

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

# Инхибитори протонске пумпе

Четврта недеља наставе

# Протонска пумпа

- Последња фаза стварања киселине из паријеталних ћелија желудачне слузнице је процес који је посредован ензимом  $H^+/K^+$ -*ATP*-азом, односно протонском пумпом која размењује јоне  $H^+$  за јоне  $K^+$ .
- Паријеталне ћелије луче 2 - 3 литра желудачне киселине у току дана ( $pH$  1,7).

# Инхибитори протонске пумпе

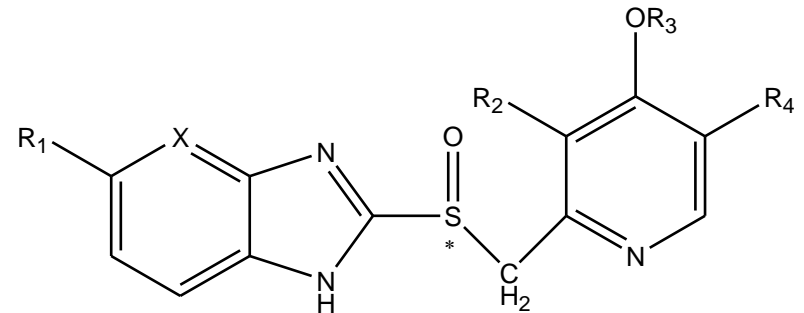
- Секреција киселине из желуца може се смањити на више начина:
  - применом антагониста мускаринских или хистаминских  $H_2$ -рецептора,
  - смањењем секреције гастрина,
  - применом инхибитора карбоанхидразе,
  - применом инхибитора протонске пумпе (ИПП).
- ИПП представљају најефикасније лекове за смањење секреције желудачне киселине, јер заустављају и базалну и стимулисану секрецију киселине. Инхибирају протонску пумпу независно од дејства секундарних гласника (калцијума и цикличног аденозин монофосфата- *cAMP*) и секреције хистамина, гастрина и ацетилхолина.

# Инхибитори протонске пумпе - индикације

- Инхибитори протонске пумпе су лекови који се користе у терапији:
  - улкуса желуца и дуоденума,
  - ерозивног езофагитиса,
  - гастроезофагеалне рефлуксне болести (ГЕРБ),
  - стања са повећаном секрецијом желудачне киселине (*Zollinger-Ellison*-ов синдром).
- Примењују се и у комбинацији са антибиотцима (амоксацилин и кларитромицин или метронидазол) за ерадикацију бактерије *Helicobacter pylori*, за коју се сматра да је један од узрочника гастричног улкуса.
- У групу инхибитора протонске пумпе убрајају се: омепразол, есомепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол.

# Инхибитори протонске пумпе

- Истраживачка група медицинских хемичара из Шведске је 1972. године открила да се одређени сулфиди пиридилметил-бензимидазола понашају као инхибитори протонске пумпе.
- Ова једињења се у желуцу преводе у деривате сулфоксида који доводе до потентне иреверзибилне инхибиције протонске пумпе.



\*хирални центар

# Инхибитори протонске пумпе

Лек	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Омепразол	CH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Есомепразол (S-енантиомер)	CH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Тенатопразол	N	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Лансопразол	CH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H
Декслансопразол (R-енантиомер)	CH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H
Рабепразол	CH	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H
Пантопразол	CH	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

