

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Эволюция кислотоснижающей терапии: от антацидов до стереоизомеров ингибиторов протонной помпы с модифицированным высвобождением

Чрезвычайно большое значение для понимания как этиологической, так и патогенетической роли различных факторов в возникновении кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) имело обнаружение явления желудочной секреции. Многие исследователи считают, что начало изучению особенностей кислотообразования в желудке положено военным врачом У. Бьюмонтом, который утром 6 июня 1822 года начал лечить открытую рану живота у сержанта А. Мартина, раненого индейцами в Канаде. Поскольку пациент остался жив и у него сформировался желудочный свищ, у У. Бьюмонта появилась уникальная возможность на протяжении длительного времени наблюдать за работой желудка, взаимосвязью между желудочной секрецией, пищеварением, эмоциональным статусом и частично моторной активностью.

Первый научный доклад о наличии хлористоводородной кислоты в желудке был сделан выдающимся врачом У. Праутом в 1823 году, в связи с чем именно он считается первооткрывателем желудочной секреции. Однако только через 70 лет, в 1893 году, итальянский гистолог К. Гольджи установил, что источником секреции хлористоводородной кислоты в желудке является париетальная клетка.

В конце XIX века Д. Броуди выявил, что одну из ведущих ролей в секреции кислоты играет блуждающий нерв, а И.П. Павлов в начале XX века блестяще доказал это в ходе экспериментов, за что и получил Нобелевскую премию. Последующие исследования в данной области позволили открыть в 1920-х годах 3 основных стимулятора секреции HCl – ацетилхолин, гистамин и гастрин, хотя их роль в стимуляции париетальной клетки была установлена только спустя 50 лет, после открытия H₂-рецепторов гистамина. Открытие гастрина 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 КЗЗ и их последующего лечения. Этот прорыв заключался в идентификации клеточных регуляторов секреции кислоты и последующей разработке принципиально новых фармакотерапевтических препаратов – H₂-гистаминоблокаторов (H₂-ГБ) и ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые позволяли проводить эффективное и безопасное лечение КЗЗ.

Ниже в историческом аспекте представлены основные вехи эволюции антисекреторной терапии кислотозависимых расстройств, которая впервые начала применяться еще много столетий назад (табл. 1).

Антациды

Антациды были исторической основой лечения кислотозависимой патологии, в первую очередь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). На протяжении многих столетий, еще с античных времен, множество пациентов эмпирически принимали антациды по поводу изжоги или диспепсических симптомов, точно не зная механизм их действия. Плиний описывал используемую в Древнем Риме для лечения диспепсии и изжоги пудру из кораллов, обладающую антацидными свойствами. Механизм действия антацидов был установлен только в прошлом столетии. Оказалось, что все антациды действуют в просвете желудка и/или непосредственно у его стенки, взаимодействуя с соляной кислотой желудочного сока, что приводит к ее нейтрализации. При этом протеолитические свойства желудочного сока снижаются, раздражающее действие соляной кислоты на слизистую желудка уменьшается, внутрижелудочный уровень pH повышается до 4–5, что сопровождается снижением активности ряда протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов.

Антациды прошли испытание временем и до сегодняшнего дня достаточно широко используются в лечении легких и средней степени тяжести кислотозависимых расстройств. Широкий диапазон клинического применения антацидов 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 за счет более быстрого

Вид лечения	Первое применение
Антациды	Античная эпоха
Экстракт белладонны	XVI век
Альгинаты	1960 г.
H ₂ -гистаминоблокаторы: Циметидин Ранитидин и др.	1976 г. (Нобелевская премия) 1981–1986 гг.
Классические ИПП отсроченного высвобождения: Омепразол Лансопризол Пантопризол Рабепразол	1988 г. 1992 г. 1994 г. 1996 г.
Стереоизомеры ИПП: Эзомепразол	2000 г. (Нобелевская премия)
ИПП немедленного высвобождения: Омепразол + гидрокарбонат натрия	2005 г.
Изомеры ИПП с модифицированным высвобождением: Декслансопризол (Дексилант)	2009 г.
K ⁺ -конкурентные блокаторы HCl: Вонопризан	2014 г.

