

INHIBITORII POMPEI PROTONICE – REALIZĂRI, PROBLEME ȘI PERSPECTIVE PRIN PRISMA FARMACOLOGIEI CLINICE

Victor Ghicavî – dr. hab. în șt. med., prof. univ., m.c. AȘM,

Nicolae Bacinschi – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Lilia Podgurschi – dr. în șt. med., conf. univ.,

Nashif Helal – student,

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md, tel 079104662

Rezumat

Inhibitorii pompei protonice constituie baza tratamentului antiulceros cu eficacitate demonstrată și capacitate de eradicare a infecției cu *H.pylori*. În pofida succeselor obținute survin unele probleme, precum dezvoltarea rezistenței, eficacitatea insuficientă, pentru rezolvarea cărora se sintetizează medicamente noi și promedicamente, se separă enantomerii, se obțin forme medicamentoase cu eliberare rapidă, prelungită și controlată, se elaborează preparate combinate.

Cuvinte-cheie: inhibitorii pompei protonice, farmacodinamia, farmacocinetice, farmacogenetica, efect antisecretor

Summary. Proton pump inhibitors - achievements, problems and prospects in terms of clinical pharmacology

Proton pump inhibitors are the basis of treatment of ulcer disease with demonstrated efficacy and ability to enhance the eradication of *Helicobacter pylori* infection. Despite these successes, however, the problems remain like: resistance, insufficient efficacy, that for solving of them are created new drugs through formation of enantiomers – fast- and slow-release drugs, are created prodrugs and compound drugs.

Key words: proton pump inhibitors, pharmacodynamics, pharmacokinetics, pharmacogenetics, anti-secretor effect

Резюме. Ингибиторы протонной помпы – достижения, проблемы и перспективы с точки зрения клинической фармакологии

Ингибиторы протонной помпы составляют основу терапии язвенной болезни с доказанной эффективностью и способностью усиливать эрадикацию хеликобактерной инфекции. Несмотря на достигнутые успехи возникают ряд проблем (резистентность, недостаточная эффективность лечения) для решения которых создаются новые препараты и пролекарства, выделяются энантимеры, разрабатываются лекарственные формы с немедленным или пролонгированным и контролируемым освобождением активных компонентов, внедряются комбинированные препараты.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, фармакокинетика, фармакодинамика, фармакогенетика, антисекреторное действие

Succesele indiscutabile în tratamentul ulcerului gastric și duodenal din ultimele decenii au permis a crește eficacitatea și inofensivitatea farmacoterapiei, complianța pacienților la tratament și calitatea vieții lor. Perfectarea tratamentului etiologic și patogenetic a contribuit la reducerea semnificativă a complicațiilor bolii ulceroase și mortalității bolnavilor. În pofida celor menționate actualmente rămân unele aspecte ce necesită a fi soluționate, dar și, ce este mai important, apar unele probleme noi care cer rezolvare stringentă. Printre ultimele se pot menționa: rezistența unor pacienți la preparatele antisecreteore (10% la inhibitorii pompei protonice - IPP); ineficacitatea sau eficacitatea insuficientă a preparatelor antisecretorii, inclusiv și a IPP (până la 30%), la unii pacienți cu ulcer; importanța particularităților farmacocinetice în realizarea efectului antisecretor; aspectele farmacogenetice și implicațiile lor în farmacocinetica și farmacodinamia IPP; probleme de inofensivitate, îndeosebi la utilizarea de durată; implementarea medicinei personali-

zate în optimizarea tratamentului bolnavilor cu ulcer gastric și duodenal [5, 7, 8, 11, 16].

Prin analiza literaturii de specialitate am intenționat să elucidăm căile și mecanismele în vederea optimizării tratamentului antiulceros cu IPP. Actualmente se sugerează termenul de „maladii acido-dependente” care includ 3 grupe de maladii și stări patologice:

1) clasice – cauzate de producerea excesivă de suc gastric (acid clorhidric): ulcer gastric și duodenal; boala esofagiană de reflux; sindromul Zollinger-Ellison; ulcere endocrine (în hipertiroidism, boala Kushing etc.); ulcerele peptice ale gastroenteroanastomozelor; ulcere în hipersecreția idiopatică; gastrita cronică cu dispepsia neulcerogenă (funcțională, esențială);

2) indirecte sau dependente – evoluția maladiilor este menținută de hipersecreția gastrică: gastropatiile asociate cu AINS; pancreatita acută și cronică; gastrita de reflux (acizii biliari ca factor lezant); ulcerele în enteropatia glutenică;

3) simptomatice: dereglări intestinale la bolna-

vii cu hipersecreție acidă (constipație, diaree, scaun instabil); grija diafragmei (esofagului); maladii sistemice (scleroderma etc.) [9, 13, 15].

