

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ СОВРЕМЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

С.Ю. СЕРЕБРОВА, А.В. СОКОЛОВ, Л.М. КРАСНЫХ, В.В. СМИРНОВ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Sokolov@regmed.ru*

Резюме. В обзоре представлены данные об изменении биодоступности ингибиторов протонной помпы при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и приведены собственные данные в виде соответствующих фармакокинетических показателей. Установлено, что снижение биодоступности эзомепразола и рабепразола в фазу неполной ремиссии язвенной болезни значительно менее выраженное, чем лансопразола. Приведены данные о продолжительности антисекреторного действия ингибиторов протонной помпы, что определяет различия клинической эффективности препаратов данной группы. Имеющиеся данные о лекарственном взаимодействии клопидогрела и ингибиторов протонной помпы не позволяют однозначно говорить о преимуществах того или иного ингибитора для достижения более благоприятных клинических исходов.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, фармакокинетика, фармакодинамика, время защелачивания, клопидогрел.

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS FEATURES OF MODERN PROTON PUMP INHIBITORS

S.YU. SEREBROVA, A.V. SOKOLOV, L.M. KRASNYKH, V.V. SMIRNOV

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: This review presents the data on the changes in bioavailability of proton pump inhibitors in case of acute the form of relevant pharmacokinetic parameters. It was recognized that the bioavailability decrease for esomeprazole and rabeprazole in the phase of partial remission of peptic ulcer was much less intense than for lansoprazole. The review also provides the data on the duration of antisecretory activity of proton pump inhibitors, which determines the differences in clinical efficacy for the mentioned group of preparations. The available data on drug interactions between clopidogrel and proton pump inhibitors does not allow one to argue convincingly about the benefits of one or another inhibitor in order to achieve more favorable clinical outcome.

Key words: proton pump inhibitors, pharmacokinetics, pharmacodynamics, alkalization time, clopidogrel.

Ингибиторы протонной помпы сегодня представляют собой фармакологическую группу, обладающую наивысшей антисекреторной активностью в лечении заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с высокой интенсивностью образования *HCl* париетальными клетками. Несмотря на наличие альтернативных возможностей подавления секреции соляной кислоты посредством блокады гистаминовых *H2*-рецепторов и *m*-холинорецепторов (в основном, *m1*-подтипа), фармакологическая блокада *H⁺/K⁺-АТФазы* считается наиболее специфическим методом воздействия на секреторный аппарат лизистой оболочки желудка из-за высокой частоты резистентности к действию современных блокаторов тех или иных рецепторов¹.

Имеются различные варианты классификации современных ингибиторов протонной помпы. Но по времени появления препараты данной фармакологической группы можно выстроить в ряд омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол.

Все ингибиторы протонной помпы являются производными бензимидазола и имеют близкое химическое строение. Они различаются только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. Механизм действия различных ингибиторов протонной помпы одинаков, но все препараты имеют свои особенности фармакокинетики и фармакодинамики.

Были получены данные о снижении биодоступности лансопразола, эзомепразола и рабепразола различной степени выраженности при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки². Усредненные фармакокинетические кривые и фармакокинетические параметры препаратов представлены на рисунках 1–3 и в таблицах 1–3.

Представленные данные свидетельствуют о значительном снижении степени абсорбции лансопразола из желудочно-кишечного тракта при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, сохраняющемся в фазу неполной ремиссии. Феномен зависящего от фазы язвенной болезни снижения абсорбции лансопразола был подтвержден повторными исследованиями фармакокинетики у одних и тех же пациентов.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры Лансопризола.

Параметры	Группы участников исследования				
	Здоровые лица	Гастродуоденит	Язвенная болезнь 12-перстной кишки		
			Фаза обострения	Неполная ремиссия	Ремиссия
	1	2	3	4	5
C_{max} , нг/мл	1082 ± 42 *3, 4	1184 ± 152 *3, 4	443 ± 51 *1, 2, 5	504 ± 37 *1, 2, 5	1328 ± 146 *3, 4
T_{max} , час	2,0 ± 0,1	1,9 ± 0,1	2,5 ± 0,3 *4	1,7 ± 0,2 *3	1,9 ± 0,2
AUC_{0-t} , нг*ч/мл	2607 ± 210 *2, 3, 4	3719 ± 374 *1, 3, 4, 5	1289 ± 227 *1, 2, 5	1431 ± 158 *1, 2, 5	2576 ± 223 *2, 3, 4
$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	2714 ± 219 *2, 3, 4	4194 ± 369 *1, 3, 4, 5	1465 ± 276 *1, 2, 5	1546 ± 174 *1, 2, 5	2693 ± 223 *2, 3, 4
Cl_t , л/ч	12,4 ± 1,7 *2, 3, 4	8,0 ± 0,9 *1, 3, 4, 5	32,8 ± 7,4 *1, 2, 5	22,0 ± 2,2 *1, 2, 5	12,0 ± 1,0 *2, 3, 4
$T_{1/2}$, час	1,5 ± 0,2 *2	2,7 ± 0,4 *1, 3, 4, 5	1,6 ± 0,2 *2	1,6 ± 0,2 *2	1,6 ± 0,1 *2
MRT , час	3,2 ± 0,1 *2	4,5 ± 0,4 *1, 4, 5	3,8 ± 0,3	3,1 ± 0,2 *2	3,1 ± 0,3 *2
Vd , л	24,8 ± 2,9 *3, 4	29,8 ± 4,8 *3, 4	63,8 ± 11,7 *1, 2, 5	48,4 ± 5,7 *1, 2, 5	27,9 ± 4,5 *3, 4
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$, 1/час	0,436 ± 0,05 *2	0,289 ± 0,03 *1, 5	0,366 ± 0,04 *5	0,350 ± 0,03 *5	0,50 ± 0,05 *2, 3, 4
f		154,5 %	54,0 %	57,0 %	99,2 %
f'		142,6 %	49,5 %	54,9 %	98,8 %
f''		109,4 %	40,9 %	46,5 %	122,7 %

*статистически достоверные различия по группам ($p < 0,05$)

Таблица 2. Фармакокинетические параметры Эзомепразола у здоровых добровольцев и у больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (Mean ± SE)

Параметры	Волонтеры	Больные с язвенной болезнью	<i>p</i>
C_{max} , нг/мл	780 ± 94	507 ± 75	$p < 0,05$
T_{max} , час	2,2 ± 0,3	1,9 ± 0,2	$p > 0,05$
AUC_{0-t} , нг*ч/мл	1977±221	1389 ± 339	$p > 0,05$
$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	2366 ± 343	1573 ± 441	$p > 0,05$
Cl_t , л/ч	11,6 ± 1,5	21,4 ± 3,7	$p > 0,05$
$T_{1/2}$, час	2,3 ± 0,2	1,8 ± 0,3	$p > 0,05$
MRT , час	3,4 ± 0,3	3,1 ± 0,2	$p > 0,05$
Vd , л	38,8 ± 6,5	47,3 ± 11,8	$p > 0,05$
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$, 1/час	0,41 ± 0,03	0,43 ± 0,05	$p > 0,05$
<i>f</i>		66,5 %	
<i>f'</i>		70,3 %	
<i>f''</i>		65,0 %	

Таблица 3. Фармакокинетические параметры Рабепразола у здоровых добровольцев и у больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (Mean ± SE)

Параметры	Волонтеры	Больные с язвенной болезнью	<i>p</i>
C_{max} , нг/мл	668,0 ± 46,3	540,4 ± 34,1	$p \leq 0,05^\#$
T_{max} , час	3,10 ± 0,12	3,30 ± 0,11	$p > 0,05$
AUC_{0-t} , нг*ч/мл	1477,8 ± 69,1	1204,9 ± 143,6	$p > 0,05$
$AUC_{0-\infty}$, нг*ч/мл	1575,1 ± 76,7	1291,7 ± 172,2	$p > 0,05$
Cl_t , л/ч	13,0 ± 0,7	18,6 ± 2,9	$p > 0,05$
$T_{1/2}$, час	2,0 ± 0,2	1,6 ± 0,5	$p < 0,05$
MRT , час	4,7 ± 0,2	4,3 ± 0,5	$p < 0,05$
Vd , л	36,5 ± 3,4	33,9 ± 5,6	$p > 0,05$
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$, 1/час	0,43 ± 0,03	0,49 ± 0,08	$p > 0,05$
<i>f</i>		82,0 %	
<i>f'</i>		81,5 %	
<i>f''</i>		80,9 %	

[#] $p=0,05$ (критерий Манна–Уитни); $p<0,05$ (модифицированный t-критерий Уэлча)

Таблица 4. Среднесуточные значения внутрижелудочного рН и доля времени удержания внутрижелудочного рН>4 на фоне однократного и курсового приема ингибиторов протонной помпы здоровыми добровольцами⁴

Препарат	Доза, мг	рН		Время удержания рН > 4	
		при однократном приеме	при курсовом применении	при однократном приеме, %	при курсовом применении, %
Омепразол	20	1,8	3,5	30,4	48,7
	40	3,8	4,6	?	63,2
Лансопризол	30	3,4	4,1	39,1	55,1
Пантопризол	20	?	3,2	?	42,4
	40	2,9	3,5	29,2	53,6
Эзомепразол	20	3,2	4,2	32,5	56,3
	40	3,6	4,8	43,1	64,6
Рабепразол	20	3,5	4,5	42,8	57,7
	40	?	4,9	?	70,8

Таблица 5. Среднесуточные значения внутрижелудочного рН и доля времени удержания внутрижелудочного рН>4 на фоне однократного и курсового приема ингибиторов протонной помпы здоровыми добровольцами⁴

Показатель	Омепразол	Пантопризол	Лансопризол	Рабепразол
<i>pKa1</i>	4,06	3,83	3,83	4,53
<i>pKa2</i>	0,79	0,11	0,62	0,62
Время, необходимое для 50%-й блокады Н+/К+-АТФазы, сек.	400	1100	400	90
Относительный потенциал антисекреторного эффекта ИПП*	1,00	0,23	0,90	1,82

Рис. 1. Динамика усредненных концентраций лансопризола в плазме крови здоровых добровольцев (1), больных гастродуоденитом (2), язвенной болезнью 12-перстной кишки в фазе обострения (3), неполной ремиссии (4) и ремиссии (5) после однократного приема 30 мг лансопризола

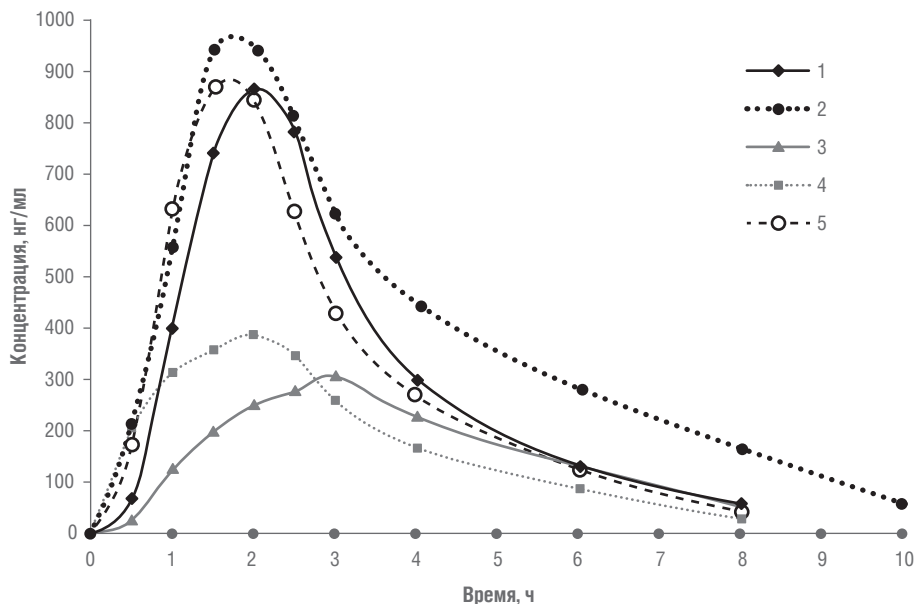


Рис. 2. Динамика средних значений концентрации эзомепразола в плазме крови здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью с неполной ремиссией заболевания после однократного приема 20 мг препарата

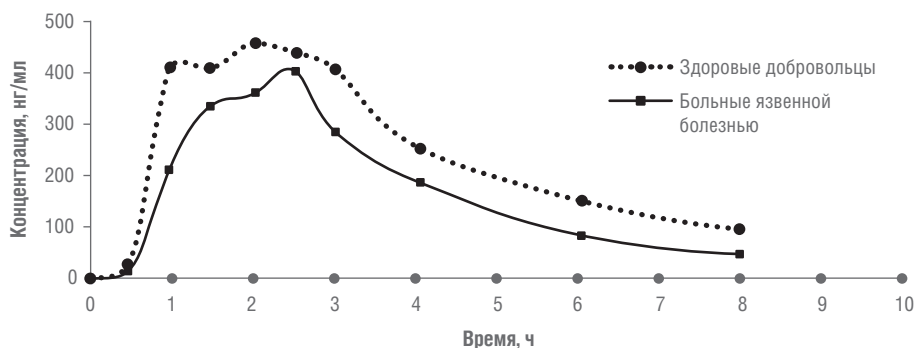
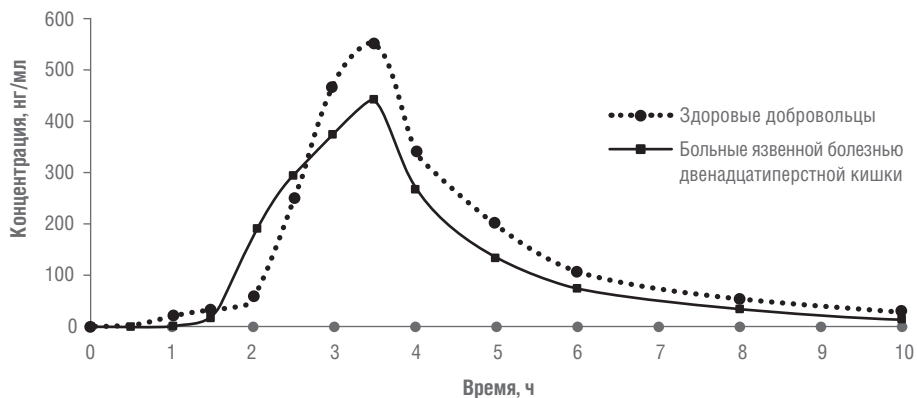


Рис. 3. Динамика концентрации рабепразола в плазме крови здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью с неполной ремиссией заболевания после однократного приема 20 мг препарата



Снижение биодоступности эзомепразола и рабепразола в фазу неполной ремиссии язвенной болезни значительно менее выраженное, чем лансопразола.

Сравнительное изучение продолжительности основного фармакодинамического эффекта ингибиторов протонной помпы имеет значение для оценки перспектив применения того или иного препарата данной фармакологической группы при различных вариантах кислотозависимой патологии верхних отделов пищеварительного тракта (Таблица 4). Известна прямая корреляция между временем удержания внутрижелудочного $pH > 4$ и частотой заживления дефектов слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки³.

Интенсивность антисекреторного эффекта ингибиторов протонной помпы в значительной степени зависит от значений $pKa1$ и $pKa2$. В таблице 5 представлены эти значения и время активации половины молекул препаратов в секреторных канальцах париетальных клеток.

Чем выше значение $pKa1$, тем быстрее происходит первый этап протонирования (протонирование в пиридиновом кольце) молекул ингибитора протонной помпы в цитозоле париетальной

клетки с $pH=7,4$, и тем больше препарата может вступить во вторую фазу активации (протонирование в бензимидазольном кольце). Чем ниже pKa_2 , по сравнению с pH в секреторных канальцах париетальных клеток ($pH=1,2$), тем меньше скорость протонирования в бензимидазольном кольце. Таким образом, в сильнокислой среде секреторных канальцев париетальных клеток быстрее активируется рабепразол, а наименьшая скорость активации у пантопразола. Различия фармакодинамических свойств определяют различия клинической эффективности ингибиторов протонной помпы.

