

Синтез или разрушение: длительность эффекта ингибиторов протонной помпы

Сакс Г., Шин Дж.М., Прага В., Хоган Д.

## Введение

Возобновление секреции соляной кислоты при использовании ингибиторов протонной помпы составляло серьезную проблему с момента появления этого класса препаратов. Изначально было показано, что подобные агенты вступают в ковалентные взаимодействия: вначале происходит накопление активных форм лекарства в секретирующих кислоту париетальных клетках, а затем они образуют дисульфидные связи с цистеиновыми остатками H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФазы [1]. Позднее было установлено, что секреция кислоты восстанавливается. Исследования последних лет, направленные на изучение механизма действия ингибиторов протонной помпы, помогли раскрыть и патогенез описываемого феномена.

## Восстановление активности протонного насоса

Под действием ингибиторов протонная помпа инактивируется, однако затем ее активность вновь возвращается к прежнему уровню. Если принять, что регенерация протонной помпы служит единственным фактором, влияющим на продолжительность ингибирования, то тогда полупериод процесса восстановления ее активности после приема препарата должен быть кратен 54 ч (это время образования нового протонного насоса).

Однако на фоне введения крысам омепразола в течение 7 дней полупериод реактивации АТФазы равняется 15 ч, а возобновление секреции кислоты – 20 ч [2]. У человека после приема лансопризола полупериод восстановления выработки кислоты составляет 12,9 ч; омепразола (и, возможно, рабепразола) – 27,5 ч; а пантопризола – 45,9 ч [3]. Таким образом, поскольку цикл оборота протонной помпы остается постоянным, разница в продолжительности ингибирования на фоне использования препаратов этого класса может быть обусловлена отличиями в длительности сохранения связей с остатками цистеина протонного насоса (т.н. время покоя).

## «Мишени» для связывания и исчезновение ингибирующего эффекта

«Мишенями» ингибиторов протонной помпы являются остатки цистеина АТФазы. Омепразол и остальные препараты взаимодействуют с остатками цистеина в положении 813, лансопризол – с цистеином 321, пантопризол – с цистеином 822 (рис. 1) [4,5]. Уникальность цистеина в положении 822 как сайта связывания заключается в том, что он глубоко погружен в мембранный домен протонной помпы (в отличие от других остатков цистеина, которые расположены на его эктоплазматической поверхности).

Наличие описанных особенностей в положении цистеина как «мишени» для связывания отчасти объясняет тот факт, что при использовании различных ингибиторов протонной помпы скорость восстановления активности АТФазы варьирует. Результаты опытов *in vitro*, в ходе которых на изолированные железы желудка кролика воздействовали омепразолом, позволяют предполагать возможность восстановления активности протонного насоса под действием таких восстановителей, как глутатион и дитиотреитол [6,7].

С целью выявить отличия по продолжительности сохранения связывания ингибиторов протонной помпы с цистеиновыми остатками фермента на крысах были проведены эксперименты *in vivo* [8]. Они аналогичны опытам *in vitro* с изучением влияния таких агентов на скорость восстановления активности протонной помпы после использования ее ингибиторов. Подопытным животным вводили подкожно омепразол, эзомепразол, лансопризол, рабепразол или пантопризол в дозе 30 мг/кг, а затем гистамин (40 мг/кг) для стимуляции желудочной секреции. Через 2 ч, когда секреция кислоты под действием ингибиторов протонной помпы была блокирована на 90%, а активность самой АТФазы – на 70% (по сравнению с контрольной группой), фермент экстрагировали из клеток слизистой желудка и инкубировали его с глутатионом или дитиотреитолом в течение 0–60 мин [8].

На фоне экспозиции указанных агентов активность протонных насосов, угасая вследствие применения омепразола, эзомепразола, рабепразола и лансопризола, восстанавливалась *in vitro* в течение 60 мин. В условиях *in vivo* активность АТФазы после обработки пантопризолом не восстанавливалась даже на фоне экспозиции глутатиона или дитиотреитола (рис. 2). Эти данные свидетельствуют о том, что восстановление активности

протонного насоса после использования омепразола, эзомепразола, рабепразола и лансопразола обусловлено как эффектом глутатиона в отношении париетальных клеток, так и синтезом фермента *de novo*. Более длительное действие пантопразола в отношении секреции соляной кислоты объясняется тем, что происходит только синтез АТФазы *de novo*, а дисульфидные связи не разрушаются [8]. В отличие от остатков цистеина в положениях 321 и 813, цистеин 822 – уникальный сайт связывания пантопразола – остается недоступным действию восстановителей как *in vitro*, так и *in vivo*.

