



УДК 616.33/.34-008.8-085



ТКАЧ С.М.¹,

ДОРОФЕЕВ А.Э.²

¹Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ

Резюме. В статье рассмотрены основные этапы развития и совершенствования антисекреторной терапии, начиная от антацидов и заканчивая современными ингибиторами протонной помпы (ИПП). Сделан вывод, что в настоящее время основными препаратами для лечения кислотозависимой патологии являются ИПП, которые условно делятся на препараты I и II поколения. Препараты II поколения являются более эффективными и безопасными, поскольку меньше зависят от полиморфизма CYP2C19 и обладают наименьшим потенциалом побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий. Наиболее безопасным ИПП для длительного лечения кислотозависимой патологии, особенно при необходимости приема других препаратов, является пантопразол.

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) — сравнительно большая группа заболеваний пищеварительного тракта, при которых ключевым или дополнительным патогенетическим фактором является кислотная агрессия. К наиболее частым и значимым классическим КЗЗ относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. В последнее время в группу КЗЗ стали также относить гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатии), и функциональную диспепсию, в частности такой ее субтип, как эпигастральная болевая синдром. К редким причинам КЗЗ относятся состояния с патологической гиперсекрецией (синдром Золлингера — Эллисона, гиперкальциемия, системный мастоцитоз, идиопатическая гиперсекреция).

КЗЗ — это наиболее распространенная гастроэнтерологическая патология, затрагивающая в развитых странах до 40–50 % всей взрослой популяции и характеризующаяся высоким ростом в последние десятилетия. Так, распространенность ГЭРБ за последние 25 лет увеличилась не менее чем в 4–5 раз. К сожалению, КЗЗ не только существенно ухудшают качество жизни

современного человека, но и нередко инвалидизируют больных или приводят к их преждевременной смерти вследствие возникновения жизнеопасных осложнений, в первую очередь гастроинтестинальных кровотечений.

Безусловно, отправной точкой в изучении кислотозависимой патологии стало открытие в 20-х годах XIX века самого явления желудочной секреции (У. Бьюмонт, У. Праут). В конце XIX — начале XX века было установлено, что источником секреции хлористоводородной кислоты в желудке является париетальная клетка (К. Гольджи), а одну из главных ролей в секреции кислоты играет блуждающий нерв (Д. Броуди, И.П. Павлов). Последующие исследования в этой области позволили открыть три основных стимулятора секреции кислоты — ацетилхолин, гистамин и гастрин, хотя их роль в стимуляции париетальной клетки была установлена только спустя 50 лет, после открытия H_2 -рецепторов гистамина и механизма протонной помпы. Идентификация в 70-х годах XX века основных кле-

© Ткач С.М., Дорофеев А.Э., 2015

© «Гастроэнтерология», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

точных регуляторов секреции кислоты привела к научному прорыву в понимании патогенетической основы КЗЗ и последующей разработке принципиально новых фармакотерапевтических препаратов — H_2 -гистаминоблокаторов (H_2 -ГБ) и ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые позволили проводить эффективное и безопасное терапевтическое лечение КЗЗ [21].

Тем не менее антисекреторная терапия КЗЗ эмпирическим путем проводилась еще много столетий назад, задолго до упомянутых выше знаменательных открытий. Основные этапы развития и совершенствования кислотоснижающей терапии представлены в табл. 1.

Антациды и альгинаты. Исторической основой лечения кислотозависимой патологии были антациды. На протяжении многих столетий, начиная еще с античных времен, люди эмпирически принимали антациды по поводу изжоги или диспептических симптомов, точно не зная механизм их действия, который был установлен только в прошлом столетии. Эффективность антацидов при КЗЗ объясняется особенностями их действия, такими как нейтрализация и связывание хлористоводородной кислоты, инактивирование пепсина, торможение обратной диффузии водородных ионов, адсорбция желчных кислот, нормализация моторно-эвакуаторных расстройств, гастроцитопротективное действие за счет стимуляции продукции простагландинов и слизиобразования, вяжущий и обволакивающий эффект. Хотя антациды прошли ис-

пытание временем и до сегодняшнего дня достаточно широко применяются в лечении легких и средней тяжести кислотозависимых расстройств, им свойственны определенные недостатки, основными из которых являются необходимость частого приема, побочные эффекты (чаще всего расстройства стула), а также нежелательные лекарственные взаимодействия с другими препаратами. При наличии современных мощных антисекреторных средств антациды в настоящее время рассматриваются только лишь как средства вспомогательной терапии КЗЗ. Основными показаниями к их применению являются ГЭРБ и функциональная диспепсия, а также лечение КЗЗ у беременных [21].

