



І.Г. Палій

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Пантопразол — інгібітор протонної помпи з доведеною переносимістю, безпечністю та ефективністю

Ключові слова

Інгібітори протонної помпи, пантопразол, безпечність, переносимість.

Патологія шлунково-кишкового тракту в практиці терапевта і сімейного лікаря посідає одну з провідних позицій. Найпоширенішу групу пацієнтів гастроентерологічного профілю складають хворі з так званими кислотозалежними захворюваннями (КЗЗ) органів травлення, у розвитку та підтримці яких істотну роль відіграє кислотно-пептичний фактор. Йдеться про такі захворювання, як виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), гастроезофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), патологія шлунка, яка розвивається при прийомі нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП-гастропатія), функціональна диспепсія, симптоматичні виразки верхнього відділу травного каналу, синдром Золінгера — Еллісона та ін. [4, 10, 13].

Об'єднання кислотозалежних захворювань в особливу групу хвороб не лише увиразнює важливу ланку їх патогенезу (гіперпродукція соляної кислоти), а й акцентує увагу на меті терапії — зниження кислотопродукції [8].

Проблема діагностики та лікування КЗЗ у світі є надзвичайно актуальним завданням у зв'язку з істотним впливом цих захворювань на якість життя пацієнтів і можливість розвитку складних ускладнень [1, 5, 6, 36].

Основою медикаментозної терапії КЗЗ є проведення кислотосупресивної терапії. За останніх 30 років у ній відбулися істотні зміни, зумовлені появою фармакологічних засобів, які забезпечують ефективне пригнічення секреції соляної кислоти в шлунку. До 1970-х цього досягали переважно за рахунок застосування антацидів і холінолітиків, проте вже в 70—80-х на фармакологіч-

ному ринку з'явилися два класи препаратів, які сильніше пригнічують секрецію соляної кислоти: блокатори H_2 -рецепторів гістаміну та інгібітори протонної помпи ІПП, серед яких безсумнівними лідерами є останні [7, 11, 15].

Протонна помпа — це білок, вбудований в апікальну мембрану обкладової клітини. Помпа здійснює обмін внутрішньоклітинних іонів водню на позаклітинні іони калію. Цей процес потребує енергії, у зв'язку з чим відбувається гідролізація АТФ в АДФ, тому що протонна помпа — це білок, який є АТФазою.

На сьогодні в арсеналі лікаря є п'ять основних ІПП — це омепразол, езомепразол, рабепразол, лансопразол і пантопразол. Усі вони є заміщеними похідними бензimidазолу, які відрізняються радикалами в піридинових і бензimidазольному кільцях. Ці препарати розрізняються за швидкістю настання і тривалості антисекреторної дії, особливостями метаболізму, формою випуску (в капсулах, таблетках, покритих ентросолюбильною оболонкою — МАПС (Multiple Unit Pellet System), у вигляді розчину для внутрішньовенного введення) [3, 48].

Після прийому всередину ІПП вивільнюються і всмоктуються в тонкій кишці. Діюча речовина накопичується в зонах з найнижчими значеннями рН: у ділянці секреторних каналців паріетальних клітин концентрація ІПП майже в 1000 разів перевищує таку в крові. В цих умовах відбувається протонування ІПП, і вони перетворюються на активну форму — сульфенамід, який незворотно зв'язується з цистеїновим залишком H^+/K^+ -АТФази (протонної помпи) і блокує її

функцію. Це супроводжується пригніченням базальної і стимульованої секреції соляної кислоти (незалежно від природи подразника). Кислотопродукція відновлюється у міру вбудовування нових синтезованих молекул H^+/K^+ -АТФази в мембрану парієтальних клітин [47].

Таким чином, усі ІПП мають однаковий механізм дії, що забезпечує схожість їх клінічних ефектів, при цьому кожен ІПП має особливості фармакокінетики, які визначають їх індивідуальні властивості [9, 44]. Зокрема, ІПП суттєво відрізняються за своєю біодоступністю. Так, біодоступність омепразолу трохи знижується при повторному прийомі, езомепразолу — зростає, а пантопразолу, лансопразолу та рабепразолу — не змінюються.

