

Klinická farmakologie inhibitorů protonové pumpy se zaměřením na pantoprazol

Otto Mayer

Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň

Inhibitory protonové pumpy (IPP) jsou nejúčinnější antisekretorické léky pro léčbu onemocnění souvisejících s žaludeční aciditou. První látkou zavedenou do terapie byl koncem 80. let omeprazol. Představoval výrazný posun v terapii, neboť při inhibici protonové pumpy (žaludeční ATPázy), jako finálního efektoru, jsou souborně vyřazeny všechny podněty vedoucí k sekreci kyseliny chlorovodíkové přicházející cestou cholinergního systému, sekrece histaminu či gastrinu. Do té doby používané léky tak dostaly účinnější konkurenci. V předloženém pojednání je upozorněno na vývoj, který se uskutečnil uvnitř skupiny IPP, zejména s akcentem na pantoprazol, který je nyní běžně k dispozici na našem trhu.

ZÁSTUPCI FARMAKOLOGICKÉ SKUPINY IPP

Omeprazol je základní látka ve skupině, používaná nyní déle než 20 let. Esomeprazol je S-izomer omeprazolu. Další zástupci jsou lanzoprazol a pantoprazol. Rabeprazol se u nás nepoužívá.

FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI IPP OBECNĚ

Akumulace IPP v parietální buňce žaludeční sliznice je předpoklad účinku na ATPázu

Chemicky jsou IPP benzimidazoly a po orálním podání se vstřebávají v horní

části tenkého střeva. Po vstřebání do oběhu mají poměrně krátký poločas mizení (eliminace) z krve, který odpovídá jen 1–2 hod, což kontrastuje s klinickým požadavkem na dlouhé trvání tlumivého účinku na žaludeční sekreci [1]. IPP však cirkulují v krvi po vstřebání dosud v inaktivní podobě jako proléčivo (prodrug) a krátký pobyt v cirkulující krvi stačí ke zprostředkování jejich kontaktu s parietálními buňkami žaludeční sliznice. Jako slabě zásaditě reagující substance IPP ochotně přestupují z krve přes buněčnou membránu do kyselého prostředí parietální buňky žaludeční sliznice. Kyselé prostředí uvnitř parietální buňky umožní první fázi konverze inaktivního proléčiva na aktivní formu substance, dojde k **protonaci** molekuly benzimidazolu navázáním H^+ (přítomným v kyselém prostředí v nadbytku) na dusík pyridinové části molekuly. Protonace učiní molekulu neschopnou přestupu zpět přes buněčnou membránu, molekula „uvízne“ v parietální buňce a IPP se zde kumuluje [7]. Děj je rychlý a představuje zvýšení koncentrace IPP v místě účinku 10–100krát.

ŽALUDEČNÍ ATPÁZA JAKO CÍLOVÝ RECEPTOR ÚČINKU IPP

Protonová pumpa, neboli žaludeční H^+/K^+ adenosin trifosfatáza, je iontová pumpa, obecně systém schopný dopravit ionty proti koncentračnímu spádu. Každá pumpa vyžaduje dodáv-

ku energie, v případě biologické pumpy je zdrojem ATP. Žaludeční protonová pumpa (žaludeční ATPáza) je lokalizovaná v kanalikulu parietální buňky a pumpuje H^+ výměnou za K^+ . Výsledkem je sekrece kyseliny chlorovodíkové.

Molekula IPP po fázi předcházející protonace (viz shora) v lumen parietální buňky podlehe ve výrazně kyselém prostředí kanalikulu parietální buňky další protonaci (druhá fáze protonace) a přeměňuje se na cyklické sulfenamidy. Postupná protonace molekuly IPP je znázorněna na obr. 1. Výsledné aktivní sulfenamidové deriváty IPP jsou schopny kovalentní vazby na ATPázu, čímž blokují ireverzibilně její funkci. Důsledkem je pokles tvorby kyseliny chlorovodíkové [7].