В конце 50-х годов прошлого века в Швейцарии началось изучение лечебных свойств альгинатов, созданных на основе альгиновой кислоты, получаемой из бурых морских водорослей, которые до этого уже широко использовались в косметологии и пищевой промышленности. С 1960 года и по сегодняшний день они также широко используются как средство для купирования изжоги и лечения легких случаев ГЭРБ. Механизм действия альгинатов отличается от механизма действия антацидов тем, что при попадании в желудок они под воздействием соляной кислоты формируют нерастворимый гель, так называемый плот, который выполняет роль барьера между гастроэзофагеальным соединением и желудочным содержимым. Благодаря этому свойству альгинаты успешно купируют изжогу за счет следующих механизмов: 1) попадания при рефлюксе в дистальный отдел пищевода прежде альгинатного геля, а затем уже желудочного содержимого; 2) покрытия слизистой дистального отдела пищевода слоем альгинатного геля, а также действия при этом как мукопротектора и цитопротектора; 3) формирования физического барьера, благодаря которому подавляется рефлюкс. Альгинаты также связывают пепсин и желчь в проксимальных отделах желудка, уменьшая их воздействие на слизистую дистального отдела пищевода [21].

Холинолитики. Экстракт беладонны, содержащий такие холинолитики, как атропин и гиосцин, начали применять для лечения болей в животе еще в XVI веке. Долгое время экстракт беладонны и атропин были единственными препаратами, снижающими секрецию хлористоводородной кислоты и широко применяющимися в лечении пептических язв и изжоги. Лечебное действие холинолитиков в первую очередь связано с торможением повышенной деятельности секреторного аппарата желудка, а также с устранением сопутствующих двигательных расстройств гастродуоденальной зоны, в особенности усиленных сокращений и спазмов ее мускулатуры (так называемая фармакологическая ваготомия). К сожалению, терапевтическое применение препаратов этой группы ограничивали их многочисленные клинически значимые побочные эффекты, такие как сухость во рту, жажда, нарушение аккомодации, тахикардия, затруднение мочеиспускания, атония кишок, головокружение, головная боль, светобоязнь, острая задержка мочи у больных с сопутствующей аде-

Таблица 1 — Этапы эволюции кислотоснижающей терапии

Вид лечения	Первое применение
Антациды	Античная эпоха
Экстракт беладонны	XVI в.
Альгинаты	1960 г.
H_2 -гистаминоблокаторы: циметидин ранитидин и др.	1976 г. (Нобелевская премия) 1981–1986 гг.
Классические ИПП отсроченного высвобождения: омепразол лансопразол пантопразол рабепразол	1988 г. 1992 г. 1994 г. 1996 г.
Стереоизомеры ИПП: эзомерепразол	2000 г. (Нобелевская премия)
ИПП немедленного высвобождения: омепразол + гидрокарбонат натрия	2005 г.
Модифицированные изомеры ИПП: декслансопразол	2008 г.
K^+ -конкурентные блокаторы HCL: вонопрозан	2014 г.

номой простаты. К тому же для препаратов этой группы характерно широкое нежелательное лекарственное взаимодействие с другими медикаментами [21].