Усі ІПП у крові більше ніж на 95 % зв'язані з білками плазми. Метаболізм ІПП відбувається переважно у печінці за участю цитохрому P450, основними ізоферментами якого є CYP1A, CYP2C8-10, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A. Ключовими ізоферментами в деактивації ІПП є CYP2C19 і CYP3A4, які забезпечують процеси гідроксилювання і деалкілювання. Утворені метаболіти неактивні і виводяться з організму із сечею (на 80 %). Винятком є пантопразол, оскільки його метаболізм відбувається без участі зазначених ізоферментів шляхом кон'югації (насамперед сульфатування), що зумовлює його незначний вплив на метаболізм інших лікарських препаратів. З цим, імовірно, пов'язана постійна величина його біодоступності після першого застосування [12, 17].

Найнижчою афінністю пантопразолу до системи цитохрому P-450 серед ІПП можна пояснити менший потенціал його міжлікарських взаємодій порівняно з іншими ІПП [41]. Саме пантопразол слід рекомендувати хворим, які отримують кілька лікарських препаратів.

Нещодавно була виявлена й активно досліджується міжлікарська взаємодія ІПП та антиагреганта клопідогрелю, який широко застосовують при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця. Для зменшення ризику гастроінтестинальних ускладнень хворим, які отримують таку терапію, призначають ІПП. Клопідогрель — це протіки, біоактивація яких опосередкована ізоферментами цитохрому P450, переважно CYP2C19. Тому прийом ІПП, які метаболізуються цим цитохромом, може знизити активацію та антиагрегантний ефект клопідогрелю.

У 2009 р. опубліковано дані, які свідчать про те, що одночасне використання клопідогрелю та ІПП значно підвищує ризик виникнення великих несприятливих серцево-судинних подій, до яких зараховують інфаркт міокарда, нестабільну стено-

кардію, необхідність повторних коронарних втручань і коронарну смерть. FDA опублікувала повідомлення про можливе зменшення ефекту клопідогрелю при прийомі ІПП (омепразолу) та про небажаність використання такої комбінації [21]. У разі необхідності використання ІПП у хворих, які приймають клопідогрель, рекомендовано надавати перевагу пантопразолу [16, 21, 31, 38, 43].

Діапазон рН, в якому відбувається активація ІПП, зумовлений особливостями їх молекул. Так, швидкість активації пантопразолу при підвищенні рН до 3 знижується вдвічі і практично припиняється при рН = 4. Активація інших ІПП триває при вищому рН: швидкість утворення сульфенаміду езомепразолу і лансопразолу знижується вдвічі лише при рН = 4, а рабепразолу — при рН = 4,9. Ця особливість дає змогу розглядати пантопразол як препарат, селективний для парієтальних клітин шлунка, де рН досягає найнижчих значень. Фармакодинаміка пантопразолу не припускає можливості блокади H^+/K^+ -АТФази та H^+/K^+ -АТФази клітин інших типів — біліарного епітелію, гематоенцефалічного бар'єра, кишковогочого епітелію, ниркових каналців, епітелію рогівки, м'язів, імунокомпетентних клітин, остеокластів, а також впливу на органели з кислим середовищем (рН = 4,5–5,0) — лізосоми, нейросекреторні гранули та ендосоми. Вибірковість дії передбачає меншу ймовірність небажаних явищ, особливо при тривалому застосуванні [2, 3, 20, 23, 40, 45].

Крім вузького діапазону рН, при якому спостерігається активація препарату, відмінністю пантопразолу від інших ІПП є триваліше зв'язування з протонною помпою внаслідок утворення ковалентного зв'язку з додатковим цистеїновим залишком (Цис 822). Тривалість дії ІПП залежить від швидкості регенерації нових «протонних помп», а не від тривалості перебування препарату в організмі. Як результат — період напіввиведення препарату не корелює з тривалістю антисекреторного ефекту, і після припинення прийому пантопразолу шлункова секреція відновлюється лише через 46 год (у разі лансопразолу — через 15 год, рабепразолу і омепразолу — через 30 год), хоча середній час напівжиття пантопразолу після його одноразового внутрішньовенного введення в дозі 40 мг становить близько однієї години [22, 41, 46].