ROZDÍLY V ÚČINKU MEZI JEDNOTLIVÝMI PŘÍPRAVKY IPP

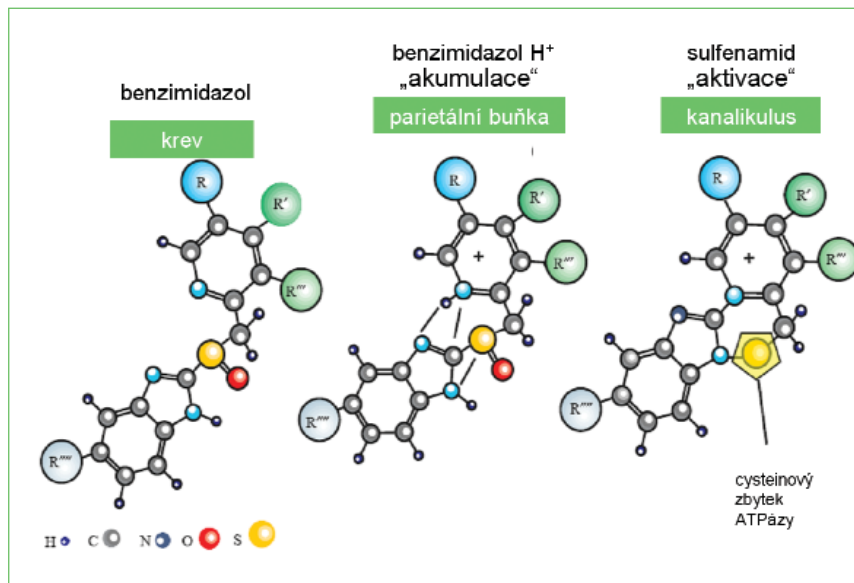
Intenzita, resp. poločas přeměny molekuly IPP na aktivní metabolit je vlastnost závislá na stabilitě příslušné molekuly IPP v kyselém prostředí. Přeměna je tím rychlejší, čím je molekula přítomna převážně v ionizované formě a tedy schopná chemické reakce. Nejlépe charakterizuje tuto vlastnost disociační konstanta pK_a , tj. hodnota pH , při které je 50 % látky v ionizované podobě. Z tab. 1 je patrné, že při pH 5,1 vykazuje nejvyšší stabilitu v kyselém prostředí (nejnižší pK_a) pantoprazol, následují lanzopra-

zol a omeprazol. Acidita v kanaliculu však pod různými podněty kolísá a srovnáváme-li v tomto smyslu [9] pKa jednotlivých IPP za nižšího pH, nejsou rozdíly už tak nápadné. Všeobecně je přijímáno, že rozdíly v rychlosti a rozsahu potlačování žaludeční kyselosti mezi jednotlivými IPP (farmakodynamický účinek) jsou podmiňovány rozdíly ve stabilitě molekuly v kyselém prostředí [2].

Pantoprazol je látka za vyššího (křídového) pH v prostředí parietální buňky málo ionizována, neboť vykazuje nízkou pKa. ATPáza je enzym o dvou podjednotkách, tvořených více než 1 000 aminokyselinami, má transmembránový segment a exoplazmickou část. Zjednodušeně si lze systém představit jako transmembránový kanál. V něm jsou vazebná místa pro IPP. Cystein 822 je vazebné místo pro pantoprazol, nachází se v hloubce kanálu. Pomalu aktivovaná substance je schopna se ještě v nezměněné podobě dostat do hloubky kanálu k místu účinku. Navíc je v hloubce kanálu vazba nepřístupná látkám inhibujícím vazbu (např. glutathion). Výsledkem je ireverzibilní blokáda ATPázy a dlouhodobý účinek. Obnovení žaludeční kyselosti je vázáno na syntézu enzymu de novo [7]. Cystein 892 je ve vstupní části kanálu a představuje vazebné místo pro rychle aktivované IPP (omeprazol). Látka je zde neúčelně vyvázána, aniž dojde k účinku. Vazba na další místa – cystein 821 a 813 o něco hlouběji v průběhu kanálu je nestabilní a rušena látkami s SH skupinou (glutathion), trvání účinku rychle aktivovaných IPP je proto kratší [8].