Хотя клинические данные, которые подтверждали бы эти наблюдения, ограничены, пролонгированное связывание пантопразола может служить объяснением, почему его эффективность выше по сравнению с другими препаратами этого класса. В пользу этого указывают результаты исследований с использованием модели пентагастрина человека [9]: 36 клинически здоровых лиц получали 40 мг пантопразола или 20 мг омепразола, после чего была проведена стимуляция пентагастрином (инфузия через 24 ч после приема ингибитора протонной помпы). Полупериод возобновления секреции соляной кислоты составил 5 ч для омепразола и 12 ч для пантопразола при условии, что степень ингибирования не превышала 10 мЭкв/ч (рис. 3). Следовательно, у пантопразола продолжительность действия гораздо больше ( $p < 0,01$ ) [9].

### **Заключение**

Полупериод восстановления секреции соляной кислоты при использовании большинства ингибиторов протонной помпы составляет порядка 20 ч, за исключением пантопразола (46 ч), что может быть обусловлено различиями по времени покоя. При использовании пантопразола секреция соляной кислоты возобновляется преимущественно благодаря синтезу АТФазы *de novo*, а не разрушению дисульфидных связей. Скорее всего, это связано с особенностью структуры сайта для связывания пантопразола – цистеинового остатка в положении 822, который погружен в мембранный домен протонного насоса. Поэтому длительность сохранения эффекта пантопразола больше по сравнению с другими ингибиторами протонной помпы.

*Реферат подготовлен к.м.н. Е.Б. Третьяк  
по материалам статьи  
G. Sachs, J.M. Shin, V. Pratha, D. Hogan*

*«Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors». Drugs of Today 2003, 39 (Suppl. A): 11–14*