H₂-гистаминоблокаторы. В середине 70-х годов прошлого века в лечении КЗЗ произошел первый революционный переворот, связанный с синтезом и выходом на фармацевтический рынок первого H₂-гистаминоблокатора циметидина, который в последующие 15 лет стал основным терапевтическим средством лечения пептических язв и других кислотозависимых состояний, а также позволил практически полностью отказаться от планового хирургического лечения несложных пептических язв. Это открытие считается одним из крупнейших достижений медицины XX века, за которое в 1988 году первооткрывателю циметидина Д. Блэку была присуждена Нобелевская премия. Впоследствии были синтезированы несколько поколений H₂-гистаминоблокаторов, каждый из которых в чем-то превосходил предыдущие. Достаточно долгое время, вплоть до появления омепразола, H₂-гистаминоблокаторы были золотым стандартом в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний. Тем не менее они не были лишены существенных недостатков. В частности, H₂-гистаминоблокаторы ингибировали в основном базальную и ночную секрецию (прием 2 раза в день снижал секрецию НСЛ только на 50–60 %), около 15–20 % больных были резистентны к лечению, для них было характерно быстрое развитие толерантности и потеря антисекреторного эффекта, а также синдром отмены и частые рецидивы даже на фоне поддерживающей терапии. Кроме того, им была свойственна достаточно высокая частота побочных эффектов, существенно снижающих качество жизни больных (напр., снижение либидо), ограничивающих возможность длительного приема и в редких случаях угрожающих жизни и здоровью больного (приступы брадикардии, острой порфирии, гепатотоксичность, печеночная недостаточность, пневмония, смерть) [9, 12, 23].

Ингибиторы протонной помпы. Параллельно с синтезом и изучением действия H₂-гистаминоблокаторов на протяжении 1973–1986 гг. интенсивно изучались пути регуляции работы так называемой протонной помпы — фермента H⁺/K⁺-АТФазы, ответственного за конечный этап кислотообразования (А. Ганзер, Д. Закс, Е. Феллениус). Эта работа успешно завершилась синтезом принципиально нового класса лекарственных препаратов, способных блокировать H⁺/K⁺-АТФазу париетальных клеток — ингибиторов протонной помпы. Первыми ИПП стали синтезированные соответственно в 1976 и 1979 гг. тимопразол и омепразол. Однако должно было пройти почти 10 лет многочисленных контролируемых многоцентровых исследований, чтобы омепразол — первый ИПП, получивший широчайшее применение в клинике, вытеснивший H₂-гистаминоблокаторы и ставший золотым стандартом лечения КЗЗ, был официально представлен и рекомендован для широкого применения в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в г. Риме. После этого H₂-гиста-

миноблокаторы стали постепенно отходить на второй план, ведущие позиции в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний заняли ИПП — омепразол. Начало и середину 1990-х годов можно смело считать эпохой расцвета антисекреторной монотерапии КЗЗ, которая вплоть до настоящего времени является основной стратегией их лечения. Результаты, полученные при лечении ингибиторами протонной помпы, дали все основания всемирно известному гастроэнтерологу I. Modlin уже в 1995 году заявить о том, что «гистамин — это уже воспоминание о прошлом, а протонная помпа — это понимание настоящего» [21].

Эффективность омепразола и других ИПП была доказана в многочисленных строго контролируемых мультицентровых исследованиях на десятках и сотнях тысяч больных. Это очень эффективные, хорошо переносимые антисекреторные препараты, блокирующие финальную фазу секреции водородных ионов независимо от вида стимуляции рецепторного аппарата париетальной клетки. ИПП, являющиеся наиболее сильными кислотоснижающими агентами, вошли в клиническую практику более 25 лет назад и на сегодняшний день являются одними из наиболее применяемых медикаментов в клинике внутренней медицины. В настоящее время ИПП стоят на одном из первых мест среди 5 наиболее распространенных препаратов как по количеству потребителей, так и по общей стоимости потребления. В настоящее время их применяет приблизительно 5 % населения развитых стран, а годовой объем их продаж превышает 10 миллиардов долларов США [16, 24, 25].

Классические ИПП отсроченного высвобождения (омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол) используют в лечении нарушений, обусловленных действием хлористоводородной кислоты: ГЭРБ, пищевода Барретта, пептической язвенной болезни, функциональной и неинследованной диспепсии, синдрома Золлингера — Эллисона и других, более редких кислотозависимых заболеваний. Кроме того, ИПП являются обязательным компонентом эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* и применяются для профилактики и лечения НПВП-гастропатий, а также для снижения всасывания железа при гемохроматозе [1–5, 16, 24, 25]. Ввиду доказанной высокой эффективности и безопасности некоторые ИПП уже перешли в разряд безрецептурных препаратов.

До настоящего времени золотым стандартом лечения любой кислотозависимой патологии считается омепразол. По своему конечному клиническому эффекту при кислотозависимой патологии каких-либо различий между омепразолом и другими ИПП нет, поскольку механизм действия всех этих препаратов одинаков — блокада протонной помпы париетальных клеток и глубокое угнетение желудочной секреции. Блокируя протонную помпу, омепразол и другие ИПП блокируют финальный процесс кислотной продукции независимо от вида стимуляции рецепторного аппарата париетальной клетки и являются наиболее эффек-

тивными и употребляемыми антисекреторными средствами. Эффективно снижая кислотную продукцию, стандартные дозы омепразола в течение 4 недель приводят к заживлению более 95 % всех дуоденальных язв, 80–85 % всех язв желудка и большинства рефлюкс-эзофагитов [16, 21].

Кроме того, омепразол (Омез®20, Омез®40 и др.) и другие ИПП обладают самостоятельной антихеликобактерной активностью и всегда входят во все схемы эрадикационного лечения инфекции *Helicobacter pylori*. Совместное применение омепразола (Омеза®) и основного антихеликобактерного антибиотика кларитромицина повышает концентрацию омепразола в плазме крови и удлиняет его действие, что в конечном итоге приводит к усилению кислотоснижающего эффекта омепразола, более выраженному и продолжительному подъему интрагастрального рН, что, в свою очередь, усиливает антихеликобактерную эффективность кларитромицина. Следует подчеркнуть, что такой эффект не отмечается при применении других ИПП [16, 19].

Украинский опыт применения омепразола связан в первую очередь с препаратом Омез производства компании «Dr. Reddy's Laboratories Ltd.». Омез был первым ИПП, зарегистрированным в Украине, и спустя 20 лет после начала клинического применения в нашей стране продолжает лидировать среди представленных на рынке омепразолов.

Условно классические ИПП делятся на препараты I и II поколения. К ИПП I поколения относят омепразол и лансопразол, к препаратам II поколения — пантопразол и рабепразол. Хотя по конечному кислотоснижающему эффекту при КЗЗ все ИПП примерно одинаковы, недостатком препаратов I поколения является зависимость их эффективности от генетического полиморфизма печеночного изофермента *CYP2C19*, ответственного за их метаболизм, а также определенный риск нежелательных межлекарственных взаимодействий при одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами, также метаболизирующимися изоферментами печеночной системы цитохрома P450 [30]. Помимо ИПП I поколения, клинически значимыми субстратами *CYP2C19* считаются следующие группы препаратов: антиконвульсанты, седативные препараты и миорелаксанты (например, фенитоин, мефенитоин, диазепам, флуниразепам, фенобарбитал, гексобарбитал, мефобарбитал и кариспродол). К еще более важным субстратам *CYP2C19* относятся определенные антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин и моклобемид), а также некоторые другие лекарства, например пропранолол, варфарин и клопидогрель.

Современная классификация ИПП

1. Традиционные ИПП 1-го поколения:
— омепразол, лансопразол.
2. Традиционные ИПП 2-го поколения:
— пантопразол, рабепразол.
3. ИПП немедленного высвобождения (омепразол + гидрокарбонат натрия).

4. Комбинированные препараты: ИПП + H₂-ГБ.
5. Новые бензимидазольные и небензимидазольные ИПП (илапразол, тенатопразол).

6. Изомерные формы ИПП:

— эзомепразол.

Изомерные формы ИПП с модифицированным двухфазным пролонгированным высвобождением:

— декслансопразол.

7. К⁺-конкурентные блокаторы кислоты (вонопразан).

С учетом перечисленных выше недостатков ИПП I поколения в середине 1990-х годов в Германии и Бельгии были синтезированы ИПП II поколения (соответственно пантопразол и рабепразол), которые в меньшей степени зависели от генетического полиморфизма *CYP2C19*, обладали более выраженным и быстрым антисекреторным эффектом, вступали в меньшее число межлекарственных взаимодействий и были более безопасными [1, 3–5, 19]. Наиболее изученным в этом отношении ИПП является пантопразол (в Украине недавно зарегистрирован новый пантопразол под торговой маркой Зованта®).

В отличие от омепразола пантопразол (Зованта®) не вступает во взаимодействие при одновременном введении с фенитоином, варфарином, диазепамом, R-варфарином, бета-блокаторами, теофиллином, диклофенаком, фенацетином, ацетаминофеном, кларитромицином и другими препаратами, метаболизирующимися с участием *CYP2C19* и *CYP3A4* [6, 10]. Поэтому при необходимости длительного сочетанного применения ИПП и этих медикаментов он рассматривается как препарат выбора. Пантопразол также не вызывает клинически значимых перекрестных реакций с НПВП, в первую очередь с диклофенаком, который является одним из наиболее часто применяющихся препаратов этой группы [24, 26]. Поэтому при высоком риске возникновения НПВП-гастропатий, когда требуется дополнительное превентивное назначение ИПП или при необходимости продолжение приема диклофенака даже в случае развития НПВП-гастропатии, дополнительным лечебным препаратом выбора также является пантопразол (Зованта®).

Кроме того, пантопразол (Зованта®) также является наиболее безопасным и наилучшим по переносимости ИПП. При его приеме незначительные побочные эффекты фиксируются только у 1,1 % больных [4]. Программы контроля за результатами клинического применения показали, что среди 100 000 пациентов с кислотозависимыми расстройствами, получающих пантопразол, какие-либо неблагоприятные эффекты наблюдались только у 0,77 % [1, 3, 19]. Очень важно и то, что фармакокинетика пантопразола существенно не отличается у молодых и пожилых людей, которым в основном и назначаются многочисленные препараты по поводу сопутствующей патологии. Кроме того, даже легкая и среднетяжелая дисфункция печени не влияет на фармакокинетику пантопразола, что обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта [21, 22].

Стереоизомеры ИПП. Еще одним принципиально новым этапом в лечении кислотозависимой патологии стал синтез, изучение особенностей метаболизма, клинической эффективности и безопасности эзомепразола, ставшего первым оптическим стереоизомером среди ИПП [11, 18–20, 24]. Являясь левовращающим стереоизомером омепразола, эзомепразол продемонстрировал более высокую метаболическую устойчивость с более высокой биодоступностью по причине самостоятельного ингибирующего действия на *CYP2C19*. Поскольку меньшее количество S-изомера подвергается клиренсу после воздействия изофермента *CYP2C19*, возникающий в результате этого рост показателя плазменной концентрации для эзомепразола обеспечивает более эффективный контроль секреции желудочного сока, чем при приеме всех прочих ИПП в стандартных дозах, независимо от генотипа *CYP2C19* [8, 15, 19, 20]. Предполагается, что эзомепразол преобразует фенотип быстрого метаболизатора в фенотип медленного метаболизатора. Поэтому считается, что контроль кислотности желудка при приеме эзомепразола более предсказуемый, выраженный и стабильный. Таким образом, по сравнению со своими предшественниками эзомепразол имеет улучшенные свойства: после приема внутрь он быстрее и лучше усваивается, выделяет большее количество активного вещества, блокирующего выработку кислоты, действует более длительно, при краткосрочном применении практически не вызывает каких-либо существенных побочных эффектов.

Изомерные формы ИПП с модифицированным пролонгированным высвобождением. Хотя ИПП являются высокоэффективными агентами для лечения кислотозависимой патологии, некоторые пациенты не дают адекватного терапевтического ответа на применение их стандартных доз. Несмотря на то, что антисекреторная терапия за последние 30 лет значительно усовершенствовалась, все же до настоящего времени она не полностью удовлетворяет клиницистов, особенно в лечении и ведении больных с изжогой и ГЭРБ, когда желательным является использование антисекреторных средств с быстрым началом действия и устойчивым антисекреторным эффектом. Так, приблизительно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после первой дозы ИПП адекватный контроль симптоматики не достигается, а приблизительно половину пациентов симптомы продолжают беспокоить после трех дней терапии стандартными дозами ИПП. Подсчитано, что в среднем один из 4 пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ при помощи ИПП. Несмотря на то, что большинство ИПП назначается 1 раз в сутки, значительная часть пациентов употребляет эти препараты два раза в день. Многие пациенты, получающие терапию ИПП, часто продолжают испытывать изжогу и дополняют прописанные им ИПП другими препаратами, чаще всего — антацидами.

Во многом недостаточный эффект классических ИПП связан с особенностями их действия и особенностями физиологии протонных помп (ПП) париеталь-

ной клетки. Как известно, ИПП ингибируют секрецию соляной кислоты путем ковалентного связывания только с активными ПП. Для их активации необходим прием пищи, поэтому оптимальное ингибирование кислотной продукции требует приема ИПП натощак, примерно за 30 минут до еды [18]. Однако при этом после приема 1 дозы традиционных ИПП могут быть заблокированы только 70–80 % ПП, в то время как около 25 % от их общего количества остаются неактивными [13, 16, 17]. Поэтому около 20–30 % ПП после приема стандартных доз традиционных ИПП не блокируются, к тому же около 25 % ПП ежедневно регенерируют, обеспечивая новую кислотную продукцию. Это может приводить к возобновлению секреции соляной кислоты в желудке неингибированными, восстановленными или новыми ПП, что, в свою очередь, является одной из основных причин отсутствия 24-часового контроля кислотности при приеме стандартных доз традиционных ИПП 1 раз в сутки [13–15, 22].

В связи с этим в последние годы для повышения эффективности ИПП стали разрабатываться новые формы существующих препаратов и новые соединения. В частности, важной стратегией повышения эффективности ИПП стало создание новых форм с пролонгированным высвобождением, которые полезны для потенциального подавления секреции кислоты в ночное время ввиду их контролируемого и длительного высвобождения. Эта стратегия в настоящее время принята многими гастроэнтерологическими ассоциациями, которые при сотрудничестве с фармацевтическими компаниями разрабатывают новые формы ИПП с замедленным и контролируемым высвобождением.

Данная стратегия впервые была успешно реализована при разработке правовращающего изомера лансопразола с модифицированным высвобождением — декслансопразола, который был одобрен FDA в США еще в 2008 году и в настоящее время зарегистрирован во многих странах мира (в том числе и в Украине). На сегодняшний день декслансопразол является первым и единственным ИПП с механизмом двухфазного высвобождения, особенностью которого является то, что каждая капсула содержит 2 типа гранул в кишечнорастворимых оболочках, растворяющихся при разном уровне pH. Гранулы 1-го типа содержат 25 % дозы и растворяются в проксимальных отделах тонкой кишки при pH 5,5 в течение 1–2 часов после приема препарата, в то время как гранулы 2-го типа содержат 75 % дозы, растворяются в более дистальных отделах кишки при pH 6,75 и обеспечивают второе высвобождение через 4–5 часов после приема препарата [17, 24–27]. Таким образом, декслансопразол является модифицированным изомером ИПП с двухфазным высвобождением, предназначенным для длительного подавления выработки соляной кислоты в желудке. Эта система двухфазного высвобождения обеспечивает более длительное подавление секреции кислоты, чем лансопразол и эзомепразол.

Новые бензимидазольные и небензимидазольные ИПП. С момента открытия омепразола и других традиционных ИПП было синтезировано несколько новых ИПП, боль-

шинство из которых еще проходят доклинические или клинические испытания. Так, тенатопразол (ТУ-199) был разработан компанией Mitsubishi Pharma в Японии и в данный момент находится в процессе активной разработки компанией SIDEM (Франция) [15, 28]. 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 других странах продолжаются его клинические испытания.

К⁺-конкурентные блокаторы кислоты (ККБК). Принципиально новым поколением препаратов, угнетающих желудочную кислотность, стали ИПП, которые являются К⁺-конкурентными ингибиторами АТФазы. Если ИПП имеют уникальный механизм действия, основанный на их химических свойствах, антагонисты кислотной помпы имеют структурное сходство с их целью — К⁺-связывающей областью Н⁺/К⁺-АТФазы. ККБК являются липофильными слабыми основаниями с высокими значениями рK_a и остаются стабильными при низком значении pH. Это сочетание свойств позволяет им концентрироваться в кислотном окружении. Например, концентрация ККБК с рK_a = 6 теоретически будет в 100 000 раз выше в канальцах париетальных клеток (при pH 1), чем в плазме (при pH 7,4). При попадании в кислую среду ККБК немедленно протонируются, в такой форме связываются и ингибируют фермент. Это означает, что данные агенты приводят к более быстрому и выраженному подавлению кислотности и могут поднять уровень желудочного pH до более высоких значений, чем ИПП [2, 7, 29]. В Японии уже зарегистрирован и с 2014 года начал применяться в клинике новый К-замещенный блокатор кислоты вонопрозан, антисекреторная активность которого значительно выше, чем у классических ИПП. Эффект вонопрозана не зависит от полиморфизма CYP2C19, он также имеет хороший профиль безопасности.

Заключая обзор основных терапевтических методов лечения КЗЗ, еще раз подчеркнем, что при кислотозависимых расстройствах эффективность препаратов напрямую зависит от степени и продолжительности кислотосупрессии и длительности лечения. На сегодняшний день основными препаратами для лечения КЗЗ являются ИПП, а омепразол по-прежнему рассматривается как общепризнанный золотой стандарт кислотоснижающей терапии. Тем не менее трудности в достижении эффективного контроля симптоматики, особенно в ночное время, даже при использовании двукратных режимов дозирования доступных на сегодня ИПП, диктуют необходимость синтеза и внедрения в клиническую практику новых препаратов, способных вызывать быстрое и длительное угнетение кислотопродукции. В настоящее время продолжаются исследования большого количества препаратов, обеспечивающих значительные преимущества по сравнению с применяемыми сегодня антисекреторными препаратами. Новые ИПП и ККБК уже достигли стадии

клинических испытаний или вышли на фармацевтический рынок, тогда как другие препараты находятся на стадии доклинических испытаний.

Если Н₂-ГБ, в особенности растворимые или безрецептурные формы, постепенно становятся «антацидами третьего тысячелетия» и будут в основном использоваться 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 новые формы, новые вещества и более эффективные в отношении подавления кислотности режимы. Несмотря на то, что кислотосупрессивная терапия прошла испытание временем, финальная глава фармакологического лечения кислотозависимых состояний пока остается ненаписанной.

Список литературы

1. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — 56 (24). — 2051-2066.
2. Andersson K., Carlsson E. Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases // *Pharmacol. Ther.* — 2005. — 108. — 294-307.
3. Banerjee S., Weideman R.A., Weideman M.W. et al. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* — 2011. — 107. — 871-878.
4. Beil W., Staar U., Sewing K. Pantoprazole: a novel H⁺/K⁺-ATPase inhibitor with an improved pH stability // *Eur. J. Pharmacol.* — 1992. — 218. — 265-271.
5. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 363 (20). — 1909-1917.
6. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors // *Indian J. Med. Res.* — 2008. — 127 (6). — 521-530.
7. Dent J., Kahrilas P.J., Hatlebakk J., Vakil N., Denison H., Franze'n S., Lundborg P. A randomized, comparative trial of a potassium competitive acid blocker (AZD0865) and esomeprazole for the treatment of patients with nonerosive reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — 103. — 20-26.
8. Edwards S.J., Lind T., Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors PPIs for the healing of reflux oesophagitis: a comparison of esomeprazole with other PPIs // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 24. — 743-50.
9. Fandriks L., Lonroth H., Pettersson A., Vakil N. Can famotidine and omeprazole be combined on a once-daily basis? // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2007. — 42. — 689-694.
10. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors // *Pharmacogenomics.* — 2011. — 12 (6). — 873-888.
11. Hatlebakk J.G. Review article: gastric acidity: comparison of esomeprazole with other proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — 17 (Suppl. 1). — 10-15.

12. Huang J.Q., Hunt R.H. *Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — 15. — 355-370.
13. Hunt R.H. *Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005 // Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — 22 (Suppl. 3). — 10-19.
14. Howden C.W. *Review article: immediate-release proton-pump inhibitor therapy: potential advantages // Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — 22 (Suppl. 3). — 25-30.
15. Hunt R.H., Armstrong D., James C., Chowdhury S.K., Yuan Y., Fiorentini P., Taccoen A., Cohen P. *Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life — comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers // Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — 100. — 1949-1956.
16. Katz P.O., Scheiman J.M., Barkun A.N. *Review article: acid-related disease: what are the unmet clinical needs? // Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 23 (Suppl. 2). — 9-22.
17. Katz P.O., Koch F.K., Ballard E.D., Bagin R.G., Gautille T.C., Checani G.C., Hogan D.L., Pratha V.S. *Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms // Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — 25. — 197-205.
18. Kendall M.J. *Review article: Esomeprazole: the first proton pump inhibitor to be developed as an isomer // Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — 17 (Suppl. 1). — 1-4.
19. Kromer W., Horbach S., Luhmann R. *Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis // Pharmacology.* — 1999. — 59. — 57-77
20. Miner P.B. Jr, Katz P.O., Chen Y., Sostek M. *Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study // Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — 98. — 2616-2620.
21. Modlin I.M., Sachs G., Wright N., Kidd M. *Edkins and a century of acid suppression // Digestion.* — 2005. — 72. — 129-145.
22. Sachs G. *Synthesis or Rupture: duration of acid inhibition by PPIs. Research Highlights Driving Therapeutic Advance // ALTANA Pharma Symposium. October, 20, 2002, Geneva.* — 9-10.
23. Scarpignato C., Galmiche J.P. *The role of H₂-receptor antagonists in the era of proton pump inhibitors // Guidelines for Management of Symptomatic Gastro-oesophageal Reflux Disease / Edited by Lundell L. Science Press.* — 1998. — 55-66.
24. Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. *Acid suppression therapy: where do we go from here? // Dig. Dis.* — 2005. — 24. — 7-42.
25. Scarpignato C., Hunt R. *Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? // Current Opinion in Pharmacology.* — 2008. — 8. — 677-684
26. Scarpignato C., Pelosini I. *Review article: the opportunities and benefits of extended acid suppression // Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — 23 (Suppl. 2). — 23-34.
27. Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C., Pilmer B., Lee M., Peura DA. *TAK-390MR, a proton pump inhibitor (PPI) with a novel dual delayed release (DDR) formulation, is highly effective in the healing of erosive esophagitis (EE). — Data from two randomized controlled trials // Gastroenterology.* — 2008. — 134 (Suppl. 1). — A-171 [Abstract#S1073].
28. Shin J.M., Homerin M., Domagala F., Ficheux H., Sachs G. *Characterization of the inhibitory activity of tenatoprazole on the gastric H⁺, K⁺-ATPase in vitro and in vivo // Biochem Pharmacol.* — 2006. — 71. — 837-849.
29. Simon W.A., Herrmann M., Klein T., Shin J.M., Huber R., Senn-Bilfinger J., Postius S. *Soraprazan: setting new standards in inhibition of gastric acid secretion // J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2007. — 321. — 866-874.
30. Tytgat G.N. *Shortcomings of the first-generation proton pump inhibitors // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — 13 (Suppl. 1). — S29-S33.

Получено 21.09.15 ■

Ткач С.М.¹, Дорофеев А.Е.²¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ**ЕВОЛЮЦІЯ ЛІКУВАННЯ КИСЛОТОЗАЛЕЖНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

Резюме. У статті розглянуті основні етапи розвитку та удосконалення антисекреторної терапії, починаючи від антацидів і закінчуючи інгібіторами протонної помпи. Зроблено висновок, що на сьогодні основними препаратами для лікування кислотозалежної патології є інгібітори протонної помпи, що умовно поділяються на препарати I та II генерації. Препарати

II генерації більш ефективні та безпечні, тому що менше залежать від поліморфізму *CYP2C19* та мають найменший потенціал побічних ефектів та міжлікарських взаємодій. Найбільш безпечним ІПП для тривалого лікування кислотозалежної патології, особливо при необхідності прийому інших ліків, є пантопрозол.

Ткач С.М.¹, Dorofeev A.E.²¹Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv²National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine**THE EVOLUTION OF THE TREATMENT OF ACID-RELATED DISEASES**

Summary. The article describes the main stages of the development and improvement of antisecretory therapy, from antacids to modern proton pump inhibitors (PPIs). It is concluded that at present the main drugs for the treatment of acid-related diseases are PPIs, which are conditionally divided into drugs of I and II generation. II genera-

tion drugs are more effective and safe, as they are less dependent on *CYP2C19* polymorphism and have the least potential for side effects and drug-drug interactions. The safest PPI for the long-term treatment of acid-related diseases, especially if it is necessary to administer other drugs, is pantoprazole.