Таким чином, накопичені дані дають підставу зробити висновок про те, що саме пантопразол може вважатися найбезпечнішим препаратом у разі необхідності прийому кількох засобів для лікування захворювань, які перебігають синхронно [14, 37].

У жовтні 2012 р. компанія Takeda Pharmaceutical International GmbH оголосила, що з часу першого випуску в продаж в 1994 р. в Німеччині в

світі призначено понад 1 млрд курсів лікування препаратом пантопразол, який нині є доступним більше ніж у 90 країнах у рецептурному та безрецептурному відпуску.

Протягом 17 років застосування пантопразолу тривала програма його клінічних досліджень, основною метою яких було накопичення досвіду і розуміння дії лікарського препарату. У квітні 2012 р. у журналі *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* професор Бруннер і його команда з Ганноверської вищої медичної школи опублікували результати першого клінічного дослідження тривалої переносності, безпечності та ефективності ППІ у пацієнтів із хронічними захворюваннями травної системи за 15-річний період призначення пантопразолу [18].

Дизайн дослідження був таким: після лікування гострого ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту протягом 4–12 тиж пантопразолом пацієнтам було рекомендоване підтримувальне лікування пантопразолом до 15 років в одноцентровому комбінованому дослідженні (10-річне первинне дослідження, яке продовжили ще на 5 років), проведеному в Німеччині з 20 вересня 1990 р. до 27 вересня 2007 р.

10-річне первинне дослідження. У дослідженні залучено пацієнтів віком від 18 до 80 років з ендоскопічно підтвердженою виразковою хворобою шлунка і ДПК або рефлюкс-езофагітом. Пацієнти, зараховані в гострий період дослідження, отримували пантопразол у дозі 40 мг один раз на добу протягом 4–12 тиж. Тим, у кого спостерігалося ендоскопічно підтвержене виліковування, призначали підтримувальну терапію. Під час підтримувальної фази пантопразол призначали в добовій дозі 40 мг, яка могла бути скоригована дослідником залежно від індивідуальних вимог пацієнта. Зокрема, дозування пантопразолу було зменшене до 20 мг/добу після 2 років, якщо лікування було підтримувальним, або збільшене до максимальної дози 120 мг/добу, якщо відбувся рецидив. Пацієнти, які мали рецидив, або продовжували прийом пантопразолу у вищій дозі, або вилучалися з дослідження залежно від рішення дослідника. Дозування пантопразолу знижували до 20 або 40 мг/добу, як тільки це дозволяла клінічна оцінка стану пацієнта.

Після з'ясування на початку 1990-х ролі *H. pylori* у виникненні виразкової хвороби до протоколу дослідження було внесено поправки, згідно з якими у всіх пацієнтів, які отримували підтримувальну терапію понад 5 років, було оцінено *H. pylori*-статус. Відповідно до цієї поправки за наявності показань проводили ерадикаційну терапію.

5-річне розширення досліджень. Пацієнтів, які завершили початкове 10-річне лікування

пантопразолом, зараховували в розширене дослідження ще на 5 років, якщо вони не мали ускладнень виразкової хвороби, змін стравоходу, спричинених системними захворюваннями, і синдрому Золлінгера–Еллісона. У 5-річному розширеному дослідженні пантопразол призначали в стандартній добовій дозі 40 мг, при цьому індивідуальну дозу коригували на основі терапевтичної дози, яку призначали в первинному 10-річному дослідженні.

Загальна мета комбінованого дослідження — дослідити переносимість, безпечність та ефективність 15-річного лікування пантопразолом пацієнтів з тяжким кислотно-пептичним захворюванням. Під час гострого періоду (періоду лікування) первинною кінцевою точкою було повне виліковування шлунково-кишкових уражень.

