

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-7-38-43

### НОВАЯ ГРУППА АНТИСЕКРЕТОРНЫХ СРЕДСТВ — КАЛИЙ-КОНКУРЕНТНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТОНОВОГО НАСОСА

Д. А. Тихонов<sup>1</sup>, Н. В. Кудряшов<sup>1, 2</sup>

Рассмотрены основные аспекты фармакологии антисекреторных средств из групп классических и калий-конкурентных ингибиторов протонного насоса. Особое внимание уделено молекулярному механизму действия, сравнительной характеристике отдельных препаратов, побочным эффектам и перспективам клинического применения новых представителей данной группы.

**Ключевые слова:** антисекреторные средства; ингибиторы протонного насоса; калий-конкурентные ингибиторы протонного насоса;  $H^+K^+$ -АТФаза; вонопрозам.

Соляная кислота, секретируемая париетальными клетками в просвет желудка, является неотъемлемым компонентом пищеварительного процесса, а также выполняет барьерную функцию в организме. Секреция кислоты представляет собой сложный процесс, регулируемый нервной и эндокринной системами [12].

Работа париетальных клеток осуществляется посредством 3 основных рецепторов:  $H_2$ -гистаминовых, м-холинорецепторов и холецистокинин-2/гастриновых рецепторов (рис. 1).

Стимуляция этих рецепторов приводит к активации  $H^+K^+$ -АТФазы, принадлежащей к классу АТФаз Р-типа, включающему также  $Ca^{2+}$ -АТФазу саркоплазматического ретикула. Это, в свою очередь, приводит к транслокации  $H^+K^+$ -АТФазы из тубуловезикул, находящихся под люминальной мембраной, к апикальным микроворсинкам секреторных канальцев париетальных клеток вместе с комплексом калиевых ( $KCNQ1/KCNE2$ ) и хлорных каналов, что сопровождается увеличением размеров секреторных канальцев в несколько раз. Особенностью представленных калиевых каналов является их открытое состояние в условиях покоя и закрытие при активации, а также значительно меньшая зависимость от изменения потенциала, по сравнению с  $KCNQ1$ . Кроме того, регуляторная субъединица ( $KCNE2$ ) обуславливает работоспособность при низких значениях рН. Таким образом,  $KCNQ1/KCNE2$  в париетальных клетках желудка поддерживают работу  $H^+K^+$ -АТФазы за счет обеспечения рециркуляции ионов калия [2].

Вследствие конформационных изменений  $H^+K^+$ -АТФазы ( $Mg^{2+}$ /АТФ-опосредованного фосфорилирования/дефосфорилирования альфа-субъединицы фермента) происходит электронейтральный обмен цитоплазматических протонов на внеклеточные ионы калия, в то время как калиевые каналы способствуют поступлению ионов калия из цитозоля париетальной клетки к внеклеточной поверхности АТФазы. Конформацию  $H^+K^+$ -АТФазы, способствующую выведению ионов водорода из клетки, обозначают как  $E_1$ , в то время как  $E_2$  ответственна за поступление ионов калия внутрь клетки. В результате при нейтральных значениях рН в просвете желудка происходит обмен  $2H^+$  на  $2K^+$ , а при уменьшении рН —  $1H^+$  на  $1K^+$ . Эти события можно представить в виде следующей схемы (рис. 2).

После прекращения действия стимула происходит ресеквестрация расширенной апикальной мембраны и возвращение белков обратно в цитоплазматические тубуловезикулы [12].

Гиперсекреция соляной кислоты лежит в основе патогенеза кислотозависимых заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), синдром Золлингера – Эллисона и других. Важное значение в лечении этих заболеваний имеют лекарственные средства, снижающие секрецию соляной кислоты [20].

В настоящее время при гиперацидных состояниях препаратами выбора являются ингибиторы протонного насоса (ИПН). ИПН — одни из самых популярных лекарственных средств в мире, что подтверждается количеством рецептов на ИПН и объемом продаж [16, 17]. ИПН применяют в клинической практике более 30 лет и, в отличие от антагонистов гистаминовых рецепторов, синтетических аналогов простагландина  $E_1$  и м-холиноблокаторов, оказывают более выраженный антисекреторный эффект, а также обладают лучшей переносимостью и безопасностью [18]. ИПН ста-

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Россия, 119991, Москва, Большая Пироговская ул., дом 2, стр. 4.