## Механизам дејства ИПП

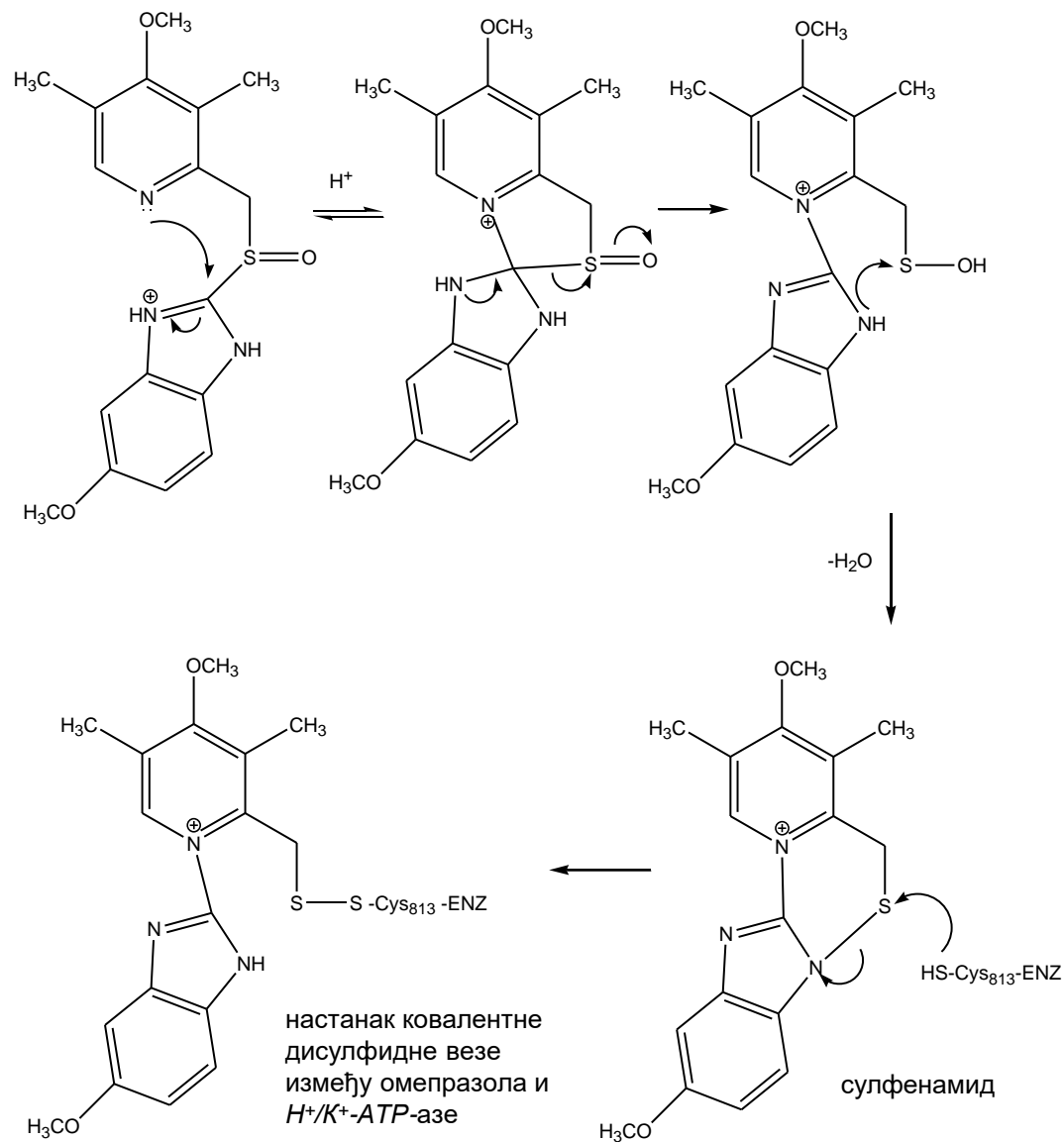
- ИПП су деривати бензимидазола и представљају прекурзоре који се у киселој средини паријеталних ћелија желуца превode у сулфонамидни интермедијер.
- С обзиром на то да су деривати бензимидазола слабе базе, они ће се у високој концентрацији нагомилавати у киселој средини паријеталних ћелија.
- У условима киселе средине долази до хемијске конверзије деривата бензимидазола у активни сулфенамид који инхибира протонску пумпу, грађењем ковалентне дисулфидне везе са сулфхидрилном групом бочног низа цистеина  $H^+/K^+$ -АТФ-азе.

## Механизам дејства ИПП

- Сви лекови из групе ИПП интерагују са цистеином у положају 813, док се поједини везују и за цистеин у другим положајима:
  - нпр. омепразол и есомепразол истовремено интерагују и са цистеином у положају 892, пантопризол са цистеином у положају 822, док лансопризол ступа у интеракцију и са цистеином у положају 321.
- Бочни ланци цистеина у положајима 321, 813 и 822 представљају део домена  $H^+/K^+-ATP$ -азе који је одговоран за транспорт протона  $H^+$  у лумен желуца, док је цистеин на позицији 892 локализован на спољашњој страни лумена, тако да не утиче на способност пумпе да транспортује протоне у лумен.



# Киселинска активација омепразола до активног сулфенамида



## Утицај $pK_a$ вредности на дејство ИПП

- Сви ИПП су структурно слични сулфоксиду бензимидазола, а разликују се само по врсти и броју супституената на пиридиновом и имидазоловом прстену који утичу на  $pK_a$  вредности и фармакокинетичке особине.
- Нагомилавање лека у паријеталним ћелијама регулисано је  $pK_a$  вредношћу пиридиновог прстена која износи 3,8 за лансопразол и пантопразол, а 4,5 за рабепразол.
- Брзина превођења инхибитора протонске пумпе у активне сулфенамиде одређена је  $pK_a$  вредношћу бензимидазола ( $pK_a2$ ).
- Омепразол, лансопразол и рабепразол имају више вредности бензимидазола  $pK_a2$  (0,62-0,79) и подлежу његовом протоновању и формирању сулфенамида брже од пантопразола чија  $pK_a$  вредност износи 0,11.

## Фармакокинетичке особине ИПП

- Биорасположивост ИПП након пероралне примене креће се у опсегу од 30% за омепразол до 80% за лансопразол и повећава се при поновљеном дозирању.
- Сви лекови из групе, осим рабепразола, достижу максималне концентрације у плазми након 2 сата од примене.
- Метаболишу се преко цитохрома *P450* и излучују углавном преко бубрега, осим лансопразола. Изоформе цитохрома које су укључене у метаболизам су *CYP2C19* и *CYP3A4*:
  - катализују оксидацију метил групе пиридиновог прстена (омепразола и есомепразола преко *CYP2C19*), *O*-деметиловање бензимидазоловог прстена (омепразола и есомепразола преко *CYP2C19*) и *S*-оксидацији сулфоксидне групе омепразола, рабепразола, пантопразола и лансопразола преко *CYP3A4*.

## Фармакокинетичке особине ИПП

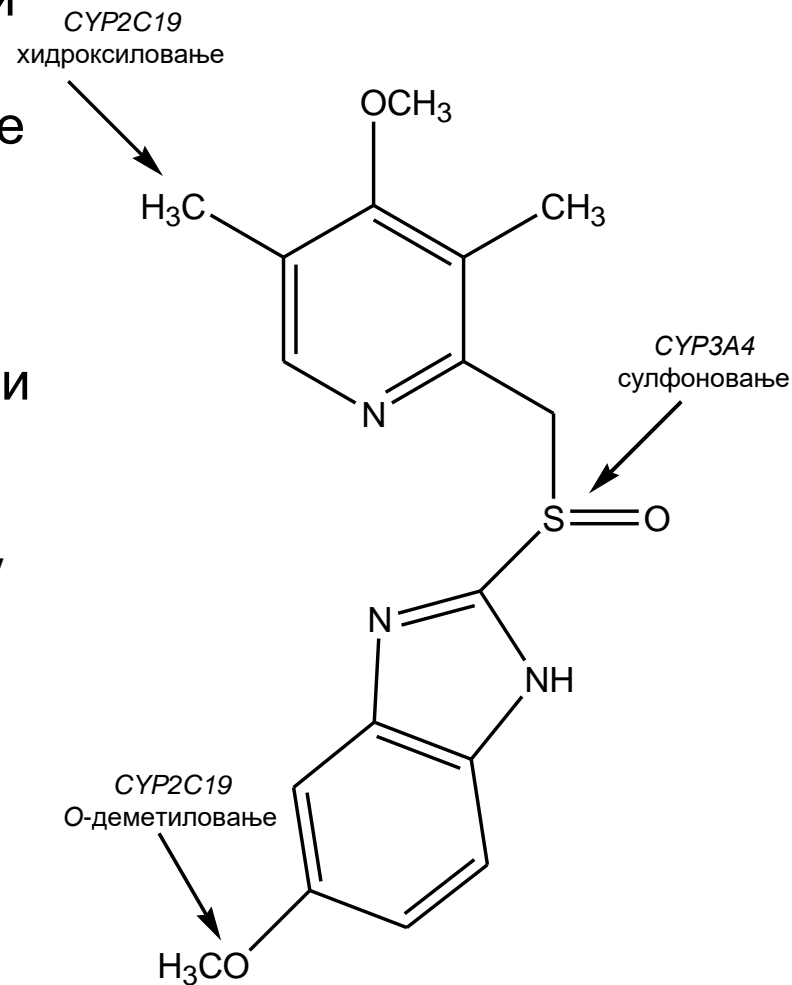
- Главни метаболит рацемске модификације омепразола је 5-хидроксиметиломепразол, док се есомепразол (*S*-изомер омепразола) метаболише до омепразол сулфона.
- Лансопразол, пантопразол и рабепразол у својој структури не садрже пиридил 5-метил групу (главно место *CYP2C19* оксидације) и метокси групу у положају 5 бензимидазола, па из тог разлога не подлежу овим реакцијама оксидације.

## Фармакокинетичке особине ИПП

ИПП	Биорасположивост	$T_{max}$	Везивање за протеине плазме	Полувреме елиминације $t_{1/2}$
Омепразол	30-40%	0,5-3,5 h	95%	0,7 h
Есомепразол	64%	1,6 h	97%	0,9 h
Лансопразол	80%	1,7 h	97%	1,2 h
Пантопразол	77%	2,5 h	98%	1,2 h
Рабепразол	52%	2-5 h	96%	1 h

# Метаболизам омепразола

- Сулфоксиди који настају метаболизмом ИПП садрже хирални атом сумпора, што је покренуло истраживања о утицају стереохемије на фармаколошке карактеристике ИПП.
- У биооксидацију омепразола укључен је *CYP2C19* и најпре долази до 5'-хидроксилације, а ређе *O*-деметиловање бензимидазола.
  - *R*-(+)-енантиомер се брзо метаболише у микрозомима јетре, најчешће преко *CYP2C19*.
  - Метаболизам *S*-(-)-енантиомера зависи од оксидације која се одвија углавном преко *CYP2C19* и ређе преко *CYP3A4*, при чему настаје омепразол сулфон.



## Интеракције ИПП

- Инхибитори протонске пумпе (нарочито омепразол) се метаболишу на нивоу ензима цитохрома и могу ступити у интеракције са другим лековима који се такође метаболишу преко изоформи *CYP2C19* и *CYP3A4*.
- Омепразол инхибира цитохром и уколико се примењује истовремено са бензодиазепинима, фенитоином или варфарином може довести до њиховог продуженог дејства.
- Уколико се лансопразол примењује истовремено са теофилином може мало снижити његове концентрације, а у комбинацији оралним контрацептива може смањити њихову ефикасност.
- Пантопразол и рабепразол не ступају у поменуте интеракције.

## Интеракције ИПП

- Приликом истовремене примене ИПП и клопидогрела може доћи до настанка акутног коронарног синдрома. Наиме, антиагрегацино дејство клопидогрела зависи од његове оксидације до активног метаболита, која се одвија преко ензима *CYP2C19*. Пошто су ИПП инхибитори ензима *CYP2C19*, смањен је метаболизам клопидогрела и могућност настанка активног метаболита чиме је смањена и инхибиција агрегације тромбоцита.
- Такође, дуготрајна инхибиција лучења желудачне киселине под утицајем ИПП може ометати биорасположивост лекова чија апсорпција зависи од *pH* вредности желуца
  - кетоконазол, ампицилин, препарати гвожђа, дигоксин, цијанокобаламин



## Нежељена дејства и дозни облици ИПП

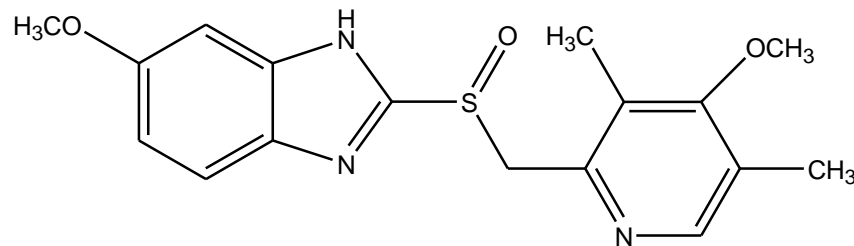
- Нагомилавање ИПП у киселој средини паријеталних ћелија и превођење у активни облик указује на специфичност њиховог фармаколошког дејства.
- Управо из тог разлога, нежељена дејства ИПП су најчешће блага: бол у стомаку, дијареја и главобоља, док се озбиљна нежељена дејства попут тежих алергијских реакција и крвних дискразија ређе јављају.