Inhibitorii pompei protonice (H^+/K^+ -ATP-aza). Inhibitorii pompei protonice sunt promedicamente care necesită a fi activate prin protonarea (acceptare de H^+) consecutivă a inelului piridinic (pK_{a1}) și benzimidazolic (pK_{a2}). Protonarea a circa 50% din substanță are loc când $pH=pK_a$, iar intensitatea acestui proces crește atunci când $pH<pK_a$. La nivelul intestinului subțire ($pH=5,5$), în sânge și citosolul celulei parietale ($pH=7,4$) moleculele IPP sunt sub formă neionizată și, respectiv, ușor penetrează prin membranele biologice, inclusiv membranele canaliculelor secretoare ale celulelor parietale. După penetrarea în lumenul celulelor parietale ($pH=1,2-1,3$) are loc ionizarea (protonarea) ce face imposibilă difuziunea inversă, astfel că concentrația IPP este de 1000 de ori mai mare în lumen decât în sânge. Reieșind din valorile pK_{a1} devine clar că pantoprasolul (3,83) și lansoprasolul (3,83) cel mai lent se vor concentra în lumenul canaliculelor, rabeprasolul cel mai rapid se va acumula (4,53), iar omeprasolul și esomeprasolul (4,06) vor ocupa o poziție intermediară. După prima etapă de protonare are loc cea de a doua (formarea acidului sulfenic sau sulfenamidei) la valori ale pK_{a2} cu mult mai mici (pantoprasol - 0,11, lansoprasol și rabeprasol - 0,62, omeprasol și esomeprasol - 0,79). Cu cât este mai mare pK_{a2} cu atât mai rapid are loc protonarea inelului benzimidazolic cu transformarea în forma activă capabilă să se cupleze cu pompa protonică prin formarea legăturilor disulfidice cu cisteina pompei protonice [5, 7, 8, 12].

Inhibitorii pompei protonice se pot lega cu mai multe reziduri de cisteină (CYS) ale pompei de protoni. Toate preparatele se leaga de CYS 813 a transportorului de protoni, situat pe partea acidă a lumenului. Acest rezid este ușor accesibil pentru formele activate ale IPP, precum și pentru agenții de reducere glutatation și ditiotreititol, care pot elibera IPP și reactiva pompa de protoni. Unii IPP, pantoprazol și tenatoprazol, care sunt activate mai lent, pot interacționa cu CYS 822 situată mai adânc în segmentul transmembranar al ATP-asei. Acest rezid al cisteinei este relativ inaccesibil agenților de reducere, prin urmare pompa de protoni este inactivată practic permanent de IPP. Această diferență de cuplare cu rezidurile de CYS prezintă unele dintre diferențele dinamice dintre IPP. Concentrația la locul de acțiune este determinată de farmacocinetica IPP, începând cu absorbția într-o formă inactivă, distribuția, metabolismul cu participarea citocromul P450 (CYP) izoenzimele CYP2C19 sau CYP3A4 și eliminarea [7, 12]. IPP se mai pot cupla cu cisteina în pozițiile CYS 321 (dexlansoprasol, lansoprasol, rabeprasol), CYS 892 (omeprasol, esome-

prasol, dexlansoprasol, lansoprasol, rabeprasol), dar se consideră că această nu intensifică activitatea anti-secretorie, determinată de legarea cu CYS 813 [8].

Restabilirea activității pompei protonice poate avea loc datorită: sintezei de molecule noi (e necesar aproximativ de 18 ore); trecerea în forma activă a moleculelelor de rezervă neactive (circa 25%); ruperea legăturilor disulfidice prin glutatationul endogen [12].