<sup>2</sup> ФГБНУ НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

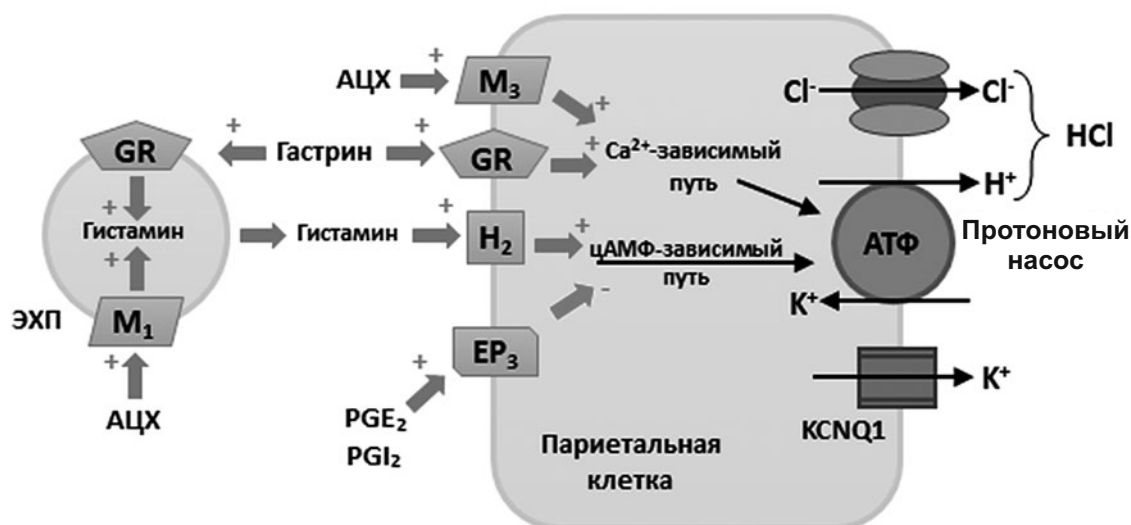


Рис. 1. Эндогенная регуляция секреции соляной кислоты в желудке:

GR — гастриновые рецепторы; АЦХ — ацетилхолин;  $m_{1,3}$  —  $m_{1,3}$ -холинорецепторы;  $H_2$  —  $H_2$ -гистаминовые рецепторы;  $PGE_2$  — простагландин  $E_2$ ;  $PGI_2$  — простагландин  $I_2$ ;  $EP_3$  — простагландиновый рецептор  $EP_3$ ;  $KCNQ1$  — калиевый канал.

ли основой терапии ГЭРБ, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, стандартных схем эрадикации *Helicobacter pylori*, а также профилактики развития НПВС- и стресс-индуцированных эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и функциональной диспепсии [26].

Все одобренные в настоящее время ИПН — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол — являются производными бензимидазола.

ИПН — кислотонеустойчивые слабые основания, которые нуждаются в средствах доставки, например, кишечнорастворимом покрытии таблетированных форм или капсул. Существуют также парентеральные лекарственные формы для внутривенного введения омепразола, пантопразола и эзомепразола, в которых указанные препараты применяют при гиперсекреции соляной кислоты при невозможности энтерального введения препаратов [26].

После попадания в системный кровоток ИПН проникают в активированные париетальные клетки желудка, где концентрируются в секреторных канальцах, в которых под влиянием соляной кислоты превращаются в сульфенамид и, ковалентно связываясь с цистеиновыми остатками  $H^+$ - $K^+$ -АТФазы, нарушают секрецию соляной кислоты до тех пор, пока не будут синтезированы новые протоновые насосы (т.е. до 36 ч) [26].