## Нежељена дејства и дозни облици ИПП

- Због механизма киселинске активације која се одвија само у јако киселој средини, ИПП се морају формулисати као дозни облици (капсуле, таблете) који ће бити стабилни у киселој средини и који ће се растворити и ослободити активну супстанцу тек у дуоденуму (обложени, гастрорезистентни дозни облици са одложеним ослобађањем).
  - У клиничкој пракси се користе формулације у виду гастрорезистентних капсула лансопразола, као и омепразола у комбинацији са натријум бикарбонатом.
  - Поред дозних облика за пероралну примену, лансопразол и пантопразол постоје и у облицима за интравенску примену.

# Омепразол

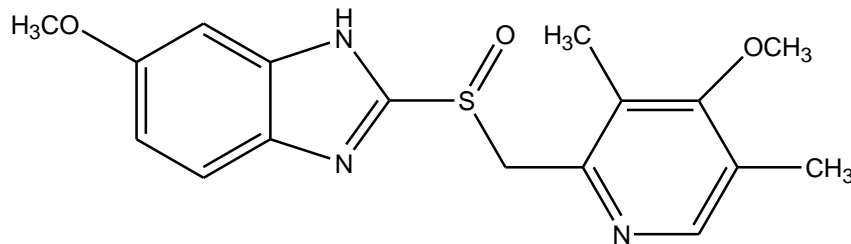
- Омепразол има амфотерне особине (пиридин,  $pK_a=4,06$ ; бензимидазол,  $pK_a=0,79$ ) и нестабилан је у киселој средини, па се формулише у облику обложених капсулу са одложеним ослобађањем, чија се апсорпција одвија тек у танком цреву.
- Биорасположивост након *per os* примене износи 30-40%, због метаболизма првог проласка кроз јетру. Полувреме елиминације износи око 1 час. Већи део примењене дозе (77%) се излучује у урину као неактивни метаболит.



омепразол

# Омепразол

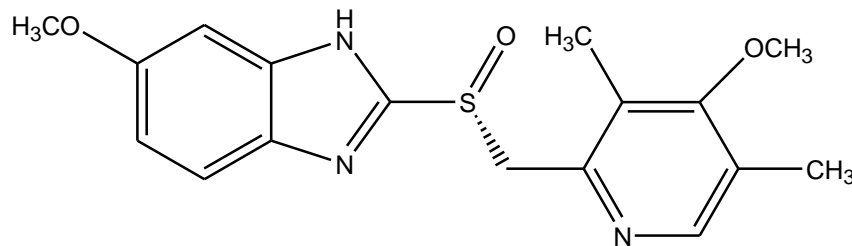
- Главни метаболити омепразола су 5-хидроксиомепразол (*CYP2C19*) и омепразол сулфон (*CYP3A4*).
- Омепразол иреверзибилно инхибира протонску пумпу (дејство лека престаје тек када се биосинтетишу нове количине ензима *H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-азе*), тако да његово антисекреторно дејство траје чак 24-72 сата, иако тада концентрације у плазми нису мерљиве.
- Дозни облици који се користе у терапији су таблете са одложеним ослобађањем (20 mg) и капсуле (20 и 40 mg).