Первинною кінцевою точкою початкового 10-річного підтримувального періоду був час між лікуванням шлунково-кишкових уражень та рецидивами, зумовленими як ендоскопічно діагностованою виразковою хворобою шлунка, так і рефлюкс-езофагітом, які виникли після лікування. Вторинними кінцевими точками були шлунково-кишкові симптоми (біль, печія, кисла відрижка, дисфагія і відчуття переповнювання), які класифікували за 4-бальною шкалою (від 0 — немає скарг до 3 — виражений симптом) кожних 4 тиж під час фази лікування та кожних 3 або 6 міс протягом 10-річної підтримувальної фази. Впродовж 10-річного періоду фокус дослідження змістився на кінцеві точки безпечності та переносимості.

Лабораторні дослідження проводили до початку лікування, кожних 4 тиж у гострій фазі дослідження (лікуванні), потім кожних 3 міс протягом 5 років, і кожних 6 міс до кінця 15-річного підтримувального періоду. Обстеження включали як гематологічні (гемоглобін, гематокрит, ШОЕ, протромбін за Квіком, еритроцити, лейкоцити і тромбоцити), так і біохімічні (натрій, кальцій, сечова кислота, креатинін, загальний білірубін, глутамат-оксалоацетат-трансаміназа сироватки крові, сироваткова глутамат-піруват трансміназа, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтрансфераза, загальний холестерин і тригліцериди) дослідження. Гастрин натще визначали при кожному відвідуванні в гострий період лікування, кожних 6 міс протягом перших 5 років підтримувальної терапії і кожних наступних 12 міс з використанням радіоімунаналізу.

Ендоскопію (після голодування протягом 12 год) стравоходу, шлунка та ДПК поряд з біопсією виконували з 4-тижневими інтервалами протягом гострої фази лікування, а потім кожних 6 міс протягом перших 5 років підтриму-

вальної фази і кожних наступних 12 міс до завершення 15-річного періоду дослідження. Наявність *H. pylori* визначали гістологічним методом. Небажані явища реєстрували як легкі, помірні або тяжкі під час кожного візиту.

Результати

Отримані дані продемонстрували, що щоденний прийом пантопразолу в підтримувальній терапії тяжких КЗЗ протягом 15 років був ефективним і добре переносився, зокрема протягом дослідження. Збільшення ознак, пов'язаних з ризиком розвитку раку шлунка, не спостерігали.

Тривала ефективність

Протягом 15-річної підтримувальної терапії, симптоматичної та ендоскопічної ремісії, поряд з лікуванням рецидивуючої виразки або рефлюкс-езофагіту досягнуто за допомогою щоденного прийому пантопразолу в дозі 40–160 мг усіма пацієнтами, за винятком двох, вилучених із дослідження. Більшість пацієнтів отримували лікування гострих уражень протягом 4 тиж, що узгоджується з даними ключових клінічних досліджень з оцінки ефективності пантопразолу. Ендоскопічно підтверджені рецидиви спостерігалися переважно протягом перших 5 років лікування: це свідчить про малоімовірність того, що пацієнти, які перебувають у стані ремісії не менше ніж 5 років, матимуть рецидиви на пізніших стадіях захворювання. Крім того, автори зазначають, що застосування вищих доз пантопразолу було ефективним в управлінні рецидивами. Необхідності переходу на інші види кислотопрігнічувальної терапії не виникло, що узгоджується з даними, опублікованими іншими дослідниками [24, 41].

Результати дослідження професора Бруннера і співавт. свідчать, що щоденна підтримувальна терапія пантопразолом протягом 15 років добре переноситься. Автори не виявили клінічно значущих змін лабораторних показників, а небажані явища, які, на думку дослідників, були пов'язані з пантопразолом, були нечисленними і рідко призводили до вилучення пацієнтів з дослідження. Отримані результати підтвердили дані попередніх тривалих досліджень, які демонстрували хорошу переносимість і безпечність пантопразолу при тривалій підтримувальній терапії [25, 30, 32, 34, 35, 42].