HEPATÁLNÍ METABOLIZMUS OVLIVŇUJE BIOLOGICKOU DOSTUPNOST IPP

Odbourávání v játrech hraje důležitou roli v metabolismu řady léků. Všechny IPP podléhají extenzivní biotransformaci v játrech před jejich eliminací. Tento děj je vykonáván jaterním mikro-



Obr. 1. Princip postupné přeměny molekuly inhibitoru protonové pumpy v kyselém prostředí parietální buňky na sulfenamid schopný vazby na aktivní místo enzymu.

somálním oxidačním systémem CYP. Jde o soubor izoenzymů, z jejichž široké rodiny jsou za oxidaci IPP zodpovědné především CYP2C19 a CYP3A4. Jednotlivé IPP se liší rozsahem, jakým používají příslušný izoenzym a naopak aktuálně dostupná kapacita izoenzymu ovlivňuje intenzitu metabolické přeměny [3]. Jiný lék podaný zároveň a používající stejný izoenzym může zvyšovat hladiny a prodlužovat pobyt IPP v organismu a pak může dojít k interakci, zejména při dlouhodobém podávání s následnou akumulací v organismu. Jinou možnou okolností je genetický polymorfismus, který podmiňuje metabolickou zdatnost příslušného izoenzymu u konkrétního jedince.

Omeprazol jako jediný z IPP je metabolizován oběma shora uvedenými izoenzymy, tj. včetně CYP3A4 [3]. Poněvadž tento izoenzym je nejčastěji používaný jinými léky, je zde možnost interakce. Jako klasické látky s tímto potenciálem jsou uváděny ketokonazol a klaritromycin, popsány jsou například interakce s cyklosporinem, midazolamem a nifedipinem.

Naopak pantoprazol je látka, která má menší afinitu k běžně používanému CYP3A4, a používaný CYP2C19 je

Tab. 1. Disociační konstanta jednotlivých inhibitorů protonové pumpy při pH 5,5. Nejnižší je hodnota u pantoprazolu, což vyžaduje nejnižší stupeň ionizace a je spojeno s nejnižší ochotou molekuly k chemické přeměně (aktivaci na sulfenamid).

IPP	pKa
omeprazol	0,79
lanzoprazol	0,62
pantoprazol	0,11
rabeprazol	0,62

méně citlivý k saturaci. Konkurenční přítomnost jiných farmak k odbourání se neuplatňuje. Jsou k dispozici početná data, ve kterých je dokladován nízký potenciál pantoprazolu k interakcím s většinou používaných farmak [3] a z tohoto pohledu je označován jako bezpečnější k dlouhodobému podávání. V případě lanzoprazolu je mnohem méně dat z cílených studií interakcí, například u zdravých osob, z klinických zkušeností se nesoudí na vysoký potenciál k interakcím. Význam těchto rozdílů mezi IPP může být větší u starších lidí, kteří používají početné kombinace léků, často s úzkým terapeutickým oknem.

TERAPEUTICKÉ POUŽITÍ

Obsahem toho sdělení není činit terapeutická doporučení. Je však možné upozornit na některé souvislosti, vyplývající ze shora uvedených údajů. IPP jsou nejúčinnější inhibitory sekrece žaludeční kyselosti z dosud používaných látek. Jsou schopny významně ovlivňovat symptomatologii onemocnění etiologicky spojených s aciditou a usnadňovat hojení zánětlivé či ulcerózně změněné mukózy. V tomto světle nabývají uvedené farmakologické zvláštnosti jednotlivých IPP na významu.

Klinická indikace použití IPP je refluxní choroba jícnu od použití "on-demand" k ovlivnění bezprostředních potíží pálení žáhy a regurgitace až po léčbu endoskopicky potvrzené erozivní ezofagitidy a předcházení remisím. Probíhá odborná diskuze, do jaké míry je problém k řešení praktickým lékařem a kdy gastroenterologem s ohledem na riziko přehlédnutí slizniční metaplazie Barrettova jícnu. U těžších pacientů je léčba dlouhodobá a často doživotní.

V léčbě peptického vředu je úloha IPP nezastupitelná, zejména při pozitivě *Helicobacter pylori*, IPP mohou být použity i případně krátkodobě, např. pantoprazol byl podán ve studii Lin et al [5] také intravenózně.

Samostatnou skupinu představují pacienti léčení nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) a přibývajícím způsobem nemocní užívající aspirin z kardiologické indikace, jakož i pacienti užívající kortikoidy. Ukázalo se například, že řešením tohoto problému nejsou COX-2-selektivní inhibitory v náhradě za neselektivní NSAID a léčba se neobejde bez IPP.