Таким образом, для достижения значимого эффекта ИПН,  $H^+$ - $K^+$ -АТФазы должны быть в достаточной мере представлены в секреторных канальцах, что происходит только во время приема пищи. Однако даже при приеме пищи находится в активной форме всего лишь около 2/3 протоновых насосов, что в совокупности с очень коротким (1–2 ч)  $T_{1/2}$  делает необходимым применение ИПН перед приемом пищи (обычно за 30–60 мин) [10, 26].

Все ИПН подвергаются метаболизму системой микросомального окисления в печени (СУР 2С19, 3А4, 2D6), их метаболиты хорошо растворяются в воде и выводятся с мочой и желчью, однако участие изоферментов в метаболизме разных препаратов различается [1]. Основными изоферментами метаболизма можно считать изоформу СУР2С19, а также СУР3А. Согласно результатам некоторых клинических исследований, пациенты из Европы и Северной Америки по генотипу принадлежат к группе быстрых метаболизаторов ИПН, что обуславливает коррекцию дозировки [26].

ИПН необоснованно назначают пациентам более чем в 60 % случаев, чаще всего из-за того, что большинство врачей воспринимают эти лекарственные средства как безопасные, эффективные практически при любых проблемах с пищеварением [15, 16, 22]. Самым частым случаем, связанным с ненадлежащим назначением ИПН, является необоснованная и/или неограниченная по времени продолжительность терапии ИПН после выписки из стационара [22]. Другой распространенной ошибкой является назначение ИПН в более высоких дозах, чем необходимо. Несколько исследований, проведенных в Дании и Канаде, установили интересную закономерность: нерациональное применение ИПН в значительной степени коррелирует с невысоким доходом и низким уровнем образования пациентов, а проживание в экономически и социально неблагополучных районах с низким социально-экономическим статусом служило предиктором частого применения ИПН в высоких дозах на постоянной основе [22].

ИПН как активные и одни из самых безопасных лекарственных средств [23] обладают достаточно серьезными недостатками, список которых в последнее время быстро пополняется [22, 24]. К ним относятся: ги-

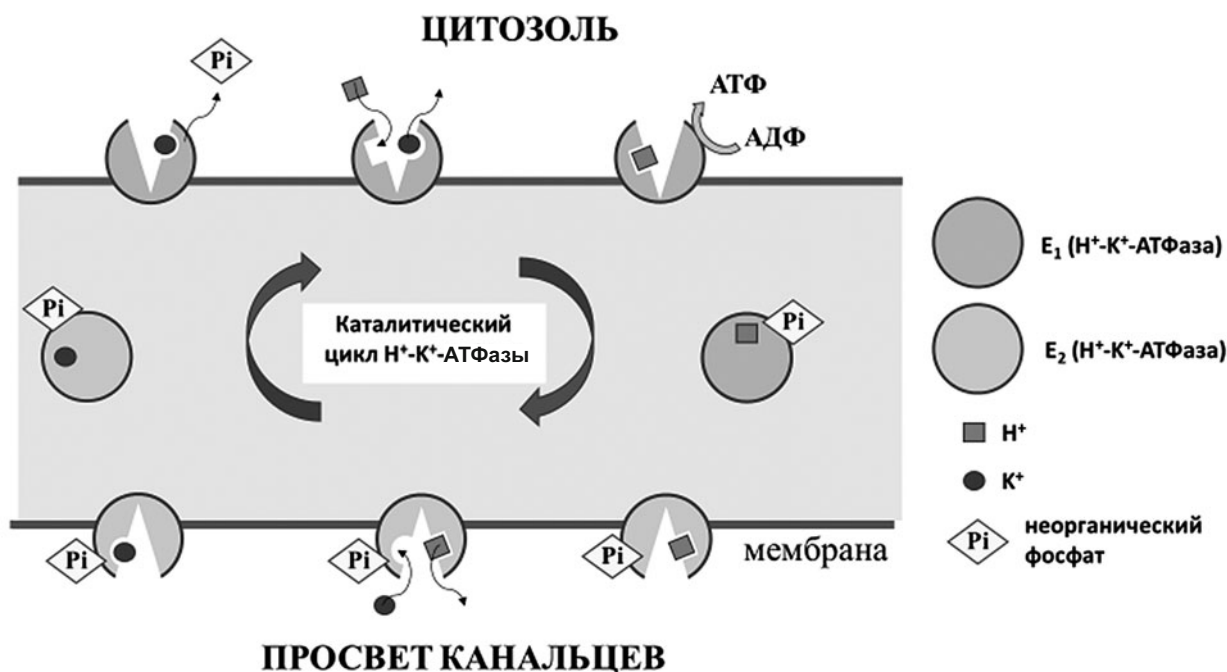


Рис. 2. Модель цикла конформационных изменений  $H^+K^+$ -АТФазы [9, 12].

пертрофия и гиперплазия париетальных клеток желудка, гипергастринемия, формирование полипов желудка, синдром отмены, остеопороз и повышение риска переломов костей (бедрна, запястья, позвоночника) у пациентов с другими факторами риска (из-за уменьшения усвоения кальция, магния и витамина  $B_{12}$  из-за уменьшения кислотности) при применении лекарственных средств в высокой дозе или в течение длительного времени, гипомагнемия, железодефицитная и  $B_{12}$  дефицитная анемия, острый интерстициальный нефрит, хроническая почечная недостаточность, увеличение риска развития внутри- и внебольничной пневмонии (преимущественно в первую неделю использования ИПН), синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, повышение риска инфекций кишечника, вызванных *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni* и *Clostridium difficile*, диарея путешественника (вызванная *Escherichia coli* или *Shigella spp.*), спонтанный бактериальный перитонит [15, 16, 17, 24, 26]. Кроме того, выявлено наличие прямой связи между применением ИПН и риском развития когнитивных нарушений и деменции (из-за нарушения мозгового кровообращения, недостатка  $B_{12}$  и накопления  $\beta$ -амилоида в ткани мозга), а также развитием ишемического инсульта, острого коронарного синдрома (вследствие эндотелиальной дисфункции и атеросклеротических изменений, вызванных приемом ИПН) [10, 16, 17, 18, 22, 25].

Согласно результатам различных исследований, пациентам, необоснованно применяющим ИПН, следует отказаться от их дальнейшего использования. Однако внезапное прекращение приема ИПН может привести к синдрому отмены, что, в свою очередь, может усугубить гиперацидные состояния. Синдром отмены ИПН впервые представлен в 2009 г. [21]. Показано, что 40 % здоровых людей, которые прекратили прием ИПН после 8 недель лечения, сообщили о развитии диспепсии в течение 4 недель после отмены. В дальнейшем поя-

нит [15, 16, 17, 24, 26]. Кроме того, выявлено наличие прямой связи между применением ИПН и риском развития когнитивных нарушений и деменции (из-за нарушения мозгового кровообращения, недостатка  $B_{12}$  и накопления  $\beta$ -амилоида в ткани мозга), а также развитием ишемического инсульта, острого коронарного синдрома (вследствие эндотелиальной дисфункции и атеросклеротических изменений, вызванных приемом ИПН) [10, 16, 17, 18, 22, 25].

Таблица 1. Сравнительная характеристика ингибиторов протонного насоса и калий-конкурентных ингибиторов протонного насоса [10, 19, 24]

Показатель	P-CABs	ИПН
Действие	прямое	непрямое (после превращения в активную форму — сульфенамид)
Избирательность накопления в канальцах париетальных клеток (по сравнению с плазмой крови)	$\times 100000$ раз выше	$\times 1000$ раз выше
Влияние полиморфизма цитохрома CYP2C19	—	+
Влияние приема пищи на эффект	—	+
Кислотоустойчивость молекулы	+	—
Максимальный эффект достигается после	первого введения	повторного введения

\* За исключением рабепразола.

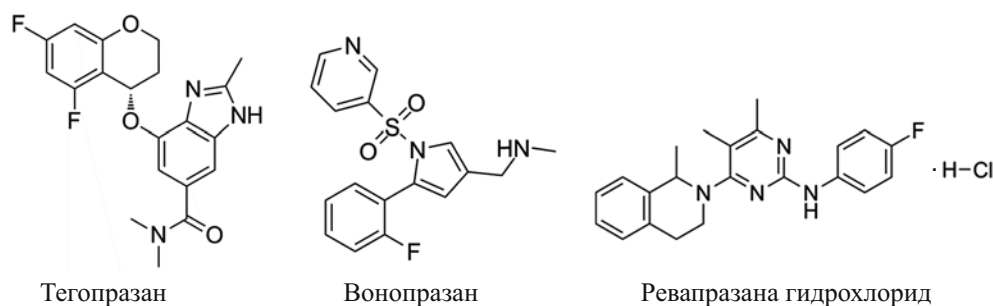


Рис. 3. Структуры вонопразана, ревапразана и тегопразана.

вились публикации, выявившие значительную корреляцию между симптомами синдрома отмены и гипергастриемией, вызванной ИПН, а также высокую вероятность возникновения гиперацидных состояний после прекращения необоснованного приема данных антисекреторных средств [22]. Таким образом, необходимо избегать резкой отмены ИПН, особенно после длительного применения. Для этого рекомендуется постепенно или ступенчато снижать дозу или заменить ИПН на менее активный антисекреторный препарат, например, из группы антагонистов  $H_2$ -рецепторов [28].

Таким образом, большинство ИПН обладают определенными недостатками и ограничениями в применении: недостаточно эффективное снижение уровня соляной кислоты, особенно в ночное время (проявляется в виде ночного кислотного прорыва); необходимость в течение достаточно длительного времени применения до достижения максимального подавления секреции кислоты; значительные индивидуальные различия из-за метаболизма в печени с участием CYP2C19; необходимость дозирования в зависимости от приема пищи и недостаточная информированность пациентов; нестабильность в кислой среде желудка и необходимость в защите действующих веществ от кислой среды [12, 24].

Все это в сочетании с недостаточной эффективностью эрадикации *H. pylori* и значимыми побочными эффектами стало толчком к поиску и созданию новых, более эффективных ингибиторов секреции соляной кислоты в желудке [12].

Калий-конкурентные ингибиторы протонного насоса (potassium-competitive acid blockers, P-CABs) представляют собой гетерогенную группу химических

соединений, конкурентно и обратимо ингибирующих специфические участки  $H^+K^+$ -АТФазы.

Их преимуществами перед ИПН являются: отсутствие необходимости активации протонного насоса, быстрое начало действия, стабильное и сильное снижение секреции соляной кислоты в желудке после применения в первой дозе, в том числе в ночное время, а также их кислотоустойчивость и меньшие индивидуальные различия в эффективности [12, 20].

P-CABs были разработаны в 1980 гг. как обратимые ИПН [19]. P-CABs представляют собой слабые основания, протонированная форма которых ингибирует  $H^+K^+$ -АТФазу. Поскольку протонированные соединения хуже проникают через мембраны клеток, чем неионизированные, полагают, что P-CABs концентрируются в кислой среде желудка, точнее — в канальцах париетальных клеток, выводящих соляную кислоту, где и ингибируют фермент-мишень [27]. Это было подтверждено результатами исследований *in vivo*, в которых после перорального и внутривенного введения концентрация вонопразана, меченного тритием и углеродом-14, была значительно выше в желудке по сравнению с плазмой крови. Кроме того, меченый вонопразан в равной степени связывался как с активной, так и с неактивной формами  $H^+K^+$ -АТФаз, избирательно взаимодействуя с париетальными клетками, независимо от того, секретируют они кислоту или нет. Последнее резко отличается от результатов, полученных для омепразола, где связывание вещества с париетальными клетками желудка кроликов усиливалось при стимулировании секреции кислоты и уменьшалось при ингибировании секреции [12]. Таким образом, после попадания в секреторные каналцы P-CABs мгновенно протонируются и накапливаются в гораздо более

Таблица 2. Фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и калий-конкурентных ингибиторов протонного насоса [6, 7, 12, 13, 26]

Показатель	Омепразол	Пантопризол	Рабепразол	Вонопразан	Ревапразан
Биодоступность, %	30 – 40	77	52	67*	40*
Время достижения пиковой плазменной концентрации, ч	0,3 – 3,5	2 – 3	2 – 5	1,5 – 2	1,7 – 1,8
Связывание с белками плазмы, %	95	98	96,3	86	97*
Период полужизни, ч	0,5 – 1	1 – 1,9	1 – 2	7,7	2,2 – 2,4

\* Точная величина в настоящее время неизвестна.

высоких концентрациях, чем ИПН, и ингибируют секрецию соляной кислоты вне зависимости от активации фермента, связываясь ионной связью с  $H^+K^+$ -АТФазой и конкурируя с ионами калия за участок связывания [12].

P-CABs селективно связываются с  $E_2$ -конформацией  $H^+K^+$ -АТФазы, конкурируя с ионами калия и нарушая тем самым  $K^+$ -стимулированное дефосфорилирование фермента. Сайты связывания P-CABs были исследованы с помощью кристаллографической структуры  $H^+K^+$ -АТФазы. Так были объяснены некоторые особенности вонопрозана по сравнению с другими P-CABs, например, его более эффективное и длительное действие за счет формирования водородных связей с сайтом для  $K^+$  в положении Glu795, а также за счет связывания с аминокислотными остатками I816, L141, C813, L796  $H^+K^+$ -АТФазы, тогда как остальные P-CABs взаимодействуют со следующими аминокислотными последовательностями: A123, L809, N138 и A335, частично перекрывая области связывания с вонопрозаном в положении Tyr799 [3]. Кроме этого, P-CABs быстро достигают пиковой концентрации в плазме крови (примерно через 1,5 ч), причем прием пищи не влияет на биодоступность P-CABs [12].

Первый известный представитель данной группы — производное имидазопиридина SCH28080 (2-метил-8-(фенилметокси)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ацетонитрил), показал неудовлетворительный профиль безопасности из-за выраженного гепатотоксического действия. Другое соединение, AZD0865 (8-[(2,6-диметилбензил)амино]-N-[2-гидроксиэтил]-2,3-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбоксамид), оказалось активным и обратимым ингибитором  $H^+K^+$ -АТФазы с коротким латентным периодом, которое, однако, после первых клинических исследований показало меньшую эффективность по сравнению с эзомепразолом и серьезные побочные эффекты со стороны печени [20].

После этого было синтезировано множество других соединений [12]: производные имидазопиридина (линнапрозан), производные имидазонафтиридина (сорапразан), производные имидазотиенопиридина (SPI-447 (3-амино-5-метил-2-(2-метил-3-тиенил)имидазо[1,2-*a*]тиено[3, 2-*c*]пиридин)), производные хинолона (SK&F 97574 (3-бутирил-4-(2-метиламино)-8-(2-гидроксиэтокси)хинолин)), производные пирролопиридазина (CS-526 (7-(4-фторобензилокси)-2,3-диметил-1-[(1*S*,2*S*)-2-метилциклопропил]метил}-1*H*-пирроло-[2,3-*d*]пиридазин)), производные пиримидина (например, реварпазан), производные пиррола (например, вонопрозан), производные бензоимидазола (например, тегапрозан).

Среди этих химических соединений вонопрозан, ревапрозан и тегапрозан были одобрены и в настоящее время их используют в качестве лекарственных средств для лечения кислото-зависимых заболеваний [12]. Их химические структуры представлены на рис. 3.

В клинической практике первым применяемым калий-конкурентным ингибитором протонного насоса стал ревапрозан (одобренный в Южной Корее в 2007 г. для лечения гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки), который, хотя и являлся быстродействующим средством, но не превосходил имеющиеся ИПН по эффективности [27]. В настоящее время препарат применяют в Южной Корее и Индии для лечения язвенной болезни желудка [19].

Еще одним применяемым препаратом из данной группы стал вонопрозана фумарат (одобренный в Японии в 2015 г. для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивного эзофагита, профилактики рецидивирования НПВС-индуцированной язвы желудка и в качестве вспомогательного средства для эрадикации *H. pylori*), быстро ставший популярным из-за его быстрого и продолжительного действия (более 24 ч), а также более активного и стабильного подавления секреции соляной кислоты в желудке по сравнению с классическими ИПН [11, 14, 27]. В настоящее время препарат применяют в Японии, США и странах Европы [10].

Несмотря на некоторые сходства в химической структуре, и ИПН, и P-CABs имеют значимые фармакокинетические отличия (табл. 2).