Від початку терапії ІПП існує занепокоєння тим, що глибоке пригнічення кислотопродукції може призвести до гіпергастринемії, а в подальшому — до гіперплазії ендокринних клітин і передракових змін. У дослідженнях на тваринах встановлено, що гіпергастринемія у разі високих доз ІПП призводила до гіперплазії ентерохрома-

фіноподібних клітин у слизовій оболонці і розвитку карциноїду шлунка у майже 30 % самок щурів [33, 39].

Рівні гастрину натще, зафіксовані в дослідженні проф. Бруннера і співавт., узгоджуються з даними тривалого лікування омепразолом [26, 35], рабепразолом [25], лансопразолом [27] та попередньою оцінкою тривалого застосування пантопразолу [19, 42], які свідчать про те, що у разі тривалої терапії ІПП рівень сироваткового гастрину зазвичай становить < 250 нг/л і лише зрідка > 500 нг/л [35].

Бардан і співавт. у 2005 р. [19, 42] продемонстрували, що після 5 років безперервного лікування пантопразолом середній рівень гастрину лише в 1,5–2,0 разу перевищував верхню межу норми і не зростав протягом усього дослідження.

Отримані сучасні дані також свідчать про сталість рівня гастрину натще протягом усього дослідження після початкового помірної підвищення до рівня, який не має клінічної значущості [18].

У наведеному вище дослідженні середні значення щільності ентерохромафіноподібних клітин у слизовій оболонці свідчили про помірне початкове зростання протягом перших 3 років лікування, однак подальших змін не спостерігали протягом 15 років безперервного лікування пантопразолом ні у *H. pylori*-позитивних, ні у *H. pylori*-негативних пацієнтів.

Отже, отримані дані підтверджують, що, як і у випадку інших ІПП [28, 29, 33], тривале лікування пантопразолом не асоціюється з підвищеним ризиком злоякісних новоутворень. Гістологічні дослідження як тіла шлунка, так і антрального відділу не виявили клінічно значущих несприятливих змін протягом 15 років безперервного лікування пантопразолом. Як для антрального відділу, так і для тіла шлунка більшість з досліджуваних параметрів мали тенденцію у бік поліпшення або сталості, що свідчить про зменшення з часом явищ запалення.

Висновки

Таким чином, перше клінічне дослідження тривалої переносимості, безпечності та ефективності ІПП у пацієнтів з хронічними захворюваннями травної системи за 15-річний період призначення пантопразолу показало, що щоденна підтримувальна терапія пантопразолом протягом 15 років є ефективною і добре переноситься за відсутності будь-яких ідентифікованих проблем безпеки.

Основна перевага отриманих результатів полягає в безперервному зборі даних про безпечність препарату протягом 15 років щоденного прийому, тобто найдовшого періоду для аналізу переносимості, безпечності та ефективності застосування ІПП.