Přímé srovnání klinické účinnosti je s nejednotnými výsledky. Lze sledovat rozdíly ve farmakodynamickém účinku, např. 24hodinovým monitorováním intragastrického pH, snaží se sledovat rozdíly v nástupu účinku [6]. Porovnat dlouhodobou účinnost je při povaze gastrointestinálních onemoc-

nění obtížné [4]. Je nesporné, že potlačování acidity je závislé na dynamice inhibičního účinku na ATPázu. V tomto smyslu lze přijmout popsané vlastnosti pantoprazolu jako výhodný předpoklad pro použití v dlouhodobé léčbě [2]. U lanzoprazolu a pantoprazolu je také dobře dokumentována spolehlivá biologická dostupnost z robustních krevních hladin. Např. u rabeprazolu je zdůrazňován rychlejší nástup účinku. Při srovnání je také zásadní otázka použití ekvipotentních dávek. Dávky použité ve studiích činily nejčastěji 20 a 40 mg omeprazolu, 40 mg pantoprazolu a 30 mg lanzoprazolu, což jsou z tohoto důvodu také doporučené dávky terapeutické.

SNÁŠENLIVOST A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

IPP jsou většinou dobře snášeny, s incidencí pod 5 % běžných nežádoucích účinků (bolest hlavy, tlak v žaludku) se blíží placebo [4]. Průjem může souviset s výrazným potlačením acidity a je častější u starších lidí. Pantoprazol je z hlediska snášenlivosti považován za srovnatelný s omeprazolem. Pohled na dlouhodobou snášenlivost IPP se teprve vyvíjí. Jsou zmiňovány obavy z prolongovaná hypergastrinemie, která může ovlivňovat trofiku intestinální sliznice. Při chronické hypochlorhydrii je potlačovaná přirozená antibakteriální bariéra v trávicím traktu, při regurgitaci může infikovaný žaludeční obsah přispívat k vzniku pneumonií. Dlouhodobá léčba může případně podporovat také rozvoj osteoporózy [10].

LÁTKY VE VÝVOJI

Problematikou stávajících IPP je krátký pobyt molekuly v krevním oběhu. Nejvýraznější účinek IPP je na aktivovanou ATPázu jídlem či jinými podněty. Je tak např. obtížné správně načasovat podání léku s příjmem potravy. Kolísající acidita v parietální buňce je také jedním z důvodů malého úspěchu srovnávání jed-

notlivých látek. Jsou proto vyvíjeny látky s delším poločasem, nově je používán tenatoprazol (poločas 7 hod) a ve fázi klinického zkoušení je ilaprazol.

ZÁVĚR

IPP představují zásadní pokrok v léčbě chorob souvisejících s žaludeční aciditou. Jsou rozdíly ve farmakologických vlastnostech, novější přípravky jako pantoprazol mají předpoklad účinnějšího a delšího tlumení žaludeční kyselosti. Klinický průkaz rozdílů je méně jednoznačný, neboť mimo jiné tvorba kyseliny chlorovodíkové v parietální buňce představuje funkčně měnlivý stav.

Literatura

1. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. Clin Pharmacokinetics 2001; 40(6): 411–426.
2. Bardou M, Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008; 4(4): 471–483.
3. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug Saf 2006; 29(9): 769–784.
4. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. Drugs 2008; 68(7): 925–947.
5. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Effects of 3-day IV pantoprazole versus omeprazole on 24-hour intragastric acidity at 3 days in Chinese patients with duodenal ulcer: A single-center, prospective, randomized, comparative, pilot trial. Clin Ther 2006; 28(9): 1303–1307.
6. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(12): 1507–1514.
7. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what

the practising physician needs to know. *Drugs* 2003; 63(24): 2739–2754.

8. Sachs G, Shin JM, Vagin O et al. The gastric H,K ATPase as a drug target: past, present, and future. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 (Suppl 2): S226–S242.

9. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician* 2002; 66(2): 273–280.

10. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296(24): 2947–2953.

Adresa pro korespondenci/

Correspondence to:

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

Oddělení klinické farmakologie

FN Plzeň

E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

e-mail: mayer@fnplzen.cz