Inhibitorii pompei protonice se deosebesc prin: viteza sau timpul dezvoltării acțiunii antisecretore; timpul de menținere a unui $pH\geq 4,0$; nivelul pH -ului intragastral pe parcursul a 24 ore. Astfel, efectul antisecretor la lansoprasol se va dezvolta peste 1 oră, la omeprasol și esomeprasol peste 1,5 ore, pantoprasol și rabeprasol peste 1,75 ore. După administrarea în I zi a omeprasolului și esomeprasolului $pH-ul>4,0$ în stomac se va menține circa 3 ore, a pantoprasolului - 4,9 ore, a lansoprasolului - 7,4 ore și a rabeprasolului - 8 ore. Metaanaliza a 57 studii a demonstrat că IPP după capacitatea menținerii controlului pH -ului intragastral timp de 24 ore formează următorul șir: pantoprasolul (0,23), lansoprasolul (0,90), omeprasolul (1,0), esomeprasolul (1,62), rabeprasolul (1,8) [10].

Farmacocinetica IPP. Studiile de farmacocinetică ale IPP țin să aducă clarități în posibilele diferențe între reprezentanții grupei și, posibil, în efectele farmacodinamice. Astfel, pantoprasolul are o biodisponibilitate similară (77%) după o priză sau administrare repetată, în timp ce omeprasolul 35% după o priză și 60% după cele repetate. Prin urmare aceasta demonstrează că cu cât este mai mare biodisponibilitatea preparatului, cu atât poate fi mai mică doza lui [12].

Timpul concentrației maxime (0,5-3 ore omeprasol, 2-3 ore pantoprasol, 2-5 ore rabeprasol), indică timpul apariției efectului. Astfel, efectul omeprasolului poate surveni mai rapid decât la pantoprasol sau rabeprasol [12].

Perioada de înjumătățire s-a dovedit a fi unul din cei mai importanți parametri farmacocinetici pentru realizarea efectului antisecretor. Astfel, majoritatea IPP de I generație au un $T_{0,5}$ relativ mic cu dispariția rapidă din plasmă. Din aceste considerente se cercează IPP cu $T_{0,5}$ mai mare (tenatoprasol - 14 ore, ilaprasol - 2-4 ore) sau preparate cu eliberare lentă pentru menținerea unei concentrații mai durabile în sânge a IPP [12].

Un rol important în optimizarea utilizării IPP au datele despre metabolismul acestor preparate și respectiv particularitățile farmacogenetice ale pacientului. Cunoașterea acestora va permite de a efectua o selectare adecvată a IPP și a implementa principiile medicinei personalizate [10, 12, 14].

Inhibitorii pompei protonice, în mare parte, se supun metabolizării prin intermediul citocromului P 450,

îndeosebi izoenzimele CYP 2C19 și parțial CYP 3A4, CYP 3A5, CYP 2D6 și CYP 2C9 [2, 7, 10, 11, 12, 14].

Polimorfismul genetic al CYP 2C19 influențează viteza metabolismului IPP și potența efectului anti-secretor. În funcție de alelele genelor CYP 2C19 se disting următoarele fenotipuri de pacienți: a) metabolizatori extensivi (ME, genotipul *1/*1); b) metabolizatori intermediari (MI, genotipul *1/*2 sau *1/*3); c) metabolizatori lenți (ML, genotipul *2/*2 sau *3/3); metabolizatori activi (MA, genotipul *17). Metabolizatorii activi și, îndeosebi, MUA asigură o inactivare rapidă sau foarte intensă a IPP și, respectiv, efectul antisecretor este mai puțin intens ca la metabolizatorii intermediari și lenți, ce va necesita în unele situații majorarea dozei preparatelor. În practică se poate presupune că pacientul face parte din MA sau ME dacă sindromul algic se menține la a 3-4-a zi sau care are o dinamică endoscopică lentă a ulcerului. Polimorfismul genetic influențează mai evident metabolismul omeprasolului, pantoprasolului, lansoprasolului și mai puțin a rabepprasolului (se metabolizează neenzimatic) și esomeprasolului (metabolism mai lent) cu modificarea parametrilor farmacocinetici: concentrației maxime (C_{max}), perioadei de înjumătățire (T_{0,5}) și, îndeosebi, a ariei de sub curba concentrației (AUC). Astfel, la ML AUC va fi de 3-10 ori mai mare ca la ME și de 2-3 ori ca la MI. Raportul AUC la ML/ME pentru omeprasol, pantoprasol și lansoprasol constituie 6,3; 6,0 și 4,3, iar pentru rabepprasol – 1,9. Ultima explică o influență mai puțin importantă a CYP 2C19 asupra metabolismului rabepprasolului [2, 7, 10, 11, 14].

Incidența fenotipului de metabolizatori este în funcție de particularitățile individuale ale pacientului și interetnice. Astfel, ME în populația europeană constituie 70%, iar în cea asiatică – 30-40%, iar pentru MI – 25-27% și 45-55%, ML – 3-5% și 13-23%. Incidența MA în populația europeană este de circa 25%, iar cea asiatică de 1-1,3% [2, 10].

Polimorfismul genetic al CYP 2C19 va influența eficacitatea terapiei de eradicare a H.pylori. La ML eradicarea va crește cu 15-20%. La utilizarea terapiei triple IPP+amoxicilină+claritromicină eradicarea va constitui la ME 72,7%, MI – 92,1% și ML – 97,8%. Diferența în eradicarea infecției va fi mai importantă pentru omeprasol, pantoprasol și lansoprasol și mai puțin semnificativă pentru rabepprasol [10].

Determinarea genotipului după CYP 2C19 permite a selecta regimul optim de dozare, inclusiv și pentru terapia de eradicare. Inhibitorii pompei protonice la ML pot fi utilizați într-o priză, la MI în 2 prize, iar la ME pot fi necesare și 4 prize. Rabepprasolul, în pofida particularităților farmacocinetice, va fi prioritar în condițiile problemelor de rezistență la preparatele

antibacteriene și polimorfismul genetic al CYP 2C19 [2, 10].

În funcție de polimorfismul genetic al CYP 2C19 pentru individualizarea dozării IPP se recomandă: la ML omeprasolul 20 mg/zi, lansoprasolul 30 mg/zi; la MI – omeprasolul 40 mg/zi, lansoprasolul 30 mg/zi; la MA – omeprasolul 40 mg/zi, esomeprasolul 20 mg/zi, lansoprasolul 60 mg/zi; la MUA – omeprasol 80 mg/zi, esomeprasol 40 mg/zi [14].

Terapia antisecretoare prin IPP în tratamentul ulcerului gastric și duodenal, se considera de o eficacitate maximă. Însă utilizarea repetată și de durată, datele noi de farmacocinetică și, îndeosebi, de farmacogenetică au evidențiat un șir de probleme în asigurarea eficacității și inofensivității IPP. Astfel, s-a constatat rezistența la IPP la circa 10% din pacienți, iar la 30% din bolnavi este insuficient efectul antisecretor al acestor preparate. Reieșind din aceste situații s-au inițiat studii experimentale și clinice pentru a elucida cauzele și de a elabora direcții noi de optimizare a terapiei antisecretoare. Printre acestea se estimează: majorarea dozei IPP; administrarea preparatelor în câteva prize (IPP în 2 prize); sinteza de compuși noi cu proprietăți prioritare față de IPP de I generație; elaborarea enantomerilor; crearea formelor medicamentoase ce pot contribui la o eliberare mai rapidă a IPP; asocierea IPP cu alte ligande, derivații gastrinei, ce activează pompa de protoni și crește eficacitatea de inhibare a secreției acide; combinarea IPP cu alte inhibitoare ale secreției gastrice (H₂-histaminoblo-cantele, inhibitoarele relaxării sfincterului inferior al esofagului etc.) [5, 8, 16].

Optimizarea tratamentului ulcerului gastric și duodenal prin majorarea dozei IPP nu se consideră ca optimă și demonstrată, deoarece la administrarea unei doze se inhibă circa 75% din pompele protonice, cantitate maximă ce se poate expune în lumenul canalelor secretorii [8]. Prescrierea preparatelor respective, îndeosebi de I generație, în 2 prize pare argumentată, deoarece acestea au o perioadă de înjumătățire de 1-2 ore și înainte de următoarea priză în sânge este un nivel mic de preparat. Studiile au demonstrat că la administrarea în 2 prize crește aria de sub curba concentrației și durata efectului antisecretor [16].