омепразол

# Есомепразол

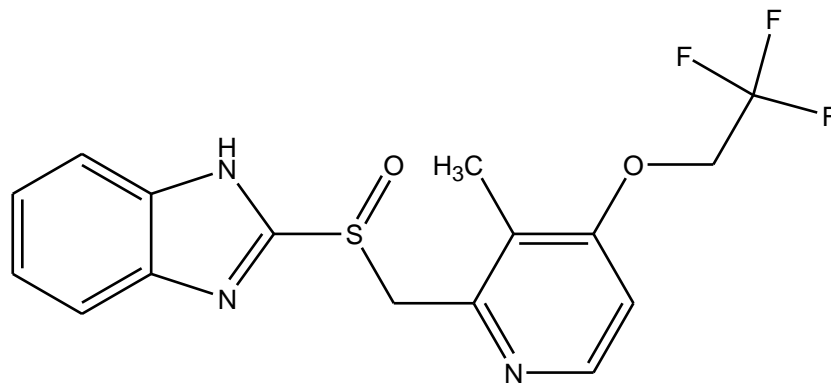
- Есомепразол представља *S*-(-)-енантиомер омепразола и показује већу активност као инхибитор протонске пумпе у односу на *R*-(+)-енантиомер. То је утврђено на основу вредности клиренса која је скоро три пута нижа ( $15 \mu\text{L}/\text{min}$ ) у поређењу са *R*-(+)-енантиомером ( $43 \mu\text{L}/\text{min}$ ). Нижа вредност клиренса есомепразола је повезана са смањеним метаболизмом преко изоформе *CYP2C19*.
- Есомепразол се формулише у облику соли магнезијума, а доступан је у следећим дозним облицима: капсуле са одложеним ослобађањем (20 или 40 mg), прашак за суспензију (10, 20 и 40 mg) и прашак за инјекције (20 и 40 mg).



есомепразол

# Лансопризол

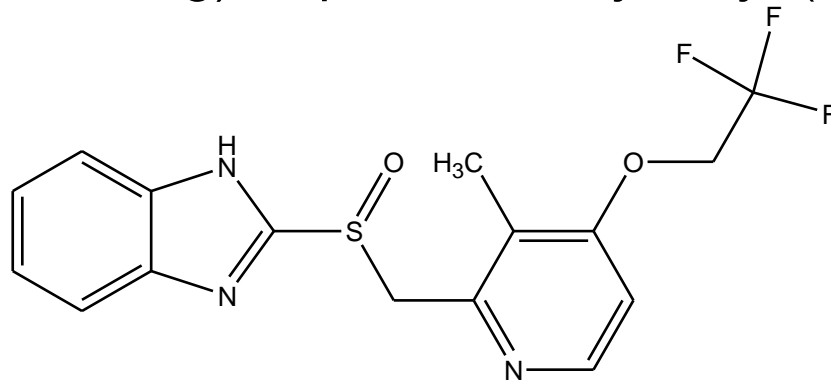
- Лансопризол се понаша као слаба база (пиридин,  $pK_a = 3,83$ ) и слаба киселина (бензимидазол,  $pK_a = 0,62$ ). Као и остали ИПП, лансопризол је прекурзор који се у киселој средини паријеталних ћелија преводи у активан облик који иререверзибилно инхибира протонску пумпу.
- Формулише се у облику обложених капсула како би се молекул лека заштитио од киселе средине желуца.
- При примени лансопризола насте, скоро 80% дозе стиже до системске циркулације.



лансопризол

# Лансопразол

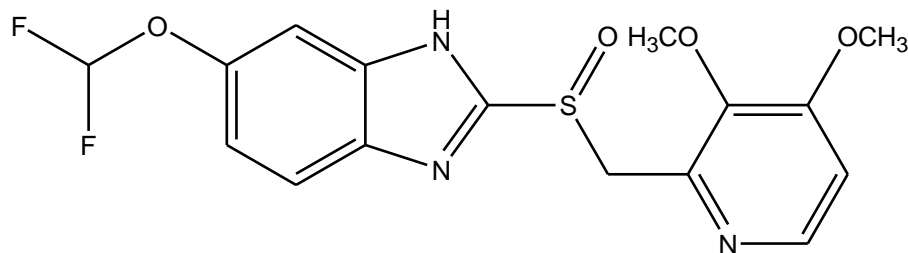
- Степен везивања лансопразола за протеине плазме износи 97%.
- Метаболише се у јетри до сулфонских и хидрокси метаболита, а излучује преко жучи и урина. Полувреме елиминације износи 90 минута.
- Дозни облици лансопразола су: таблета са одложеним ослобађањем и дезинтегришућа (брзо распадљива) таблета (15 и 30 mg), капсула са одложеним ослобађањем (5 и 30 mg), таблете са одложеним ослобађањем за припрему оралне суспензије (15 и 30 mg) и прашак за инјекције (30 mg/бочици).