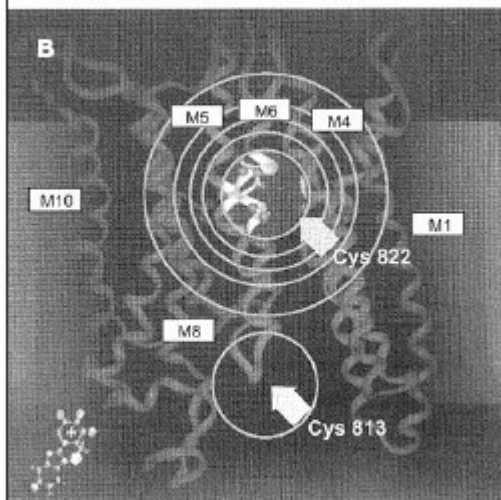
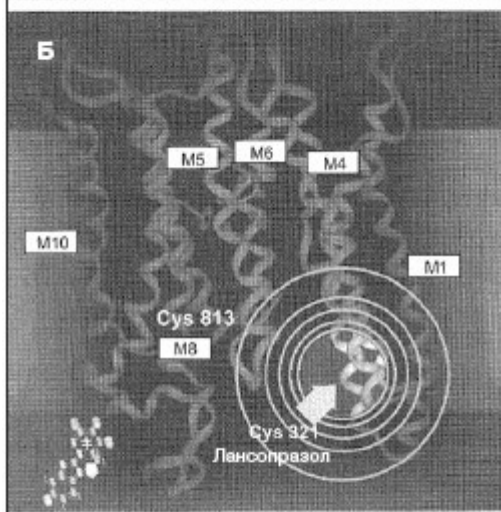
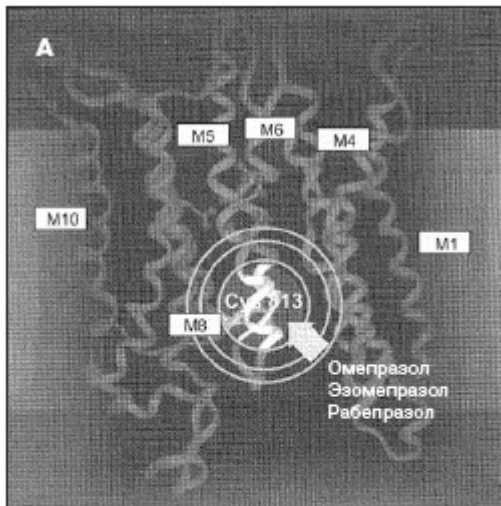
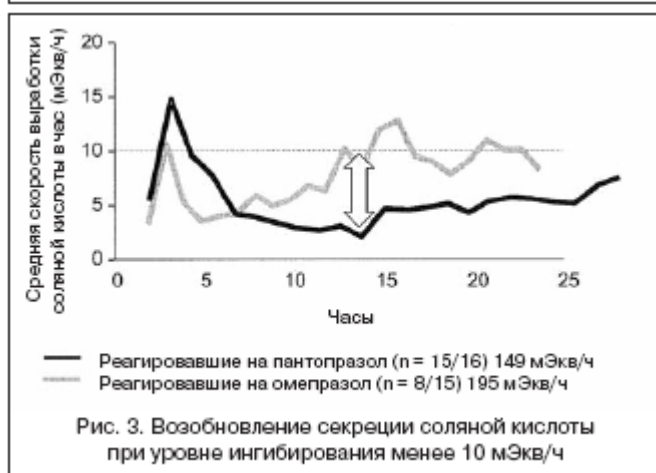
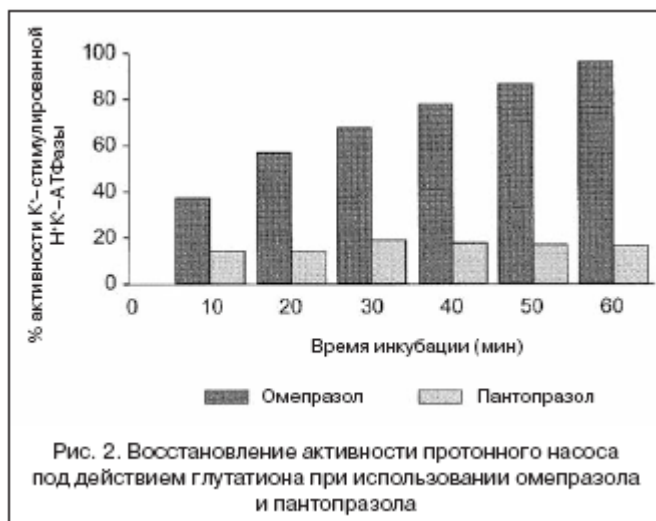


Рис. 1. Локализация остатков цистеина – «мишеней» для (А) омепразола, эзомепразола и рабепразола; (Б) лансопразола; (В) пантопразола



## Литература:

1. Modiin, I., Sachs, G. *Acid Related Diseases: Biology And Treatment*. Schnetztor Verlag: Konstanz 1998.
2. Gedda, K., Scott, D., Besancon, M., Lorentzon, R., Sachs, G. Turnover of the gastric H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion. *Gastroenterology* 1995, 109: 1134–41.
3. Katashima, M., Yamamoto, K., Tokuma Y., Hata, T., Sawada, Y, Iga, T. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998, 23: 19–26.
4. Besancon, M., Simon, A., Sachs, G., Shin, J.M. Sites of reaction of the gastric H,K ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997, 272: 22438–46.
5. Tomiyama, Y, Morii, M., Takeguchi, N. Specific proton pump inhibitors E3810 and lansoprazole affect the recovery process of gastric secretion in rats differently. *Biochem Pharmacol* 1994, 48:2049–55.
6. Im, W.B., Blakeman, D.R, Sachs, G. Reversal of anti-secretory activity of omeprazole by sulfhydryl compounds in isolated rabbit gastric glands. *Biochim Biophys Acta* 1985, 845: 54–9.
7. Fujisaki, H., Shibata, H., Oketani, K. et al. Inhibition of acid secretion by E3810 and omeprazole, and their reversal by glutathione. *Biochem Pharmacol* 1991, 42:321–8.
8. Shin, J.M., Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology*

2002, 123(5): 1588–97.

9. Pratha, V.S., Karlstadt, R.G., Lynn, R.B. et al. Pantoprazole affords long-term inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion in healthy subjects. *Am J Gastroenterol* 2002, 97(Suppl O): S49.