Căile cele mai perspective pentru optimizarea terapiei antisecretoare cu IPP se consideră: 1) obținerea de preparate noi cu proprietăți avantajoase (ilaprasol, tenatoprasol); 2) selectarea stereoisomerilor (S-isomeri: S-omeprasol (esomeprasol), S-pantoprasol, S-tenatoprasol; R-isomeri: R-lansoprasol (dexlansoprasol), R-rabepprasol); 3) elaborarea preparatelor (a) cu eliberare prelungită și controlată: omeprasol, lansoprasol (dexlansoprasol MR), rabepprasol; b) cu eliberare rapidă: omeprasol+hidrocarbonat de sodiu, esomepra-

sol+hidroxid de magneziu); 4) obținerea IPP sub formă de promedicamente (avelium); 5) asocierea IPP cu alte preparate (a) IPP+H₂-histaminoblocantele (omeprasol+famotinină etc.); b) IPP+ligand ce activează pompa protonică (omeprasol+acid succinic); c) asocierea a doi IPP (omeprasol+lansoprasol); 6) elaborarea de antiulceroase donatoare de monoxid de azot (NO-IPP – NO lansoprasol, furoxan IPP); 7) elaborarea de grupe noi de preparate ce inhibă pompa protonică (potasiu inhibitorii concurenți ai pompei protonice (K-BCPP). sau antagoniștii pompei acide: revaprasan, voroprasan, linaprasan și soraprasan) [3, 16].

Elaborarea de IPP de generația a II constituie una din strategiile prioritare în obținerea preparatelor noi mai eficiente și inofensive. Actualmente la diferite faze de studii clinice se află ilaprasolul și tenatoprasolul. Ilaprasolul este un derivat benzimidazolic, ce a demonstrat o activitate antisecretorie de 2-3 ori mai mare decât a omeprasolului, posibil datorită unui T_{0,5} de 2-3 ori mai mare [16].

Tenatoprazolul este un compus nou care, spre deosebire de alte IPP, nu este o moleculă de benzimidazol, dar un derivat imidazopiridinic cu un timp de înjumătățire prelungit. Ulterior a fost separat S-tenatoprazolul de sodiu, un enantomer ce asigură supresia acidului clorhidric mai efectiv ca esomeprasolul la administrare odată pe zi indiferent de mese [3].

Tenatoprasolul are o constantă de ionizare la prima etapă de protonare (pK_{a1}) egală cu 4,04 cu formarea formelor active ce se cuplează cu cisteina în pozițiile 813 și 822 ale pompei protonice. Studiile de farmacodinamică au demonstrat că preparatul asigură, la utilizarea timp de 7 zile, un pH de 4,5-5,5 și o supresie de durată a secreției. Din racematul de tenatoprasol a fost selectat S-tenatoprasolul de sodiu care după administrarea internă are o biodisponibilitate de 2 ori mai mare. Studiile de farmacodinamie au demonstrat că preparatul are un efect dozodependent și de durată de inhibare a secreției. Utilizarea odată pe zi s-a dovedit mai efectivă decât a esomeprasolului într-o priză. Aceste particularități ale S-tenatoprasolului de sodiu deschid noi posibilități de rezolvare a problemelor tratamentului ulcerului gastric și duodenal [5, 16].

O strategie importantă de creștere a eficacității IPP constă în elaborarea formelor medicamentoase cu eliberare prelungită și controlată în scopul suprimării secreției acide din timpul nopții și preîntâmpinarea „erupțiilor acide nocturne”, efect nedorit pentru IPP de I generație. Astfel de forme utilizate concomitent cu administrarea hranei seara vor face ca picul acțiunii să atingă la orele 2-3 noaptea cu preîntâmpinarea hiperacidității nocturne. În acest context s-au elaborat forme cu eliberare prelungită și controlată pentru omeprasol, lansoprasol (dexlansoprasol MR) și rabeprasol [3, 5, 16].

Dexlansoprasol cu eliberare modificată este o formă medicamentoasă cu eliberare duală întârziată a R-enantiomerului al lansoprasolului). Capsula conține 2 tipuri de granule, care eliberează medicamentul la diferite valori ale pH-ului (5.5 și 6.8), ce determină două picuri ale concentrației medicamentului în ser, prima la 1-2 ore, iar a doua la 4-5 ore [1, 3, 16].