В дальнейшем было разработано и исследовано несколько других калий-конкурентных ингибиторов протонного насоса, например, тегпрозан, одобренный для лечения эрозивного эзофагита в 2018 г. в Южной Корее [20].

Последние P-CABs хорошо переносятся, а наиболее частыми характерными побочными эффектами являются головная боль (единственный побочный эффект, наблюдавшийся более чем у 5 % пациентов), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, дивертикулит, экзема, запор/диарея. Также может наблюдаться увеличение уровней сывороточного гастрина и пепсиногена I и II [12, 19, 27]. Однако при длительном применении они могут вызвать негативные явления, сходные с таковыми у ИПН — гипергастринемия, пневмония, синдром избыточного бактериального роста и псевдомембранозный колит [19].

Несмотря на возрастающую популярность средств, ингибирующих протонный насос, существует достаточно много перспективных молекулярных мишеней для терапии гиперацидных состояний. К подобным молекулам можно отнести холецистокинин-2/гастриновые рецепторы (ССК2R), активирующие при взаимодействии с гастрином и запускающие синтез и высвобождение гистамина, что в конечном итоге приводит к увеличению выделения соляной кислоты в желудке. К настоящему моменту известны антагонисты ССК2R, например, нетазепид, эффективно подавляющий пентагастрин-индуцированную секрецию соляной кислоты на моделях крыс и собак. Важными свойствами данного соединения является предотвращение развития гипертрофии энтерохромаффиноподобных