открытия привратника и выброса в полость двенадцатиперстной кишки желудочного содержимого, что уменьшает внутрижелудочное и внутридуоденальное давление; гастроцитопротекторное действие за счет стимуляции продукции простагландинов и слизиобразования; вяжущий и обволакивающий эффект.

Основным недостатком антацидов является то, что для достижения язвозаживляющего эффекта необходимо их частый прием, который сопровождается развитием побочных эффектов (чаще всего расстройств стула), а также нежелательными лекарственными взаимодействиями с другими препаратами.

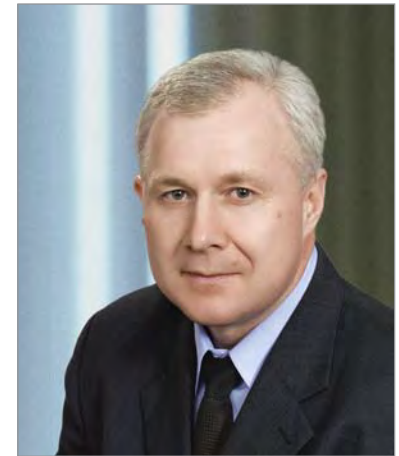
Присущие антацидам недостатки и синтез новых антисекреторных препаратов, обладающих точным фармакологическим действием, отодвинули их на второй план. Поэтому в настоящее время антациды рассматриваются только как средства вспомогательной терапии КЗЗ. Основными показаниями для их применения в настоящее время являются ГЭРБ и функциональная диспепсия, а также КЗЗ у беременных.

Альгинаты

В конце 50-х годов прошлого века в Швейцарии началось пристальное изучение лечебных свойств альгинатов, которые до этого уже широко использовались в косметологии и пищевой промышленности. С 1960 года и до настоящего времени альгинат натрия применяется в качестве средства для купирования изжоги и лечения легких случаев ГЭРБ.

Холинолитики

Экстракт белладонны, содержащий атропин и гиосцин, для лечения болей в животе используют начиная с XVI века. Следует отметить, что долгое время экстракт белладонны применялся не только с лечебной,



С.М. Ткач

но и с косметической целью. Вплоть до 1972 года, когда впервые был получен циметидин, экстракт белладонны и атропин были единственными препаратами, снижающими секрецию хлористоводородной кислоты и широко используемыми в лечении пептических язв и изжоги.

Лечебное действие холинолитиков в первую очередь связано с торможением повышенной деятельности секреторного аппарата желудка, а также 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 было ограничено по причине их многочисленных клинически значимых побочных эффектов, таких как сухость во рту, жажда, нарушение аккомодации, тахикардия, затруднение мочеиспускания, атония кишечника, головокружение, головная боль, светобоязнь, острая задержка мочи у больных с сопутствующей аденомой простаты. Кроме того, для препаратов этой группы характерен широкий перечень нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами.

H₂-гистаминоблокаторы

В 1972 году английский ученый Д. Блэк, работая в лаборатории фирмы «Смит, Кляйн и Френч», сделал еще одно выдающееся открытие, которое привело к первому революционному перевороту в терапии КЗЗ. Протестировав в течение 8 лет около 700 уже известных антигистаминных препаратов, ученый обнаружил, что буринамид, имеющий такое же, как у гистамина, имидазольное кольцо, но более длинную цепочку, способен существенно уменьшать стимулирующие эффекты гистамина на желудочную секрецию и снижать кислотность. Д. Блэк установил, что буринамид воздействует на специфические рецепторы, которые и назвал H₂-рецепторами гистамина. В ходе дальнейших исследований был синтезирован первый H₂-гистаминоблокатор – циметидин, который в последующие 15 лет стал основным средством для лечения пептических язв и других кислотозависимых состояний, а также позволил практически полностью отказаться от плановой хирургической терапии неосложненных 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 новых препаратов данной группы в чем-то превосходил предыдущие. В настоящее время наиболее эффективный препарат 1970-х годов – циметидин – уже не применяется, а предпочтение отдается препаратам новых поколений с пролонгированным действием и намного менее выраженными побочными свойствами – ранитидину

Продолжение на стр. 26.

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Эволюция кислотоснижающей терапии: от антацидов до стереоизомеров ингибиторов протонной помпы с модифицированным высвобождением

Продолжение. Начало на стр. 25.

и фамотидину. На протяжении почти 15 лет эти препараты являлись золотым стандартом в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний.

Тем не менее H₂-гистаминоблокаторы не были лишены определенных существенных недостатков. В частности, они ингибировали преимущественно базальную и ночную секрецию (прием 2 раза в сутки обеспечивал снижение секреции HCl только на 50-60%), около 15-20% больных были резистентны к лечению, для них были характерны быстрое развитие толерантности и потеря антисекреторного эффекта, а также синдром отмены и частые рецидивы после лечения даже на фоне поддерживающей терапии. Кроме того, препаратам данной группы была свойственна достаточно высокая частота побочных эффектов, ограничивающих возможность длительного приема.



Ингибиторы протонной помпы

Параллельно с синтезом и изучением действия H₂-гистаминоблокаторов другая группа ученых (А. Ганзер, Д. Закс, Е. Феллениус) исследовала основной фермент, ответственный за конечный этап кислотообразования, — H⁺/K⁺-АТФазу, открытую в 1960-х годах Forte и соавт. и получившую название протонной помпы. На протяжении 1973-1986 гг. эти ученые занимались изучением путей регуляции работы протонной помпы и поиском химических веществ, способных ее блокировать. Эта работа успешно завершилась синтезом принципиально нового класса препаратов, способных блокировать внутриклеточный фермент, — ИПП. Первыми ИПП стали синтезированные соответственно в 1976 и 1979 гг. тимопразол и омепразол. Однако потребовалось почти 10 лет многочисленных контролируемых многоцентровых испытаний, чтобы омепразол — первый ИПП, нашедший широчайшее применение в клинической практике, вытеснивший H₂-гистаминоблокаторы и ставший золотым стандартом лечения кислотозависимых заболеваний, — был официально представлен и рекомендован для широкого использования в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в г. Риме.

После этого наиболее эффективные препараты 1980-х годов — H₂-гистаминоблокаторы — начали постепенно отходить на второй план, поскольку ведущие позиции в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний заняли ИПП. 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 терапии ИПП, дали все основания всемирно известному гастроэнтерологу I. Modlin в 1995 году заявить о том, что «Гистамин — это уже воспоминание о прошлом, а протонная помпа — это понимание настоящего».

Эффективность омепразола и других ИПП была доказана в многочисленных строго контролируемых мультицентровых исследованиях с участием десятков и сотен тысяч больных. Это очень эффективные, хорошо переносящиеся антисекреторные препараты, блокирующие финальную фазу секреции водородных ионов независимо от вида стимуляции рецепторного аппарата париетальной клетки. ИПП, являющиеся наиболее сильными кислотоснижающими агентами, были внедрены в клиническую практику более 25 лет назад и на сегодняшний день лидируют по частоте назначений в клинике внутренней медицины. В настоящее время ИПП занимают одно из первых мест среди 5 наиболее распространенных препаратов как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. Сегодня их применяют приблизительно 5% населения развитых стран, а годовой объем их продаж превышает 10 млрд долларов США.

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 неисследованной 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. Ввиду своей высокой доказанной эффективности и безопасности некоторые ИПП уже перешли в разряд безрецептурных препаратов.

Условно классические ИПП подразделяют на препараты I и II поколения (табл. 2). 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 сопоставимы, существенным недостатком препаратов I поколения является зависимость их эффективности от генетического полиморфизма печеночного изофермента CYP2C19, участвующего в их метаболизме, а также повышенный риск нежелательных межлекарственных взаимодействий при их одновременном применении с некоторыми другими препаратами, также метаболизирующимися изоферментами печеночной системы цитохрома P450.

У так называемых «быстрых» метаболиторов плазменные концентрации омепразола и лансопразола могут отмечаться на уровне ниже оптимальных и, соответственно, их антисекреторный эффект и клиническая эффективность при лечении КЗЗ существенно ниже, чем у пациентов, которых принято считать «медленными» и «промежуточными» метаболиторами, у которых активность гидроксилазы CYP2C19 снижена, а концентрация ИПП в плазме крови и их клиническая эффективность выше. В связи с этим стандартные рекомендованные дозы омепразола и лансопразола не всегда обеспечивают необходимый уровень подавления секреции кислоты у «быстрых» метаболиторов, которые составляют большинство популяции. Поэтому в данной группе пациентов, возможно, необходимо повышать дозы препаратов либо применять ИПП с другим типом метаболизма, менее зависящим от генетического полиморфизма CYP2C19, например, ИПП II поколения или стереоизомеры ИПП.

Кроме того, ИПП I поколения могут изменять метаболизм других препаратов путем индукции или ингибирования изоферментов цитохрома P450, в результате чего могут наблюдаться нежелательные лекарственные взаимодействия. Это особенно важно учитывать при ведении пациентов, являющихся «медленными» и «промежуточными» метаболиторами, которые принимают препараты с узким терапевтическим окном. В таких случаях генетически обусловленная сниженная активность гидроксилазы CYP2C19 может приводить к повышению уровня препарата в крови, экстремальному изменению картины крови и неконтролируемым фармакологическим воздействиям. Помимо ИПП I поколения, клинически значимыми субстратами CYP2C19 считаются следующие группы препаратов: антиконвульсанты, седативные препараты и миорелаксанты (например, фенитоин, мексидин, диазепам, флунизепам, фенобарбитал, гексобарбитал, мексидин и кариспродол). К еще более

важным субстратами CYP2C19 относятся также определенные антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин и моклобемид), а также некоторые другие лекарственные средства, например пропранолол, варфарин и клопидогрель.

С учетом этого недостатка омепразола и лансопразола 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, вызывали меньшее количество межлекарственных взаимодействий и были более безопасными.

Стереоизомеры ИПП

Еще одним принципиально новым этапом в лечении кислотозависимой патологии стал синтез, изучение особенностей метаболизма, клинической эффективности и безопасности эзомепразола, являющегося первым оптически стереоизомером среди ИПП. За технологию создания эзомепразола в 2000 году была присуждена Нобелевская премия по химии. Являясь левовращающим стереоизомером омепразола, эзомепразол продемонстрировал более высокую метаболическую устойчивость с более высокой биодоступностью за счет 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 других ИПП в стандартных дозах, независимо от генотипа CYP2C19. Предполагается, что эзомепразол преобразует фенотип «быстрого» метаболитора в фенотип «медленного» метаболитора. Поэтому считается, что контроль кислотности желудочного сока на фоне приема 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.

ИПП немедленного высвобождения

Подавляющее большинство доступных в настоящее время пероральных ИПП имеют 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). Вследствие этого они имеют потенциальные недостатки в отношении задержки абсорбции препарата, в связи с чем получили название ИПП отсроченного высвобождения. Несколько лет назад были впервые разработаны формы ИПП с немедленным высвобождением, которые состоят из чистого порошка омепразола с кишечнонерастворимым покрытием (40 или 20 мг в дозе) в сочетании с натрия бикарбонатом, демонстрирующие лучшую фармакокинетику и фармакодинамику по сравнению со стандартными препаратами отсроченного высвобождения. Антисекреторный эффект омепразола немедленного высвобождения более быстрый и продолжительный, чем наблюдаемый у классического омепразола отсроченного высвобождения.

Изомерные формы ИПП с модифицированным пролонгированным высвобождением

Хотя ИПП являются высокоэффективными агентами для лечения кислотозависимой патологии, у некоторых пациентов отсутствует адекватный терапевтический ответ на применение их стандартных доз. Несмотря на значительное усовершенствование антисекреторной терапии за последние 30 лет, все же до настоящего времени ее эффективность не полностью удовлетворяет клиницистов, особенно в лечении больных с изжогой и ГЭРБ, когда желательнее использовать препараты с быстрым началом действия и устойчивым антисекреторным эффектом. Так, приблизительно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после приема первой дозы ИПП адекватный контроль симптоматики не достигается, а примерно половину больных симптомы продолжают беспокоить после трех дней терапии стандартными

Таблица 2. Современная классификация ИПП

<ul style="list-style-type: none"> Традиционные ИПП I поколения Омепразол, лансопразол
<ul style="list-style-type: none"> Традиционные ИПП II поколения Пантопразол, рабепразол
<ul style="list-style-type: none"> ИПП немедленного высвобождения (омепразол + гидрокарбонат натрия)
<ul style="list-style-type: none"> Комбинированные препараты: ИПП+H₂-ГБ
<ul style="list-style-type: none"> Новые бензимидазольные и небензимидазольные ИПП (илапразол, тенатопразол)
<ul style="list-style-type: none"> Изомерные формы ИПП Эзомепразол
<ul style="list-style-type: none"> Изомерные формы ИПП с модифицированным двухфазным пролонгированным высвобождением Декслансопразол (Дексилант)
<ul style="list-style-type: none"> K⁺-конкурентные блокаторы кислоты (вонопразан)

дозами ІПП. Подсчитано, что около 40% пациентов не удовлетворены результатами терапии ГЭРБ с помощью ІПП (AGA GERD Patient Study, 2008). Несмотря на то что большинство ІПП назначаются 1 раз в сутки, значительная часть больных принимают эти препараты 2 раза в сутки. Многие пациенты, получающие терапию ІПП, продолжают испытывать изжогу и дополняют назначенные им ІПП другими препаратами, чаще всего антацидами. Невзирая на клиническую эффективность, доступные в наше время ІПП при однократном приеме не обеспечивают адекватного контроля внутрижелудочной кислотности на протяжении суток у значительной части как здоровых лиц, так и пациентов с ГЭРБ, у которых степень облегчения симптомов остается субоптимальной. Поэтому важной проблемой у больных ГЭРБ по-прежнему является ночной кислотный прорыв, и помимо того, что данный феномен обуславливает развитие симптоматики, он также вносит вклад в развитие эрозивного эзофагита.

Во многом недостаточный эффект классических ІПП связан с особенностями их действия и физиологии протонных помп париетальной клетки. Как известно, ІПП ингибируют секрецию соляной кислоты путем ковалентного связывания только с активными протонными помпами. Для их активации необходим прием пищи, поэтому оптимальное ингибирование кислотной продукции требует приема ІПП натощак, примерно за 30 мин до еды (G. Sachs, 2003; J.G. Hatlebakk et al., 2000). Однако при этом после приема 1 дозы традиционных ІПП могут быть заблокированы только 70-80% протонных помп, в то время как около 25% от их общего количества остаются неактивными (G. Sachs et al., 2006; R.H. Hunt, 2006; P.O. Katz et al., 2006). В связи с этим примерно 20-30% протонных помп после приема стандартных доз традиционных ІПП не блокируются, к тому же около 25% протонных помп ежедневно регенерируют, обеспечивая новую кислотную продукцию. Это может приводить к возобновлению секреции соляной кислоты в желудке неингибированными, восстановленными или новыми протонными помпами, что, в свою очередь, является одной из основных причин отсутствия 24-часового контроля кислотности при приеме стандартных доз традиционных ІПП 1 раз в сутки (T. Hershcovici et al., 2011).

В связи с этим в последние годы для повышения эффективности ІПП разрабатывались новые формы существующих препаратов и новые соединения. Кроме того, важной стратегией повышения эффективности ІПП стало создание новых форм с модифицированным высвобождением, которые полезны для потенциального подавления секреции кислоты в течение более длительного периода ввиду их контролируемого высвобождения. Эта стратегия в настоящее время принята многими гастроэнтерологическими ассоциациями, которые при сотрудничестве с фармацевтическими компаниями разрабатывают новые формы ІПП с замедленным и контролируемым высвобождением.

Данная стратегия впервые была успешно реализована компанией Takeda при разработке препарата, содержащего правовращающий изомер лансопразола, — декслансопразол в форме капсул с модифицированным высвобождением, который был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2009 году и в настоящее время зарегистрирован во многих странах мира (в том числе и в Украине) под торговой маркой Дексилант. Сам по себе правовращающий изомер лансопразола имеет более медленный клиренс и, соответственно, более высокие концентрации в плазме крови, чем левовращающий изомер. Кроме того, на сегодняшний день Дексилант является первым и единственным ІПП с механизмом двухфазного высвобождения. Такой механизм разработан специально для продления периода, когда препарат находится в крови в эффективных концентрациях, что позволяет ингибировать большее количество протонных помп и тем самым круглосуточно контролировать симптомы ГЭРБ при приеме 1 раз в сутки (B.W. Behm, D.A. Peura, 2011). Его особенностью является то, что каждая капсула Дексиланта содержит 2 типа гранул в кишечнорастворимых оболочках, растворяющихся при разном уровне pH. Гранулы 1-го типа содержат 25% дозы и растворяются в проксимальном отделе тонкой кишки при pH 5,5 в течение 1-2 ч 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 ч после приема препарата (D.A. Peura et al., 2013).

Исследования фармакокинетики и фармакодинамики Дексиланта продемонстрировали, что его временной профиль характеризуется двумя различными пиками плазменной концентрации, наступающими соответственно 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, чем при применении лансопразола (M. Vakily et al., 2009). В сравнительных исследованиях с участием здоровых добровольцев показано, что после приема одной дозы средняя концентрация активного препарата декслансопразола поддерживалась на протяжении достоверно более длительного периода, чем эзомепразола, и напрямую коррелировала с более длительным поддержанием интрагастрального pH >4 в сравнении с эзомепразолом, что согласно правилу Белла создает благоприятные условия для заживления эрозий пищевода (L. Allen et al., 2010; M. Kukulka et al., 2011).

Интересен также тот момент, что в отличие от классических ІПП технология двухфазного высвобождения лекарственного вещества обеспечивает возможность принимать Дексилант в любое время суток и независимо от приема пищи. Так, средние значения pH желудочного содержимого у 48 здоровых добровольцев после ежедневного применения декслансопразола в разное время суток не имели каких-либо различий в зависимости от времени приема препарата (утром, днем или вечером) и в зависимости от приема пищи (натощак, за 5-30 мин до завтрака, после завтрака и т.д.) (R.D. Lee et al., 2009).

Согласно результатам рандомизированных клинических исследований обе дозировки декслансопразола (30 и 60 мг) имели преимущество над стандартными формами лансопразола при заживлении эрозивных эзофагитов любой степени тяжести (P. Sharma et al., 2008). В исследовании D.C. Metz и соавт. (2009) была продемонстрирована более высокая эффективность 30 и 60 мг декслансопразола по сравнению с плацебо в поддержании заживления эзофагитов и разрешения изжоги (пациенты не испытывали изжогу на протяжении более 96% периода наблюдения) в течение 6-месячного курса поддерживающей терапии. Дексилант в дозе 30 мг был высокоэффективным в лечении ночных изжог и расстройств сна, связанных с ГЭРБ (R. Fass, 2011). На сегодняшний день Дексилант является единственным ІПП с двухфазным высвобождением, который обеспечивает эффективный контроль симптомов ГЭРБ в течение суток при приеме 1 раз в день.

Таким образом, Дексилант, который был одобрен FDA, является модифицированным изомером ІПП с двухфазным высвобождением, предназначенным для длительного подавления выработки соляной кислоты в желудке. Указанная система двухфазного высвобождения обеспечивает более длительное подавление секреции кислоты по сравнению с лансопразолом и эзомепразолом. Дексилант выпускается в капсулах по 30 мг и 60 мг для перорального применения один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Основными показаниями для назначения Дексиланта являются симптоматическая терапия неэрозивной ГЭРБ (30 мг 1 раз в сутки до 4 недель), терапия рефлюкс-эзофагитов любой степени тяжести (60 мг 1 раз в сутки до 8 недель) и поддерживающая терапия рефлюкс-эзофагитов (30 мг 1 раз в сутки до 6 мес). Профиль безопасности и переносимости Дексиланта сопоставим с таковым лансопразола.

Новые бензимидазоловые и небензимидазоловые ІПП

С момента открытия омепразола и других традиционных ІПП было синтезировано несколько новых ІПП, большинство из которых еще проходят доклинические или клинические испытания. Так, 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 продолжают его клинические исследования.

Тенатопразол (TU-199) был разработан компанией Mitsubishi Pharma в Японии и в настоящее время находится в процессе активной разработки компанией SIDEM (Франция). В отличие от остальных ІПП это вещество не является бензимидазоловым производным и состоит из одного имидазопиридинового кольца, соединенного с пиридиновым кольцом сульфинометиловой цепью, то есть он представляет собой

новую химическую единицу. Фармакокинетические исследования подтвердили и расширили предыдущие данные, продемонстрировав большую продолжительность подавления кислотопродукции при использовании тенатопразола. Результаты фармакодинамических исследований с изменением дозы препарата (30, 60 и 90 мг/сут) свидетельствуют о том, что на фоне приема всех доз S-тенатопразола натрия отмечалось достижение значительно более высокого среднего pH через 5 дней по сравнению с применением эзомепразола в дозе 40 мг/сут. Препарат обеспечивал значительно более полное и длительное, а также дозозависимое подавление кислотопродукции, чем эзомепразол, на протяжении как дневного, так и ночного периодов. Таким образом, S-тенатопразол натрия представляется перспективным ІПП для лечения кислотозависимых заболеваний, обладая потенциалом для решения проблемы неудовлетворенных клинических потребностей.

K⁺-конкурентные блокаторы кислоты (ККБК)

Еще одним поколением препаратов, угнетающих желудочную кислотность, стали ІПП, которые являются K⁺-конкурентными ингибиторами АТФазы. Если ІПП обладают уникальным механизмом действия, основанным на их химических свойствах, то антагонисты кислотной помпы имеют структурное сходство с их целью — K⁺-связывающей областью H⁺/K⁺-АТФазы. ККБК являются липофильными слабыми основаниями с высокими значениями pK_a и остаются стабильными при низком значении pH. Это сочетание свойств позволяет им концентрироваться в кислотном окружении. Например, концентрация ККБК с pK_a = 6,0 теоретически будет в 100 тыс. раз выше в канальцах париетальных клеток (при pH 1,0), 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 способствуют более быстрому и выраженному подавлению кислотности и смогут повысить уровень желудочного pH до более высоких значений, чем ІПП. В Японии уже зарегистрирован и с 2014 года начал применяться в клинике новый K-замещенный блокатор кислоты вонопрозан, антисекреторная активность которого значительно выше, чем классических ІПП. Эффект вонопрозана не зависит от полиморфизма CYP2C19, кроме того, препарат имеет хороший профиль безопасности.



Заключение

При кислотозависимых расстройствах 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 на сегодня ІПП диктуют необходимость синтеза и внедрения в клиническую практику новых препаратов, способных вызывать быстрое и длительное угнетение кислотопродукции. К таким препаратам, в частности, относится новый изомер ІПП с модифицированным двухфазным высвобождением, уже зарегистрированный в Украине, — Дексилант. В настоящее время продолжают исследования большого количества препаратов, обеспечивающих значительные преимущества по сравнению с применяемыми сегодня антисекреторными лекарственными средствами. Новые ІПП и ККБК уже достигли стадии клинических испытаний или вышли на фармацевтический рынок, тогда как другие препараты находятся на стадии доклинических испытаний.

Если H₂-ГБ, в особенности растворимые или безрецептурные формы, постепенно становятся «антацидами третьего тысячелетия» и будут использоваться в основном для облегчения симптомов «по требованию», ІПП 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 остается не написанной.