Majoritatea IPP de I generație se eliberează sub formă gastrorezistente (capsule, comprimate, granule etc.), dar care au un șir de dezavantaje precum retenția absorbției preparatelor (medicamente cu eliberare întârziată). În acest context s-a inițiat elaborarea formelor cu eliberare rapidă, care conțin omeprasol+hidrocarbonat de sodiu, esomeprasol+hidroxid de magneziu. Efectul antisecretor al IPP din aceste forme este mai rapid decât din formele gastrorezistente. Utilizarea într-o priză diminuează asigură un control timp de 24 ore al pH-ului intragstral, iar administrarea înainte de somn – un control mai efectiv al secreției nocturne. Se consideră că bicarbonatul contribuie la o creștere a pH-ului cu majorarea absorbției omeprasolului și activarea IPP prin eliberarea de gastrină. Aceste particularități fac ca efectul antisecretor să nu depindă de folosirea hranei cu o inhibare mai efectivă a secreției gastrice [16].

Alevium este un precursor al omeprasolului care după absorbție este hidrolizat rapid în circulația sistemică în omeprasol. Are prioritate că este stabil în mediul acid și are o perioadă de înjumătățire mai lungă în plasmă datorită absorbției lente de-a lungul intestinului subțire. Preparatul s-a dovedit a inhiba mai semnificativ secreția sucului gastric cu menținerea unui pH > 4 în stomac pe o durată mai mare, precum și un pH mediu nocturn mai superior în comparație cu esomeprazol. Se consideră că alevium poate fi prioritar la pacienții cu simptome nocturne, precum și la bolnavii ce necesită o inhibare rapidă și completă a acidității (forme refractare, hemoragii) [3, 5, 16].

Vecamul este o combinație de omeprazol și acid succinic, un ligand care activează pompele de protoni din celulele parietale. În acest context crește eficacitatea IPP prin maximizarea activării pompelor de protoni fără a ține cont de administrarea produsele alimentare, menite să stimuleze pompele de protoni neactive la folosirea IPP [3, 6].

Asocierile dintre IPP și H₂-histaminoblocante. În prezent se cercetează asocierile dintre omeprasol și famotidina (OX17), tenatoprasol și H₂-histaminoblocant. Combinația omeprasol+famotidină reprezintă comprimate cu solubilitate rapidă care asigură un efect antisecretor mai rapid fără a diminua eficacitatea IPP. Administrarea preparatului din I zi a demonstrat o creștere cu 60% a duratei și timpului în care pH-ul intragastric era peste 4,0 comparativ cu omeprazol în monoterapie. Se consideră că suplimentarea H₂-histaminoblocantului contribuie

la o ameliorare mai eficientă a simptomelor nocturne [3, 16].

Secretol este un compus nou farmacologic care conține omeprasol și lansoprasol, aflat în studiu de faza II. Compușii combinați sunt susceptibili de a fi folosiți în anumite domenii de ineficacitate a preparatelor antisecretoare, dar nu pentru a servi drept competiție cu preparatele disponibile în prezent [3].

Monoxidul de azot (NO) se consideră, de rând cu prostaglandinele, un mediator cu efect protector asupra mucoasei gastrointestinale prin modularea circulației sanguine în mucoasă, producerea de mucus, cicatrizarea defectului ulceros, inhibarea adeziunii și activării neutrofilelor, blocarea degranulării mastocitelor. Din aceste considerente o atenție deosebită se acordă antisecretoarelor donatoare de NO cu efect gastroprotector. S-au elaborat compuși (nitroxibutil, furoxan, grupe nitrozotiol) care se atașează de antisecretoarele tradiționale ce duc la modificarea proprietăților fizico-chimice și eliberarea de NO. Inhibitorii pompei protonice îmbogății cu NO trebuie să se supună metabolizării prin enzimele tisulare (esterazele din peretele intestinal și ficat). Lansoprasolul îmbogățit cu NO (NMI-826) s-a dovedit mai efektiv în cicatrizarea ulcerului gastric comparativ cu lansoprasolul (90% contra 50%). Date similare s-au obținut și în cazul compușilor furoxan-IPP [16].

Potasiu blocanți competitivi ai pompei protonice (P-BCPP) reprezintă un grup heterogen de medicamente (derivați imidazopiridinici, pirimidinici, imidazonaftiridinici și chinolone) care realizează același mecanism de acțiune finală cu IPP. Blocanții pompei acide sunt baze slabe cu valori mari ale pKa și sunt stabile la valori mici ale pH-ului, proprietăți ce le permit a se concentra în mediul acid. Astfel, un preparat de acest gen, la o valoare a pKa de 6,0, va avea o concentrație de 100000 mai mare în canaliculele secretorii față de plasmă. La penetrarea în mediul acid se protonează, apoi se cuplează cu pompa protonică și crește pH-ul la nivele mai mari spre deosebire de IPP. Durata efectului antisecretor va depinde de T_{0,5}. Astfel, pentru menținerea unui efect antisecretor se vor obține preparate cu eliberare prelungită [5, 6, 16].

Această clasă de medicamente inhibă H⁺/K⁺-ATP-aza gastrică printr-un mecanism competitiv, dar reversibil. În consecință, K-BCPP nu necesită activarea pompei de protoni înainte de a atinge efectul lor antisecretor. P-BCPP prezintă un debut precoce al inhibării secreției acide datorită creșterii rapide a concentrației plasmatice maxime. Având în vedere profilul farmacocinetic și farmacodinamic ale P-BCPP, ele sunt susceptibile de a fi benefice ca o terapie la cerere pentru cazurile clinice dificile, ce nu răspund adecvat la preparatele existente. Caracteristica comparativă a IPP și potasiu inhibitorilor concurenți ai pompei protonice re-

levă un șir de particularități ale antagoniștilor direcți ai pompei protonice precum: acțiune directă fără activare prealabilă; cuplarea concurentă cu domeniul K⁺ al H⁺/K⁺-ATP-azei; crearea unor concentrații de 100000 ori mai mare ca în plasmă; dependența duratei de acțiune de T_{0,5} al preparatului; realizarea efectului terapeutic după prima priză [3, 5, 16].

Bibliografie

1. Hershcovici T., Jha L.K., Fass R. Деклансопразол – ингибитор протонной помпы в форме модифицированного высвобождения (MR), Рациональная фармакотерапия, 2015; 1 (34), p. 39-46.
2. Kuo C-H. et al. CYP 2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication, World J.Gastroentrol., 2014 nov; 20(43), p. 16029-16036.
3. Maradey-Romero C., Fass R. New and Future Drug Development for Gastroesophageal Reflux Disease, J. Neurogastroenterol Motil., 2014, jan; 20(1), p. 6–16.
4. Shin J.M., Sachs G. Long lasting inhibitors of the gastric H,K-ATPase, Expert Rev. Clin. Pharmacol., 2009 sep; 2(5), p. 461–468.
5. Shin J. M. et al. Molecular mechanisms in therapy of acid-related diseases, Cell Mol Life Sci., 2008 Jan; 65(2), p. 264–281.
6. Wang Y-K. et al. Current Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease Gastroenterol., Res Pract., 2013; 983653.
7. Ward R.M., Kearns Gr.L. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics. Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics, Paediatr. Drugs, 2013 april; 15(2), p. 119–131.
8. Yang Y.X., Metz D.C. Safety of proton pump inhibitor, Gastroenterology, 2010 oct.; 139(4), p. 1115-27.
9. Звягинцева Т.Д., Шагрород И.И. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний, Лики Украины. Диабет и сердце, 2012; 10(166), p.66-72.
10. Леонова М.В. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы, Медицинский совет, 2015; 17, p. 96-102.
11. Маев И.В. и др. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы, Медицинский вестник МВД, 2013; 3(64), с. 9-14.
12. Сереброва С.Ю. Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии, Лечащий врач, 2013; 2.
13. Сологова С.С., Максимов М.Л., Тарасов В.В. Фармакологические основы комбинированных антацидных лекарственных средств в профилактике и лечении кислотозависимых заболеваний, RMJ, 2014; 20, c.1464-1468.
14. Сычев Д.А., Миронова Н.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP 2D6 и CYP 2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике, Лаборатория, 2012; 4, с. 11-13.
15. Топчий Н.В., Топорков А.С. Ренессанс антацидов – надежная помощь врачу общей практики. RMJ, 2013, no. 13, p. 724-731.
16. Ткач, С.М., Передерий В.Г. Современные и перспективные подходы к ведению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, основанные на данных доказательной медицины, Сучастна гастроэнтерология, 2010; 6(56), с. 96-107.