Список літератури

1. Бабий И.Л. К вопросу о терапии кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей на современном этапе / И.Л. Бабий [и др.] // Перинатология і педіатрія.— 2010.— № 1.— С. 132—135.
2. Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д.С. Бордин // Consilium Medicum.— 2010.— Т. 12, № 8.— С. 77—81.
3. Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? / Д.С. Бордин // Мед. альманах.— 2010.— № 1 (10).— С. 127—130.
4. Васильев Ю.В. Кислотозависимые заболевания верхних отделов пищеварительного тракта. Что же это такое? / Ю.В. Васильев // Междунар. мед. журн.— 2011.— Т. 17, № 4.— С. 36—40.
5. Демьяненко Д. Эффективность и безопасность в лечении кислотозависимых заболеваний / Д. Демьяненко // Здоров'я України XXI сторіччя.— 2008.— № 6.— С. 34—38.
6. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина; под ред. В.Т. Ивашкина.— М.: Литтера, 2003.— 1046 с.
7. Исаков В.А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении / В.А. Исков // Клиническая фармакология и терапия.— 2004.— № 1.— С. 26—32.
8. Кислотозависимые заболевания / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, С.В. Скопиченко: монография.— К.: Тиса ЛТД, 2008.— 425 с.
9. Пантопразол в терапии кислотозависимых заболеваний / Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко, Ю.В. Илларионова и др. // Фарматека.— 2012.— № 2.— С. 45—50.
10. Свінцицький А.С. Діагностика та лікування поширених захворювань органів травлення / А.С. Свінцицький.— К.: ДЕГ ЛТД, 2004.— 240 с.
11. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Четвертое московское соглашение) // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2010.— № 5.— С. 113—118.
12. Ткач С.М. Цитоохром Р450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы / С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, Б.Н. Марусанич // Сучасна гастроентерологія.— 2006.— № 1 (27).— С. 50—55.
13. Харченко Н.В. Клиническая гастроэнтерология / Н.В. Харченко.— К.: Здоров'я, 2000.— 446 с.
14. Ших Е.В. Безопасность пантопразола с позиций лекарственного взаимодействия / Е.В. Ших, Д.А. Сычев // РЖГТК.— 2012.— Т. 22, № 5.— С. 4—12.
15. Щербинина М.Б. Клинические аспекты использования ингибиторов протонной помпы при лечении кислотозависимых заболеваний / М.Б. Щербинина, Е.В. Закревская // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 2.— С. 81—86.
16. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel / D.N. Juurlink, T. Gomes, D.T. Ko et al. // SMAJ.— 2009.— Vol. 180, N 7.— P. 713—718.
17. Bardou M. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance / M. Bardou, J. Martin // Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.— 2008.— Vol. 4, N 2.— P. 471—483.
18. Brunner G. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease / G. Brunner, C. Athmann, A. Schneider // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2012.— Vol. 36, N 1.— P. 37—47.
19. Brunner G. Long-term therapy with pantoprazole in patients with peptic ulceration resistant to extended high-dose ranitidine treatment / G. Brunner, U. Harke // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1994.— Vol. 8, N 1.— P. 59—64.
20. Cote G.A. Potential adverse effects of proton pump inhibitors / G.A. Cote, C.W. Howden // Curr. Gastroenterol. Reports.— 2008.— Vol. 10, N 3.— P. 208—214.
21. Cryer B. Management of patients with high gastrointestinal risk on antiplatelet therapy / B. Cryer // Gastroenterol. Clin. N. Am.— 2009.— Vol. 38, N 2.— P. 289—303.
22. Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H⁺, K⁺-ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration / H. Bliesath, R. Huber, H. Hartmann et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.— 1996.— Vol. 34, N 1.— P. 18—24.
23. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺, K⁺-ATPase, on bone resorption in humans / K. Mizunashi, Y. Furukawa, K. Katano, K. Abe // Calc. Tiss. Int.— 1993.— N 53.— P. 21—25.
24. Fitton A. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders / A. Fitton, L. Wiseman // Drugs.— 1996.— N 51.— P. 460—482.
25. Fujimoto K. Safety and efficacy of long-term maintenance therapy with oral dose of rabeprazole 10 mg once daily in Japanese patients with reflux esophagitis / K. Fujimoto, M. Hongo // Ann. Int. Med.— 2011.— N 50.— P. 179—188.
26. Gastric endocrine cells and gastritis in patients receiving long-term omeprazole treatment / E. Solcia, R. Fiocca, N. Havu et al. // Digestion.— 1992.— N 51.— P. 82—92.
27. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia / R. Eissele, G. Brunner, B. Simon et al. // Gastroenterology.— 1997.— N 112.— P. 707—717.
28. Genta R.M. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction / R.M. Genta // Gut.— 2009.— N 43.— P. 35—38.
29. Graham D.Y. Long-term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer / D.Y. Graham, R.M. Genta // Curr. Gastroenterol. Rep.— 2008.— N 10.— P. 543—547.
30. Hirschowitz B.I. Long-term lansoprazole control of gastric acid and pepsin secretion in ZE and non-ZE hypersecretors: a prospective 10-year study / B.I. Hirschowitz, J. Simmons, J. Mohnen // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2001.— N 15.— P. 1795—1806.
31. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study / R.P. Kreutz, E.J. