, максимальный уровень активации ИПП больше зависит от второго протонирования, pKa2, особенно в кислых условиях. Так же предполагается, что pKa2, как главный детерминант уровня активации, влияет на стабильность ингибирования желудочной секреции.

После всасывания в тонкой кишке любой ИПП попадает в печень, где происходит так называемый метаболизм «первого прохождения». Метаболизм любого ИПП осуществляется двумя изоферментами системы цитохрома P450 - CYP2C19 и CYP3A4. Образуемые метаболиты неактивны

Табл. 3

Пути метаболизма ИПП

Препарат	Ферментативные системы
Омепразол	CYP2C19, CYP3A4 +++
Лансопразол	CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 +++
Пантопразол	CYP2C19, CYP3A4 и сульфотрансферазой +
Рабепразол	CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 и неферментный путь +/-
Эзомерпразол	73% - CYP2C19, 27% - CYP3A4 +/-

и выводятся почками и с калом.

Метаболизм омепразола s-мезо-4-гидроксилазой фенилтионин (CYP2C19): влияние на эрадикацию Helicobacter pylori

Табл. 4

Фармакокинетические и фармакодинамические показатели ИПП

Препарат	Омепразол	Лансопразол	Пантопразол	Рабепразол	Эзомерпразол
Биодоступность	35%–40% первый прием 65% при повторных	81–91%	70-80 %	51,8-52 %	40мг - 64% первый прием 89% при повторных 20 мг 50% и 68%
Время достижения max. конц. в крови	1–3 ч.	1,5–2,2 ч.	2,7 ч.	3–4 ч.	1-2 ч.
Максимальная концентрация в крови, ммоль/л	0,7	2,25	5,73	в дозе 20 мг: 0,48	в дозе 40 мг: 2,4
Связывание с белками плазмы	95%	97%	98%	96,3-97%	95%
Период полувыведения	0,7 ч.	1 – 1,2ч.	0,9-1,9 ч	0,7-1,5 ч.	0,9 – 1,3 ч.
Собственная антигеликобактерная активность	50 мг/мл	6,25 мг/мл	128 мг/мл	1,56 мг/мл	35 мг/мл
Линейная фармакокинетика	Нет	есть (для оральной дозы 15-60 мг.)	есть	есть (для оральной дозы 10-40 мг)	нет
Факторы влияющие на абсорбцию	Пища	антациды, пища	нет	влияние пищи не исследовано	пища

Mentis A., Rokkas T. Gut.— 2000.— Vol. 47, suppl. 3.— P. 409

B.R. Yacyshyna, b A.B.R. Thomsona, Digestion 2002;66:67-78

Табл. 5

## Метаболизм ИПП при печеночной недостаточности

Препарат	Период полувыведения	AUC	Максимальная концентрация
Омепразол 20 мг	↑ в 4-4,5 раза	↑ в 8 раз	↑ в 3 раза
Лансопразол 30 мг	↑ в 5-7 раз	↑ в 6 раз	↑ в 3-4 раза
Пантопразол 40 мг	↑ в 4 раза	↑ в 3 раз	↑ в 2 раза
Рабепразол 20 мг	↑ в 2-3 раза, (3,7 ч.)	↑ на 100%	↑ на 50 %
Эзомепразол 40 мг.	↑ на 29%	↑ на 76 %	Не меняется

Furuta. T. et al. Ann. Intem. Med. 1998; 129:1027-1030

Из-за возможности мутации гена, кодирующего CYP2C19, в человеческой популяции существуют три группы людей с разным метаболизмом ингибиторов протонной помпы:

1) гомозиготы с интенсивным метаболизмом, 2) гетерозиготы (одна мутантная аллель) с промежуточным вариантом метаболизма и 3) гомозиготы (две мутантные аллели) с низкой скоростью метаболизма [33]. Период полувыведения, клиренс, AUC ингибиторов протонной помпы зависят от полиморфизма гена, кодирующего CYP2C19 (Рисунок 2).

Например, период полувыведения в группе людей с интенсивным метаболизмом составляет около 1 часа, у людей с низкой скоростью метаболизма - от 2 до 10 часов. Имеются исследования, свидетельствующие, что рабепразол менее других ингибиторов протонной помпы зависит от метаболизма, обусловленного CYP2C19, так как основной путь его превращения в организме - неферментный, с образованием тиоэфира рабепразола [14].

Активность CYP2C19 в значительной степени определяется этнической принадлежностью. У гена CYP2C19 имеется 8 аллелей, большинство из которых (CYP2C19\*3, \*4, \*5, \*6, \*7 и \*8) редко определяются у лиц европейской и негроидной рас [22]. Напротив, в Азии, прежде всего среди японцев и китайцев, распространены аллели CYP2C19\*2 (m1 мутация) и CYP2C19 \*3 (m2 мутация). Аллель CYP2C19\*3 обуславливает большую распространенность медленных ингибиторов в данной этнической подгруппе по сравнению с другими [22]. Среди азиатского населения медленными ингибиторами являются примерно 13-23%, в то время как среди белого населения и афроамериканцев - около 1-6% [15]. Метаболизм пантопразола, эзоме-

празола, рабепразола менее всего зависит от CYP2C19 (Табл. 3)

), что также благоприятно отличается на профиле взаимодействий этих препаратов с другими лекарственными средствами.

В тоже время, при анализе взаимодействия ИПП с другими лекарственными препаратами, отмечается наличие взаимодействия омепразола и эзомепразола с кларитромицином, приводящее к повышению концентрации последнего, что может иметь клиническое значение в антигеликобактерной терапии.

Все используемые ИПП имеют хороший профиль безопасности, с возмездием небольшого процента нежелательных побочных эффектов, главным образом диареи, метеоризма, головной, абдоминальной боли, тошноты, рвоты и отсутствием необходимости коррекции ИПП при печеночной недостаточности (Табл. 5), при этом максимальная концентрация и AUC рабепразола и эзомепразола практически не изменяются.

В литературе имеются данные о несколько большем уровне побочных

эффектов рабепразола, обусловленным, как считают авторы, его способностью активироваться при низких значениях pH, угнетая активность ПН в других клетках организма.

В мировой литературе имеется также информация о резистентности к ИПП [6,7, 12,28], которая, хотя и редко встречается в 5-10 % при ГЭРБ и в 2-8 % при пептической язве [12,81]. Увеличение дозы ИПП будет часто купировать эту 'относительную' резистентность. Однако, у небольшой группы пациентов, будет наблюдаться 'истинная' резистентность к омепразолу (pH в теле желудка ниже 4 на протяжении более 12 ч при суточном pH-мониторировании на фоне двукратного приема стандартной

дозы препарата), вследствие аномалий строения ПН, из-за мутаций цистеинов 813 и 822, [18]. Существует ли резистентность другим ИПП, в настоящее время изучается.

Важное влияние на эффективность ИПП оказывает комплаинс пациентов. Как показывают литературные данные ИПП часто принимается неправильно.

В американском обзоре только 27 % пациентов с ГЭРБ принимали ИПП правильно (за 60 минут перед любым приемом пищи), а 9,7 % дозировали его оптимально (за 15-60 минут перед первым приемом пищи в сутки), из 1046 врачей общей практики США, 36 % давали рекомендации пациентам относительно того, когда и как принимать препарат.

Хотя в настоящее время доступные ИПП эффективны и безопасны, они все еще далеки от идеального антисекреторного соединения, дозозависимого, способного достигать полного круглосуточного кислотного контроля, с предсказуемыми фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. [13], имеющего высокое оральное бионакопление, быстрое начало действия и незначительное, клинически уместное взаимодействие с пищей или другими препаратами [30].

Для получения идеального ИПП, способного к достижению полного кислотного контроля с первой дозой, исследуются разные направления. Разрабатываются соединения, метаболизм которых позволил бы удлинить период высвобождения препарата из лекарственной формы.

Исследуется возможность удлинения плазменной полужизни ИПП, повышения эффекта первой дозы. Таким соединением является тенатопразол, состоящий из имидазопиридинового кольца, связанного с кольцом пиридина сульфенилметилового цепью [26, 91] с удлиненным периодом полужизни (приблизительно 8 часов).

Разрабатываются конкурирующие с калием имидазопиридиноподобные блокаторы (предварительно названные антагонистами кислоты помпы, связывающие экстрацитоплазматическую поверхность ПН, действующие как обратимые K<sup>+</sup>- конкурирующие антагонисты) к настоящему времени показавшие быстрое, с первого дня, начало действия, а так же улучшен-

Табл. 6  
ском потенциале стереоселективных препаратов, как эзомепразол.

Оценка эффективности Гасека

		Гасек 20 мг. 2 раза в день
Купирование болевого синдрома		3-4 сутки
Рубцевание язвы	Желудка	16 (94,1%)
	двенадцатиперстной кишки	19(100 %)
Уменьшение выраженности воспаления при атрофическом гастрите		20(95,2%)
Латентный период, мин		135±14,1
Резистентность к впервые принятой дозе		4(7,01%)
Побочные эффекты		3(5,3%)

ный контроль дневной и ночной внутрижелудочной рН при назначении два раза в день в сравнении с ежедневным приемом ИПП [29, 4, 11].

Перспективным направлением в повышении эффективности ИПП является изучение стереоспецифического катаболизма и разработка энантиомеров.

Только 2% R-изомера метаболизируется с помощью CYP3A4. Являющийся S-изомером эзомепразол метаболизируется CYP2C19 в значительно меньшей степени (73%). Остальные 27% метаболизируются через CYP3A4 до сульфона. Следствием этого является более низкий клиренс эзомепразола по сравнению с омепразолом и R-изомером (в 3 раза против R-изомера), что определяет его более высо-

В тоже время имеется потребность в относительно недорогих препаратах, эффективно угнетающих кислотную секрецию.

Нами было проведена оценка влияния на рН желудка омепразола(Гасек).

## Материал и методы

Обследовано 57 больных (36 мужчины и 21 женщины) с язвенной болезнью с локализацией язвенного дефекта в желудке(17 пациентов), двенадцатиперстной кишке(19 пациентов), хроническим неатрофическим гастритом (21 пациентов). Возраст больных составил от 19 до 48 лет.

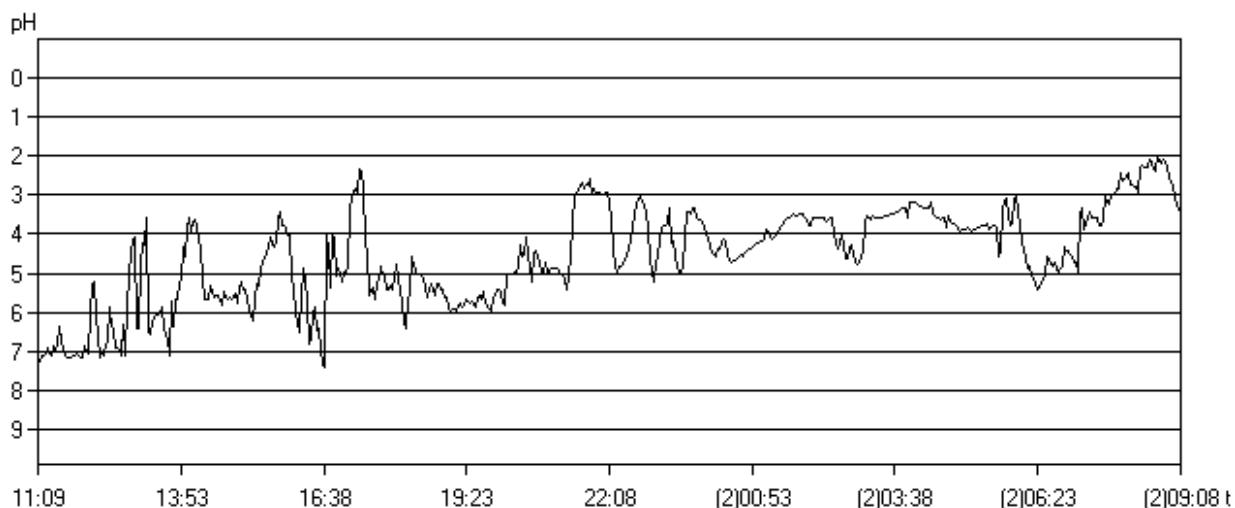


Рис. 3: Многочасовой мониторинг пациента на фоне приема Гасека 20 мг. 2 раза в день

Эзомепразол является первым и единственным из имеющихся в настоящее время изомером ИПП (S-изомер омепразола), существенно отличающимся по метаболизму от других препаратов этого класса.

Все другие представители этого класса являются смесью R- и S-изомеров в равной пропорции (рацемат). Важно отметить, что взаимодействие фермента и субстрата стереоселективно и метаболизм ингибиторов протонной помпы также стереоселективен. Эзомепразол полностью метаболизируется цитохромом P450, но соотношение метаболизируемых разными его изоферментами R- и S-изомеров различно. R-изомер почти полностью метаболизируется CYP2C19 (98%; 5-гидрокси-метаболит - 94%, 5-О-десметил- метаболит - 4%).

Вероятно, такой метаболизм эзомепразола может снизить зависимость его эффективности от полиморфизма CYP2C19[5].

У больных ГЭРБ AUC на 5 день приема эзомепразола по 20 мг в сутки была на 80% больше, чем при приеме омепразола в той же дозе. При приеме эзомепразола по 40 мг 1 раз в день (доза, признанная стандартной) его AUC на 5 день лечения составили 500% по отношению к таковой при приеме стандартной дозы омепразола (20 мг).

Так же изучается стереоселективный метаболизм лансопразола [16,17, 21], пантапразола [31, 9] и рабепразола [19]. Полученные результаты говорят о перспективности изучения этого направления и значимом клиниче-

Диагноз подтверждали клиническими и инструментальными (ФГС с биопсией) данными. Выраженность антисекреторного эффекта ИПП оценивалась с помощью многочасового pH-мониторинга при помощи компьютерной системы на аппарате "Оримэт" НАГ 1Д-02, в состав которой входили: одноканальный pH-микросонд с активным электродом, внешний хлористосеребряный электрод, мобильный накопитель данных и персональный компьютер с программой для обработки результатов. pH микросонд калибровался в стандартных буферных растворах. При проведении исследований зонд вводился трансназально таким образом, чтобы активный электрод располагался в теле желудка. Мобильный накопитель фиксировал изменения внутрижелудочного pH через каждые

8 секунд.

Скрининговая оценка показателя рН-метрии проводилась экспресс-методом определения интрагастральной рН.

Многочасовая рН-метрия проводилась пациентам, не получавшим до этого не менее 7 дней антисекреторных препаратов (полученные данные у пациентов всех групп соответствовали выраженной и умеренной гиперацидности 0.86 – 1.59), после приема первой дозы препаратов и спустя 5 суток после начала лечения. Препарат назначался в дозе 20 мг. 2 раза в день.

При оценке действия препарата учитывались: наличие резистентности к впервые принятой дозе АСП (отсутствие повышения рН до 4,0 при приеме препарата), скорость антисекреторного ответа, продолжительность латентного периода (отрезка времени от момента приема препарата до подъема интрагастрального

**Табл. 8**  
Процент времени с различными уровнями рН в течение периода наблюдения при многочасовой рН-метрии спустя 5 суток после начала лечения

ФИ рН	омепразол (Гасек)
5 (0,86-1,29)	0,00
4 (1,30-1,59)	4,55
3 (1,60-2,29)	9,50
2 (2,30-3,59)	25,66
1 (3,60-6,99)	52,29
0 (7,00-8,50)	7,00

Латентный период (135±14,1 мин) несколько продолжительнее, чем у других ИПП, тем не менее, достаточен для эффективного воздействия препарата после приема первой дозы.

При оценке эффективности действия препарата (процент времени с рН>4,0 в течение периода наблюдения), на пятый день приема, по данным рН, нарастал кислотоснижающий эффект Гасека, вызывая достаточное, хотя и менее выраженное, чем у ИПП последующих поколений, угнетение кислотной продукции, что создавало условия для заживления язвенного дефекта (Табл. 7,8).

**Табл. 7**

Процент времени с различными уровнями рН в течение периода наблюдения при многочасовой рН-метрии на фоне приема первой дозы Гасека

ФИ рН	омепразол (Гасек)
5 (0,86-1,29)	0,6
4 (1,30-1,59)	11,35
3 (1,60-2,29)	18,50
2 (2,30-3,59)	41,06
1 (3,60-6,99)	27,29
0 (7,00-8,50)	1,20

рН>4,0), эффективность действия препарата (процент времени с рН>4,0 в течение периода наблюдения).

Критериями эффективности проводимой терапии являлись: купирование клинических симптомов заболевания, подъем уровня внутрижелудочного рН до рекомендуемого уровня, рубцевание язвы.

## Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии у большинства больных на 2-4 сутки от начала лечения уменьшилась выраженность или полностью купировались болевой синдром (Табл. 6).

Рубцевание язвенного дефекта с локализацией в двенадцатиперстной кишке произошло у всех наблюдаемых, в желудке у 16 пациентов.

Резистентность к впервые принятой дозе 4(7,01%) и уровень побочных эффектов 3(5,3%) были минимальны.

## Выводы

Несмотря на преимущества последующих поколений ИПП, их более выраженную и длительную кислотную супрессию, Гасек показывает достаточную кислотосупрессивную активность (Рис. 4.), невысокий уровень побочных эффектов, хорошую переносимость, клиническую эффективность, что наряду с затратами на терапию с его включением, дает возможность рекомендовать Гасек в терапии кислотозависимых заболеваний.

## Литература

1. Лапина Т.А., Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике, Фарматека №9 (60)
2. Лопина О.А., Механизм действия ингибиторов протонного насоса. РЖТК, №2, 2002.
3. Логинев А.Ф., «МЛАСТРИХТ-3» - современная тактика диагностики и лечения инфекции *helicobacter pylori*, Фарматека №12 (127)
4. Andersson K, Carlsson E: Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2005; 108:294-307.
5. Andersson T. B., Enantiomer/Enantiomer Interactions between the S- and R- Isomers of Omeprazole in Human Cytochrome P450 Enzymes: Major Role of CYP2C19 and CYP3A4, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, November 1, 2005; 315(2): 777 - 787.
6. Amin MR, Postma GN, Johnson P, Digges N, Koufman JA: Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 125:374-378.
7. Bardhan KD: Is there any acid peptic disease that is refractory to proton pump inhibitors? *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7(suppl 1):13-31.
8. Bell NJV, Burget D, Howden CW, et al. *Appropriate*

- acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51 (suppl. 1):59-67.
9. Cao H, Wang MW, Sun LX, Ikejima T, Hu ZQ, Zhao WH: Pharmacodynamic comparison of pantoprazole enantiomers: inhibition of acid-related lesions and acid secretion in rats and guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:923-927.
10. Fellenius E., Berglindh T., Sachs G. et al. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H/K)ATPase. *Nature*, 1981, 290: 159—161.
11. Geibel JP: Role of potassium in acid secretion. *World J Gastroenterol* 2005; 11:5259-5265.
12. Galmiche JP, Sacher-Huvelin S: Reflux gastro-oesophagien resistant aux inhibiteurs de la pompe a protons. *Hepato-Gastro* 2002;9:159-163.
13. Huber R, Kohl B, Sachs G, Senn-Bilfinger J, Simon WA, Sturm E: Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:363-378.
14. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors - emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(suppl. 3):27-36.
15. Joseph F Solus et al., Genetic variation in eleven phase I drug metabolism genes in an ethnically diverse population *Pharmacogenomics*, Oct 2004, Vol. 5, No. 7, 895-931.
16. Kim KA, Shon JH, Park JY, Yoon YR, Kim MJ, Yun DH, Kim MK, Cha IJ, Hyun MH, Shin JG: Enantioselective disposition of lansoprazole in extensive and poor metabolizers of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:90-99.
17. Kim KA, Kim MJ, Park JY, Shon JH, Yoon YR, Lee SS, Liu KH, Chun JH, Hyun MH, Shin JG: Stereoselective metabolism of lansoprazole by human liver cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2003;31:1227-1234.
18. Leite L, Lambrecht N, Sachs G, Castell D, Lagerstrom P: Is omeprazole resistance due to mutations of cysteine 813 or 822 in the acid pump? *Gastroenterology* 1995;108:A147.
19. Mano N, Oda Y, Takakawa S, Chikū S, Nakata H, Asakawa N: Plasma direct injection high-performance liquid chromatographic method for simultaneously determining E3810 enantiomers and their metabolites by using flavoprotein-conjugated column. *J Pharm Sci* 1996;85:903-907.
20. Modlin L, Sachs G. *Acid related diseases // Biology and treatment.* — /shhnetzforVerlag GmbH D., Konstanz, 1999.
21. Miura M, Tada H, Yasui-Furukori N, Uno T, Sugawara K, Tateishi T, Suzuki T: Effect of claritromycin on the enantioselective disposition of lansoprazole in relation to CYP2C19 genotypes. *Chirality* 2005; 17:338-344.
22. Olbe L. *Proton pump inhibitors.* Basel, Birkhauser Verlag, 1999.
23. Salas M, Ward A, Caro J: Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterol* 2002;2:17-23.
24. Scarpignato C, Pelosini E: Antisecretory drugs for eradication of *Helicobacter pylori*: antibacterial activity and synergism with antimicrobial agents. *Progr Basic Clin Pharmacol* 1999; 11:136-180.
25. Schwarz K. 1910, *Beitr. Klin. Chir.* 67, 96
26. Sachs G: Improving on PPI-based therapy of GORD. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(suppl 1): S35-S41.
27. Stedman CAM, Barclay ML: Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:963-978.
28. Son tag SJ: Persistent gastroesophageal reflux disease symptoms on standard proton-pump inhibitor therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31(suppl 4):S77-S84.
29. Tonini M, De Giorgio R, De Ponti F: Novel therapeutic strategies in acid-related disorders. *Expert Opin Ther Patents* 2003; 13:639-649.
30. Tytgat GN: Shortcomings of the first-generation proton pump inhibitors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(suppl 1):S29-S33.
31. Tanaka M, Yamazaki H, Hakuusi H, Nakamichi N, Sekino H: Differential stereoselective pharmacokinetics

of pantoprazole, a proton pump inhibitor in extensive and poor metabolizers of pantoprazole - a preliminary study. *Chirality* 1997;9:17—21.  
Esomeprazole and Other Proton Pump Inhibitors in of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to *S-mephetoin-4'-hydroxylation status. Clin Pharmacol Ther* 2006;73:178-186 (DOI: 10.1159/000094526)  
32 . Xia Wang, A Meta-Analysis: Comparison of 33 . Yashida S, Horai Y, Tomono Y, et al. Comparison 1995;58:143-54.

### Кислотосупресивна терапія: досягнуті результати і подальші шляхи розвитку

*I.L. Кляритська, В.В. Кривий*

У статті розглянуті сучасні інгібітори протонної помпи, проведено порівняння їх властивостей. Оцінені притаманні їм недоліки та розглянуті подальші шляхи розвитку препаратів цієї групи.

### Acid Suppression therapy: attained results and further ways of development

*I.L. Klyaritska, V.V. Kryvyi*

There is considered modern proton pump inhibitors(PPI) in the article, comparison of their properties. Appraised failings of the PPI and the further ways of development the drugs of this group are considered.