клеток на фоне применения ИПН и подавление воспаления слизистой оболочки желудка при инфицировании *H. pylori*, продемонстрированное на монгольских песчанках [5]. Также было проведено несколько клинических исследований нетазепада на здоровых добровольцах, в результате которых было продемонстрировано стойкое (более 24 ч) снижение базальной и стимулированной пищей секреции соляной кислоты, сравнимое по эффективности с применением рабепразола, и предотвращение гипертрофии вследствие гипергастринемии [4]. В настоящее время натезепид проходит клинические исследования при гиперплазиях энтерохромаффиноподобных клеток [8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представители P-CABs лишены определенных недостатков, которые присущи классическим ИПН, и при этом являются быстрыми, сильными, стабильными в кислой среде и длительно действующими соединениями, которые могут в дальнейшем стать альтернативой классическим ингибиторам протонного насоса. Однако для подтверждения их эффективности и безопасности необходимы дальнейшие исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Н. Карева, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **78**(4), 32 – 44 (2015).
2. G. W. Abbott, *Ion Channels in Health and Disease*, Academic Press, New York (2016).
3. K. Abe, K. Irie, H. Nakanishi, et al., *Nature*, **556**(7700), 214 – 218 (2018); doi: 10.1038/s41586-018-0003-8.
4. M. Boyce, S. Downen, G. Turnbull, et al., *Br. J. of Clin. Pharmacol.*, **79**(5), 744 – 755 (2015); doi: 10.1111/bcp.12534.
5. M. Boyce, K. A. Lloyd, D. M. Pritchard, *Cur. Opin. Pharmacol.*, **31**, 68 – 75 (2016); doi: 10.1016/j.coph.2016.09.002.
6. H. Echizen, *Clin. Pharmacokin.*, **55**(4), 409 – 418 (2016); doi: 10.1007/s40262-015-0326-7.
7. K. P. Garnock-Jones, *Drugs*, **75**(4), 439 – 443 (2015); doi: 10.1007/s40265-015-0368-z.
8. C. R. Gluckman, D. C. Metz, *Cur. Gastroenterol. Reports*, **21**(4), 13 (2019); doi: 10.1007/s11894-019-0684-7.
9. K. R. Hossain, R. J. Clarke, *Biophys. Rev.*, **11**(3), 353 – 364 (2019); doi: 10.1007/s12551-019-00533-2.
10. R. H. Hunt, C. Scarpignato, *Cur. Treat. Options Gastroenterol.*, **16**(4), 570 – 590 (2018); doi: 10.1007/s11938-018-0206-y.
11. E. Ierardi, G. Losurdo, R. F. Fortezza, et al., *World journal of gastroenterology*, **25**(34), 5097 – 5104 (2019); doi: 10.3748/wjg.v25.i34.5097.
12. N. Inatomi, J. Matsukawa, Y. Sakurai, K. Otake, *Pharmacol. Ther.*, **168**, 12 – 22 (2016); doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.08.001.
13. H. K. Kim, S. H. Park, D. Y. Cheung, et al., *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **25**(10), 1618 – 1625 (2010); doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06408.x.
14. H. Komori, H. Ueyama, A. Nagahara, et al., *J. Int. Med. Res.*, **47**(4), 1441 – 1452 (2019); doi: 10.1177/0300060519828514.
15. A. Lanás-Gimeno, G. Hijos, A. Lanás, *Expert. Opin. Drug. Saf.*, **18**(11), 1043 – 1053 (2019); doi: 10.1080/14740338.2019.1664470.
16. C. Lenoir, M. El Biali, C. Luthy, et al., *Int. J. Clin. Pharm.*, **41**(6), 1634 – 1641 (2019); doi: 10.1007/s11096-019-00929-w.
17. P. Malfertheiner, A. Kandulski, M. Venerito, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **14**(12), 697 – 710 (2017); doi: 10.1038/nrgastro.2017.117.
18. A. Manolis, T. A. Manolis, H. Melita, et al., *Eur. J. Intern. Med.*, pii: S0953 – 6205(19), 30418 – 2 (2019); doi: 10.1016/j.ejim.2019.11.017.
19. T. Oshima, H. Miwa, *J. Neurogastroenterol. Motil.*, **24**(3), 334 – 344 (2018); doi: 10.5056/jnm18029.
20. P. Rawla, T. Sunkara, A. Ofosu, V. Gaduputi, *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, **9**(7), 63 – 68 (2018); doi: 10.4292/wjgpt.v9.i7.63.
21. C. Reimer, B. Søndergaard, L. Hilsted, P. Bytzer, *Gastroenterology*, **137**(1), 80 – 7, 87.e1 (2009); doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.058.
22. V. Savarino, E. Marabotto, P. Zentilin, et al., *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, **11**(11), 1123 – 1134 (2018); doi: 10.1080/17512433.2018.1531703.
23. C. Scarpignato, L. Gatta, A. Zullo, et al., *BMC Med.*, **14**(1), 179 (2016); doi: 10.1186/s12916-016-0718-z.
24. C. Scarpignato, R. H. Hunt, *Cur. Opin. Gastroenterol.*, (2019); doi: 10.1097/MOG.0000000000000543.
25. F. Schnoll-Sussman, R. Niec, P. O. Katz, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics North America*, **30**(2), 239 – 251 (2020); doi: 10.1016/j.giec.2019.12.005.
26. S. Strand, D. Kim, D. A. Peura, *Gut. Liver.*, **11**(1), 27 – 37 (2017); doi: 10.5009/gnl15502.
27. K. Sugano, *Therap. Adv. Gastroenterol.*, **11**:1756283X17745776 (2018); doi: 10.1177/1756283X17745776.
28. L. Targownik, *Am. J. Gastroenterol.*, **113**(4), 519 – 528 (2018); doi: 10.1038/ajg.2018.29.

Поступила 20.03.20

## POTASSIUM-COMPETITIVE PROTON PUMP INHIBITORS: A NEW CLASS OF ANTISECRETORY DRUGS

D. A. Tikhonov<sup>1</sup> and N. V. Kudryashov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup> V. V. Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

Some antisecretory drugs representing of potassium-competitive acid blockers (P-CABs) are considered, which do not have certain disadvantages of classical PPIs and, at the same time, are fast, strong, stable in acidic environment, and long-acting drugs. This makes P-CABs the possible alternative to classical proton pump inhibitors. Special attention is devoted to the molecular mechanism of action, comparative characteristics, side effects, and prospects of clinical application of the new P-CAB based proton pump inhibitors. However, further studies are needed to confirm their effectiveness and safety.

**Keywords:** antisecretory drugs; proton pump inhibitors; potassium-competitive acid blocker; H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase; vonoprazan.