лансопразол

# Пантопразол

- Пантопразол се формулише у облику соли натријума, а таква формулација је олакшана због присуства бензимидазола који садржи слабо базни азот пиридиновог прстена ( $pK_a=3,83$ ) и протон бензимидазола ( $pK_a=0,11$ ).
- Стабилност супстанце у воденом раствору зависи од  $pH$  средине (брзина разградње пантопразола расте са снижењем  $pH$  вредности):
  - на собној температури, полувреме разградње пантопразола на  $pH=5$  износи 2,8 сати, док на  $pH=7,8$  износи 220 сати.
- Апсорпција пантопразола се одвија брзо, и максималну концентрацију у крви постиже након 2,5 сата и износи  $2,5 \mu\text{g/mL}$ , након примене једне или више доза од 40 mg.
  - Биорасположивост износи 77%. Примена лека са храном може одложити његову апсорпцију, али не утиче на биорасположивост.





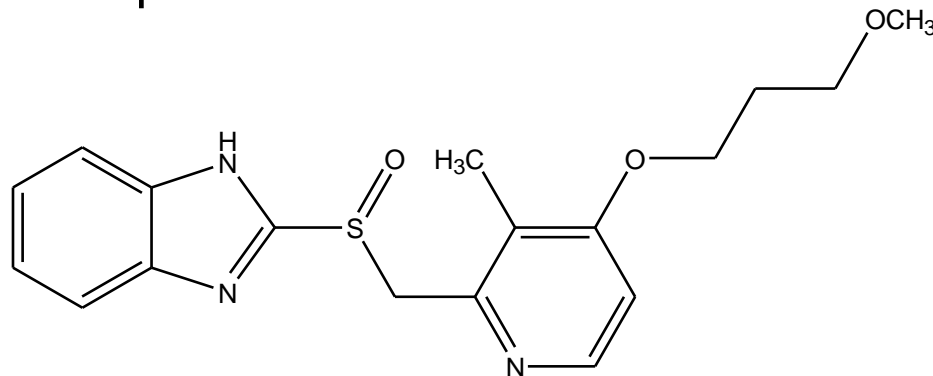
# Пантопразол

- Пантопразол се дистрибуира у екстрацелуларној течности, везивање за протеине плазме (пре свега за албумин) износи 98%.
- Веома брзо се метаболише *O*-деметиловањем (*CYP2C19*) и *S*-оксидацијом (*CYP3A4*) у јетри до неактивних метаболита. Око 71% примењене дозе пантопразола се излучује у урину, док се 18% излучује фецесом.
- Дозни облици пантопразола су: таблете са одложеним ослобађањем (20 и 40 mg) и прашак за инјекције (40 mg).



# Рабепразол

- Рабепразол се формулише у облику соли натријума, јер је слаба база (пиридин,  $pK_a=4,53$ ) и слаба киселина (бензимидазол,  $pK_a=0,62$ ).
- Формулише се као обложена таблета са одложеним ослобађањем (20 mg) чиме се омогућава да молекул лека остане интактан приликом проласка кроз желудац.
- Након примене дозе од 20 mg максимална концентрација у крви се постиже након 2-5 сати ( $T_{max}$ ). Апсолутна биорасположивост након пероралне примене дозе од 20 mg (у поређењу са интравенском применом) износи 52%. Храна не утиче на апсорпцију рабепразола.



# Рабепразол

- Полувреме елиминације рабепразола износи 1-2 сата.
- Степен везивања за протеине плазме износи 96%.
- Метаболише се у јетри преко ензима *CYP2C19* до десметил рабепразола, и оксидацијом преко *CYP3A4* до тиюетарских и сулфонских метаболита.
- Преко 90% унетог лека се елиминише урином, углавном у облику метаболита тиюетра и карбоксилне киселине и коњугата глукуронида и меркаптурне киселине. Преостали део се излучује у фецесу.