Одним из самых обсуждаемых фармакодинамических эффектов ингибиторов протонной помпы является блокада изоферментов цитохрома *P450 CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9*. Среди различных вариантов лекарственного взаимодействия на уровне *CYP2C19* наибольшего внимания заслуживает замедление активации клопидогрела под влиянием препаратов рассматриваемой группы.

Пантопразол, являясь наиболее слабым ингибитором *CYP2C19* в исследованиях *in vitro*⁷, иногда рассматривается как оптимальный препарат при совместном назначении с клопидогрелом для коррекции кислотозависимых повреждений слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта при двойной антиагрегантной терапии. В тех же исследованиях *in vitro*, однако, продемонстрирована наивысшая ингибиторная активность пантопразола в отношении *CYP2C9*, субстратом которого являются, например, непрямые антикоагулянты, и *CYP3A4*, имеющего наибольшее количество субстратов среди всех изоферментов цитохрома *P450*.

В 2009 году были опубликованы рекомендации *FDA* воздерживаться от применения омепразола больным, принимающим клопидогрел. Там же есть указание на недостаток клинических данных о взаимодействии этих препаратов к моменту создания рекомендаций и анонсирована их актуализация по мере поступления новых сведений^{8,9}. За весь период наблюдений данные проведенных клинических исследований, в том числе тех,

которые легли в основу рекомендаций *FDA*, не признаются достоверными¹⁰⁻¹³. В 2010 году Американской кардиологической ассоциацией был опубликован согласительный документ, в котором говорилось, что в случае с клопидогрелом и ингибиторами протонной помпы нельзя судить о влиянии их взаимодействия на клинические исходы по динамике использованных в проведенных исследованиях суррогатных точек. При этом отмечено, что ни для одного ингибитора протонной помпы не доказано отсутствие взаимодействия с клопидогрелом, при этом наиболее клинически значимые исходы могут зависеть от генетических особенностей пациента, в частности, медленного метаболизма с помощью *CYP2C19*¹⁴.

Литература

1. Wilder-Smith C.H., Merki H.S. Tolerance during dosing with H₂-receptor antagonists // *Scand. J. Gastroenterol.* 1992. Vol. 27. P. 14–19.
2. Сереброва С.Ю. Сравнительная клиническая фармакология современных ингибиторов протонной помпы. – Дисс. докт. мед. наук. – Москва, 2009. – 249 с.
3. Burget D.W. Chiverton K.D. Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenum ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology.* 1990. Vol.99. P. 345–351.
4. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH // *Eur J Clin Pharmacol.* 2009. Vol. 65. P. 19–31
5. Roche V.F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors // *American Journal of Pharmaceutical Education.* 2006. Vol. 70. № 5. P. 1–11.
6. Kusano M., Kuribayashi S., Kawamura O. et al. A Review of the Management of Gastric Acid-Related Diseases: Focus on Rabeprazole // *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology.* 2011. Vol. 3. P. 31–43.
7. Li X., Andersson T., Alstrom M, et al. Comparison of the inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome p450 activities // *Drug Metab Dispos.* 2004. Vol. 32. P. 821–827.
8. Public Health Advisory: Updated Safety Information about a drug interaction between Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC) : [сайт] [2009] URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm190825.htm> (дата обращения 15.09.2013).
9. Follow-Up to the January 26, 2009, Early Communication about an Ongoing Safety Review of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC): [сайт] [2009] URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190784.htm> (дата обращения 15.09.2013).
10. Disney B.R., Watson R.D.S., Blann A.D. et al. Review article: proton pump inhibitors with clopidogrel—evidence for and against a clinically important interaction // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2011. Vol. 33. Vol. 758–767.
11. Siller-Matula J.M., Jilma B., Schror K. et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010. Vol. 8. P. 2624–2641.
12. Kwok C.S., Loke Y.K. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2010. Vol. 31. P. 810–823.
13. De Aquino Lima J.P., Brophy J.M.. The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review // *BMC Medicine.* 2010. Vol. 8. P. 81.
14. 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 thienopyridenes: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 56. P. 2051–2066.

