



КАК ВЫБРАТЬ ИНГИБИТОР ПРОТОННОЙ ПОМПЫ БОЛЬНОМУ ГЭРБ?

Бордин Д.С.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Бордин Дмитрий Станиславович
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: (495) 303-17-71
E-mail: dbordin@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) наиболее эффективны для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Эффективность всех ИПП при длительном лечении ГЭРБ сходна. Однако ИПП отличаются скоростью наступления и продолжительностью антисекреторного действия, pH-селективностью, особенностями метаболизма, межлекарственного взаимодействия и лекарственных форм. В некоторых клинических ситуациях эти различия могут иметь существенное значение. В статье дана характеристика особенностей фармакокинетики ИПП. Показано, что на ранних сроках терапии определенные преимущества в скорости наступления эффекта имеет лансопризол, что потенциально повышает приверженность больного к лечению. Особенности метаболизма в системе цитохромов P450 обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий пантопризола, что делает его наиболее безопасным при наличии у больного ГЭРБ сопутствующей патологии и необходимости приема препаратов для ее лечения.

Ключевые слова: ГЭРБ; ингибиторы протонной помпы; фармакокинетика ИПП.

SUMMARY

Proton pump inhibitors (PPI) are most effective for the gastroesophageal reflux disease (GERD) treatment. The effectiveness of PPI in the long-term treatment of GERD is similar. However, the PPI are different according to fast onset and duration of antisecretory action, pH-selectivity, metabolism, interactions with other medicines and dosage forms. In some clinical situations, these differences can be significant. In this article was described features of the pharmacokinetics of PPI. It was shown that the early stages of treatment of certain advantages in speed of onset of effect is lansoprazole, which potentially increases the patient's adherence to treatment. Metabolism in the cytochrome P450 system provides the lowest profile of pantoprazole drug interactions, making it the most secure in the presence of GERD in a patient comorbidities and need for drugs used to treat it.

Keywords: GERD; proton pump inhibitors; pharmacokinetics of PPI.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) наиболее эффективны для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Они превосходят блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, прокинетики, цитопротекторы и плацебо как по темпам заживления эрозий при рефлюкс-эзофагите, так и по эффективности контроля симптомов. Все современные ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол) являются замещенными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиридинолом и бензимидазольном кольцах. Это слабые основания, которые накапливаются в секреторных

канальцах париетальных клеток, где при низких значениях pH трансформируются в химически активную форму (тетрациклический сульфенамид) и необратимо связываются с H^+/K^+ -АТФазой (протонной помпой), блокируя кислотопродукцию. Ее восстановление происходит после встраивания в мембрану секреторных канальцев новых протонных помп, свободных от связи с активным метаболитом ИПП, поэтому продолжительность антисекреторного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп. Таким образом, все препараты данной группы имеют одинаковый

механизм действия, обеспечивающий сходство их клинических эффектов, при этом каждый ИПП имеет особенности фармакокинетики, определяющие их индивидуальные свойства. Важно отметить, что ИПП отличаются особенностями трансформации неактивной молекулы в активную при разных значениях pH, что отражается на их селективности и, вероятно, безопасности. Метаболизм ИПП происходит в печени с участием изоформ цитохрома P450, однако при этом также есть определенные отличия, имеющие практическое значение.

Финальный процесс кислотопродукции осуществляется транспортным ферментом H^+/K^+ -АТФазой, встроенным в канальцевую мембрану париетальной клетки фундального отдела желудка. Она обеспечивает транспорт протона (H^+) из цитозоля париетальной клетки в просвет секреторного канальца в обмен на ион K^+ . Транспорт осуществляется с затратой энергии АТФ против градиента концентрации: для ионов K^+ этот градиент — около 10, для протона — до 4 миллионов, поскольку внутриклеточный pH 7,4, а в просвете секреторного канальца достигает 0,8. Ионы Cl^- диффундируют из париетальной клетки через специфические хлорные каналы, в просвете секреторного канальца взаимодействуют с протоном, в результате чего образуется соляная кислота. В межпищеварительный период мембрана секреторных канальцев содержит лишь незначительное количество протонных помп, обеспечивающих базальную секрецию, при этом большая часть молекул H^+/K^+ -АТФазы находится в тубуловезикулах цитоплазмы париетальной клетки и не активна. После стимуляции кислотопродукции это соотношение меняется, значительная часть тубуловезикул встраиваются в канальцевую мембрану, в результате возрастает количество активных протонных помп, обеспечивающих стимулированную

секрецию соляной кислоты, однако и при этом около трети протонных помп остается в тубуловезикулах цитоплазмы (то есть не активны).

Открытие протонной помпы в 1970-е годы стимулировало поиск веществ, способных блокировать ее работу. Первый ингибитор протонной помпы омепразол был синтезирован в конце 1978 года и спустя 10 лет был рекомендован для широкого клинического применения. За минувшие годы омепразолом лечились десятки миллионов больных. Затем в клиническую практику вошли лансопразол, пантопразол, рабепразол. Следующим шагом стала разработка и внедрение моноизомеров ИПП. Первым из них стал левовращающий изомер омепразола — эзомепразол. Второй — правовращающий моноизомер лансопразола — декслансопразол, получивший разрешение на клиническое использование в США, был представлен в мае 2009 года на Американской гастро неделе (DDW) в Чикаго.

Наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения ГЭРБ оказались ИПП. Их лечебный эффект основан на уменьшении объема и модификации состава (снижении повреждающего потенциала) рефлюктанта путем подавления кислотопродукции, что создает условия для прекращения симптомов и заживления повреждений слизистой оболочки пищевода (см. рис.). Метаанализ клинических исследований, посвященных медикаментозному лечению изжоги, показал, что вероятность ее устранения возрастает по мере увеличения степени угнетения секреции кислоты (относительный риск (ОР) изжоги при назначении прокинетиков составил 0,86 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,73 – 1,01); антагонистов H_2 -рецепторов — 0,77 (95%-ный ДИ 0,60 – 0,99); ингибиторов протонного насоса — 0,37 (95%-ный ДИ 0,32 – 0,44) [1]. Отмечено, что 4-недельный прием ИПП обеспечивает заживление рефлюкс-эзофагита у 90%

Рисунок



больных [2]. ИПП наиболее эффективны для поддержания эндоскопической ремиссии ГЭРБ. Стандартная доза ИПП лучше предотвращает рецидив рефлюкс-эзофагита, чем плацебо (ОР обострения 0,26; 95%-ный ДИ 0,19–0,36), H_2 -блокаторы рецепторов гистамина (ОР 0,36; 95%-ный ДИ 0,28–0,46) и поддерживающая (половинная) доза ИПП (ОР 0,63; 95%-ный ДИ 0,55–0,73). Половинная доза ИПП превосходит плацебо (ОР рецидива рефлюкс-эзофагита 0,46; 95%-ный ДИ 0,38–0,57) и H_2 -блокаторы (ОР 0,57; 95%-ный ДИ 0,47–0,69) [3].

В настоящее время большинство исследований демонстрируют, что эффективность сопоставимых доз различных ИПП в курсовом лечении ГЭРБ примерно одинакова [4]. Однако ИПП отличаются скоростью наступления и продолжительность антисекреторного действия, рН-селективность, особенности метаболизма, межлекарственного взаимодействия и лекарственных форм. В некоторых клинических ситуациях эти различия могут иметь существенное значение, поэтому остановимся на них подробно.

Основные показатели фармакокинетики ИПП представлены в таблице. Время начала и скорость наступления антисекреторного эффекта определяются несколькими факторами. Как отмечено выше, далеко не все протонные помпы обкладочной клетки встроены в мембрану секреторных канальцев (активны) даже в момент стимуляции. ИПП вступает в ковалентную связь и необратимо блокирует только активные помпы. Поскольку все ИПП имеют довольно короткий период полураспада ($T_{1/2}$), их антисекреторный эффект развивается сравнительно медленно. В первый прием ИПП ингибируются те протонные помпы, которые активны в данный момент, во второй прием — те, которые стали активными после приема первой дозы, и так далее. Этот процесс циклично повторяется до достижения динамического равновесия, когда в среднем к третьему дню приема ИПП заблокированными оказываются примерно 70% помп [5].

Вторым показателем, определяющим скорость развития эффекта ИПП, является биодоступность препарата. Наименьшая биодоступность

у омепразола, после первого приема она составляет 30–40% и повышается до 60–65% к седьмой дозе. В отличие от него биодоступность уже начальной дозы лансопризола составляет 80–90%. Это определяет быстрое начало действия лансопризола, выявляемое при рН-мониторинге. Так, по нашим данным (многоцентровое исследование LIEDER, $n = 121$), первый прием лансопризола (ланзоптол, KRKA) в дозе 30 мг оказывает выраженный антисекреторный эффект (время с рН в желудке в течение суток больше 4 в среднем 71% против 12% исходно, $p < 0,001$), следствием чего является прекращение заброса кислоты в пищевод — нормализация индекса DeMeester (снижение в среднем с 28,3 до 4,3, $p < 0,001$). Клинически это проявляется быстрым уменьшением и купированием симптомов. Так, уже первый прием ланзоптола обеспечил уменьшение выраженности изжоги у 43,1% больных, регургитации — у 36,5%. У 25% больных изжога была купирована к третьему дню лечения, у 50% — к пятому, и у 75% — к восьмому дню лечения. Регургитация у четверти больных была купирована ко второму дню, у половины — к шестому, у 75% — к девятому дню.

Двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое исследование эффективности омепразола и лансопризола, проведенное D. O. Castell и соавт. у 1284 больных эрозивным рефлюкс-эзофагитом, показало преимущество лансопризола в дозе 30 мг перед омепразолом в дозе 20 мг в скорости уменьшения и купирования симптомов, при этом сроки заживления эрозий были сходны [6]. Таким образом, большая биодоступность обеспечивает преимущество сопоставимой дозы лансопризола перед омепразолом в купировании симптомов на ранних сроках терапии, которое, впрочем, при длительном приеме утрачивается и не отражается на сроках заживления рефлюкс-эзофагита.

У всех ИПП продолжительность антисекреторного эффекта коррелирует не с концентрацией

Таблица

ФАРМАКОКИНЕТИКА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ [Hubber R. et al., 1996; Welage L. S., Berardi R. R., 2000; Andersson T. et al., 1998; Spencer C. M., Faulds D., 2000; Yasuda S. et al., 1994]					
Параметры	Омепразол 20 мг	Эзомепразол 40 мг	Лансопризол 30 мг	Пантопризол 40 мг	Рабепразол 20 мг
Биодоступность (%)	30–65	64–89	80–85	77	52
C_{max} (мг/л)	0,56–1,67		0,75–1,15	1,1–3,1	
AUC ($\mu\text{mol}/\text{л}\cdot\text{ч}$)	1,11–2,23	4,32–11,21	5,01	9,93	2,12
$T_{1/2}$ (ч)	0,5–1,2	1,2	1,3–3,0	1,0–1,9	1,0–2,0
T_{max} (ч)	0,5–3,5		1,7	1,1–3,1	2,0–5,0

препарата в плазме крови, но с площадью под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC), которая отражает количество препарата, достигшего протонной помпы [7]. Следует отметить, что биодоступность и AUC омепразола и эзомепразола увеличиваются в течение первых дней приема препаратов, после чего достигают плато. У лансопризола, пантопризола и рабепразола эти показатели не меняются. После первого приема ИПП наиболее высокий показатель AUC у пантопризола. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» после первого приема эзомепразола ниже, но она нарастает и к 7-му приему несколько превосходит таковую пантопризола. Показатель AUC омепразола ниже, чем у других ИПП. Клиническое значение данного факта сводится главным образом к кратности приема препаратов. Омепразол следует назначать 2 раза в день. Препараты с наибольшим показателем AUC (пантопризол и эзомепразол) большинству больных достаточно принимать однократно. Очевидно, что у несколько меньшей доли больных это справедливо для лансопризола и рабепразола. Кратность приема препарата, в свою очередь, связана с проблемой комплаентности больного, ведь большинству людей добросовестно выполнять предписание об однократном приеме легче, чем принимать лекарство 2 раза в день. Приверженность лечению и соблюдение режима приема лекарств больным — важнейший фактор эффективности лечения.

Следующий показатель, отличающий ИПП, — их рН-селективность. Как известно, все ИПП защищены кислотоустойчивой оболочкой, благодаря которой проходят через желудок, не подвергаясь преждевременному превращению в сульфенамид. Они всасываются в щелочной среде тонкой кишки, с кровотоком проходят через печень и избирательно накапливаются в зонах с низким значением рН. В секреторных канальцах париетальных клеток, где рН достигает 0,8, концентрация ИПП почти в 1000 раз превышает таковую в крови. Здесь молекула ИПП претерпевает ряд изменений: протонирование, превращение в активное вещество сульфенамид, который образует ковалентную связь с SH-группами цистеинов H^+/K^+ -АТФазы и необратимо блокирует ее. Быстрая активация ИПП возможна только в кислой среде при $pH < 3,0$, при более высоких значениях рН трансформация замедляется. Поскольку все ИПП являются слабыми основаниями, проницаемость клеточных мембран, определяющая накопление ИПП, и диапазон рН, при котором происходит их активация, зависят от величины pK_a для азота в структуре пиридина. При высоких значениях рН, превышающих pK_a , ИПП легко проникают через клеточные мембраны, при обратном соотношении, когда рН ниже pK_a , ИПП протонируются, при этом они приобретают положительный заряд и утрачивают способность преодолевать мембрану. Для пантопризола pK_a составляет 3, для омепразола, эзомепразола

и лансопризола — 4, для рабепразола — 4,9. Поэтому, при рН 1–2 в просвете секреторных канальцев все ИПП избирательно накапливаются, быстро превращаются в сульфенамид и действуют одинаково эффективно. При повышении рН их трансформация замедляется: скорость активации пантопризола снижается в 2 раза при рН 3; омепразола, эзомепразола и лансопризола — при рН 4; рабепразола — при рН 4,9. Пантопризол практически не превращается в активную форму при рН 4, омепразол, эзомепразол и лансопризол — рН 5, когда активация рабепразола еще происходит. Таким образом, пантопризол рассматривается как наиболее рН-селективный, а рабепразол — как наименее рН-селективный ИПП [8; 9].

Одними авторами способность рабепразола активироваться в широком диапазоне рН рассматривается как его преимущество, поскольку с ней связывают быстрый антисекреторный эффект [10]. По мнению других, низкая рН-селективность является его недостатком. Дело в том, что сульфенамиды потенциально способны взаимодействовать не только с SH-группами цистеинов протонной помпы, но с любыми SH-группами организма [11]. Важно отметить, что протонные помпы (H^+/K^+ -или H^+/Na^+ -АТФазы), помимо париетальных клеток, выявлены в клетках других органов и тканей: в эпителии кишечника [12] и желчного пузыря [13], почечных канальцах [14], эпителии роговицы [15], мышцах [16], клетках иммунной системы (нейтрофилах, макрофагах и лимфоцитах) [17], остеокластах [18] и так далее. Из этого следует, что при условии активации ИПП за пределами секреторных канальцев париетальной клетки имеется теоретическая возможность их воздействия на все эти структуры. В клетках организма есть органеллы с кислой средой (лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы), где рН 4,5–5,0, поэтому они могут быть потенциальными мишенями ИПП (в частности, рабепразола). Таким образом, для избирательного накопления именно в секреторных канальцах париетальной клетки pK_a ИПП должен быть ниже 4,5 [19]. Ряд этих факторов обсуждается в качестве патогенетических механизмов возможных побочных эффектов при длительной терапии ИПП. Так, описана возможность блокирования вакуолярной H^+ -АТФ-азы нейтрофилов, что может повысить восприимчивость больного к инфекциям.

Следующей важной проблемой является вероятность изменения эффектов лекарственных средств при совместном приеме с ИПП. Известно, что метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P450: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. В процессе метаболизма происходит снижение их монооксидазной активности. Сравнительное исследование *in vitro* ингибирующего эффекта всех 5 ИПП на эти ферментные системы выявило значительные отличия. Было показано, что CYP2C9 ингибируют все ИПП, в меньшей мере — эзомепразол. Наибольшее ингибирующее действие в отношении CYP2C19

проявляет лансопризол, в меньшей степени — омепразол и эзомепразол. Еще ниже эффект рабепразола, однако значительное ингибирующее воздействие на активность CYP2C19 оказывает его тиоэфир, образующийся в ходе неферментного метаболизма. Наименьшее влияние на CYP2C19 оказывает пантопризол. Снижение активности CYP2D6 показано только для тиоэфира рабепразола. Наибольшее ингибирующее воздействие на CYP3A4 *in vitro* было показано у пантопризола, за ним следуют (по мере уменьшения эффекта) омепразол, эзомепразол и рабепразол. Минимально на CYP3A4 воздействует лансопризол [20]. Снижение монооксидазной активности изоформ цитохрома P450 лежит в основе межлекарственных взаимодействий и возможных побочных эффектов ИПП. Наибольшее значение придается воздействию на CYP2C19, поскольку он участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов. В частности, описано, что в процессе метаболизма омепразол и частично лансопризол замедляют метаболизм антипирина, карбамазепина, циклоспорина, диазепамы, дигоксина, нифедипина, фенитоина, теофиллина, R-варфарина [21]. Среди ИПП пантопризол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450, поскольку после инициального метаболизма в этой системе дальнейшая биотрансформация происходит под воздействием сульфаттрансферазы цитозоля. Это объясняет меньший потенциал межлекарственных взаимодействий пантопризола, чем у других ИПП [22]. Поэтому пантопризол предпочтительнее у больных, получающих несколько лекарственных препаратов.

Недавно было обнаружено и исследуется лекарственное взаимодействие ИПП и антиагреганта клопидогреля, широко применяемого при лечении больных ишемической болезнью сердца. По сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой ее комбинация с клопидогрелем значительно снижает частоту возникновения рецидивов острого инфаркта миокарда (ОИМ). Для уменьшения риска гастроинтестинальных осложнений больным, получающим такую терапию, назначают ИПП. Поскольку клопидогрель является пролекарством, биоактивация которого опосредована изоферментами цитохрома P450, в основном CYP2C19, прием ИПП, метаболизируемых этим цитохромом, может снизить активацию и антиагрегантный эффект клопидогреля.

В мае 2009 года на 32-й Ежегодной конференции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions — SCAI) были представлены данные, свидетельствующие, что одновременное использование клопидогреля и ИПП значительно повышает риск возникновения больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относятся инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарная смерть.

Такой вывод был сделан по результатам широкомасштабного исследования, проведенного в США при анализе базы данных *Medco*, оценившего риск осложнений при одновременном приеме ИПП и клопидогреля у больных, перенесших стентирование. Оказалось, что риск возникновения больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, принимавших ИПП совместно с клопидогрелем ($n = 9862$), составил 25%, в то время как у не принимавших ИПП ($n = 6828$) риск был ниже — 17,9%. В связи с этим SCAI выпустило официальное заявление, в котором говорится о необходимости дополнительного изучения данной проблемы. FDA опубликовала сообщение о возможном уменьшении эффекта клопидогреля при приеме ИПП (омепразола) и нежелательности использования такой комбинации [23].

В марте 2009 года опубликовано популяционное когортное исследование типа случай-контроль среди жителей Онтарио в возрасте 66 лет и старше, которые начали прием клопидогреля после выписки из больницы после лечения ОИМ ($n = 13636$). Основную группу составили 734 больных, умерших или повторно госпитализированных с ОИМ в течение 90 дней после выписки из стационара. В группу контроля вошли 2057 больных, которые были соотнесены с основной по возрасту и предсказанной вероятности ранней смерти (в пределах 0,05), определяемой с помощью модели предсказания кардиального риска. Учитывался прием ИПП во время терапии клопидогрелем. В ходе первичного анализа обнаружена существенная связь повторной госпитализации по поводу ОИМ с текущим приемом ИПП (скорректированное ОШ 1,27, 95%-ный ДИ 1,03 – 1,57). Стратифицированный анализ не выявил связи приема пантопризола с повторным ОИМ у больных, получающих клопидогрель (ОШ 1,02, 95%-ный ДИ 0,70 – 1,47). Напротив, другие ИПП были ассоциированы с повышением риска повторного ОИМ в течение 90 дней после выписки на 40% (ОШ 1,40, 95%-ный ДИ 1,10 – 1,77). Таким образом, у больных, принимающих клопидогрель после острого инфаркта миокарда, сопутствующий прием ИПП, ингибирующих цитохром P450 2C19 (омепразол, лансопризол или рабепразол), связан с повышенным риском повторного ОИМ. Этот эффект, не наблюдаемый при терапии пантопризолом, по-видимому, отражает нарушение метаболической биоактивации клопидогреля. Авторы сделали вывод, что до появления дальнейших данных о клиническом значении лекарственных взаимодействий с клопидогрелем сопутствующую терапию клопидогрелем и ИПП, кроме пантопризола, следует по возможности ограничить [24].

В опубликованном в июле 2009 года обзоре литературы о взаимодействии ИПП и клопидогреля

(PubMed с 1980 года по январь 2009 года, абстракты съезда Американской ассоциации сердца (American Heart Association) 2008 года и научной сессии SCAI 2009 года), отмечено, что есть достаточно данных, свидетельствующих, что омепразол имеет значимое лекарственное взаимодействие с клопидогрелем. Относительно взаимодействия с ним других ИППП требуются дальнейшие исследования. При необходимости использования ИППП у больных, принимающих клопидогрель, рекомендовано отдавать предпочтение пантопразолу [25].

Данные эпидемиологических исследований, в частности, исследование МЭГРЕ, проведенное в России, свидетельствуют, что распространенность ГЭРБ увеличивается с возрастом. Если у респондентов до 44 лет количественные признаки ГЭРБ выявляются в 10,8%, то после 60 лет — в 18,8%, при этом у пожилых женщин распространенность ГЭРБ достигает 24% [26]. У больных пожилого возраста, как правило, наблюдается несколько хронических заболеваний. Так, по данным А. А. Машаровой (2008), у 59,3% пожилых больных ГЭРБ выявляется артериальная гипертензия, у 41,1% — ишемическая болезнь сердца. Таким образом, значительное число пожилых больных ГЭРБ нуждается в одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Pinxteren B., Numan M.E., Bonis P.A. et al. Shortterm treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — № 4. — CD002095.
2. Holtmann G., Adam B., Liebrechts T. Review article: the patient with gastro-oesophageal reflux disease — lifestyle advice and medication // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20, Suppl. 8. — P. 24–27.
3. Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review) // The Cochrane Library. — 2009. — Issue 2. — Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
4. Thomson A.B. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2000. — Vol. 2, № 6. — P. 482–493.
5. Sachs G., Shin J.M., Vagin O. et al. The gastric H, K ATPase as a drug target: past, present, and future // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41, Suppl. 2. — S. 226–242.
6. Castell D.O., Richter J.E., Robinson M. et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91, № 9. — P. 1749–1757.
7. Исаков В. А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. — М.: Академкнига, 2001. — С. 14.
8. Moldin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. — Schnetztop-Verlag GmbH D-Konstanz, 1998. — P. 126–145.
9. Ткач С. М. Сходства и различия ингибиторов протонной помпы: какой препарат считать оптимальным? // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — Т. 2, № 12. — P. 89–93.
10. Надинская М. Ю. Рабепразол (париет) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — Т. 1. — С. 2–12.
11. Besancon M., Simon A., Sachs G. et al. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272, № 36. — P. 22438–22446.
12. Spicer Z., Clarke L.L., Gawenis L.R. et al. Colonic H (+) — K (+) — ATPase in K (+) conservation and electrogenic Na (+) absorption during Na (+) restriction // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2001. — Vol. 281, № 6. — G1369–1377.
13. Marteau C., Sastre B., Icomidis N. et al. pH regulation in human gallbladder bile: study in patients with and without gallstones // Hepatology. — 1990. — Vol. 11, № 6. — P. 997–1002.

Если для лечения ГЭРБ у такого больного необходимо использовать ИППП, то с учетом профиля лекарственного взаимодействия предпочтение следует отдавать пантопразолу, к примеру, нольпазе (KRKA).

Известны клинические ситуации, когда больные, особенно пожилые, испытывают затруднение при глотании лекарств в форме капсул. При этом в большинстве случаев капсулы ИППП нельзя открывать, так как лекарство не должно контактировать с кислой средой желудка. Исключением являются капсулы, содержащие пеллеты (ультоп, лансоптол, KRKA). Таким больным следует назначать ИППП в таблетках (пантопразол, рабепразол), извлеченные из капсул пеллеты либо растворимые формы (эзомепразол МАПС).

Резюмируя вышеизложенное, отметим, что ингибиторы протонной помпы наиболее эффективны для лечения рефлюкс-эзофагита и контроля симптомов ГЭРБ. При этом эффективность всех ИППП при длительном лечении ГЭРБ сходна. На ранних сроках терапии определенные преимущества в скорости наступления эффекта имеет лансопразол, что потенциально повышает приверженность больного к лечению. При наличии сопутствующей патологии и необходимости приема препаратов для ее лечения (полифармации) наиболее безопасен пантопразол.

14. Wang W.H., Giebisch G. Regulation of potassium (K) handling in the renal collecting duct // Pflugers Arch. — 2009. — Vol. 458, № 1. — P. 157–168.
15. Bonanno J.A. K (+) — H+ exchange, a fundamental cell acidifier in corneal epithelium // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 260, № 3, Pt 1. — C618–625.
16. McDonough A.A., Youn J.H. Role of muscle in regulating extracellular [K+] // Semin. Nephrol. — 2005. — Vol. 25, № 5. — P. 335–342.
17. Zedwitz-Liebenstein K., Wenisch C., Patruta S. et al. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30. — P. 1118–1122.
18. Mizunashi K., Furukawa Y., Katano K. et al. Effect of omeprazole, an inhibitor of H+,K+-ATPase, on bone resorption in humans // Calcif. Tissue Int. — 1993. — Vol. 53. — P. 21–25.
19. Лапина Т. Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы // Клинические перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2009. — № 4.
20. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlström M. et al. Comparison of 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, № 8. — P. 821–827.
21. Blume H., Donath F., Warnke A. et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Saf. — 2006. — Vol. 29, № 9. — P. 769–784.
22. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D. et al. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders // Drugs. — 2003. — Vol. 63, № 1. — P. 101–133.
23. Каминный А. И. Терапия антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Соотношение риска и пользы // Леч. врач. — 2009. — Т. 7. — С. 49–54.
24. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel // CMAJ. — 2009. — Vol. 180, № 7. — P. 713–718.
25. Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors // Ann. Pharmacother. — 2009. — Vol. 43, № 7. — P. 1266–1274.
26. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — Т. 6. — С. 4–12.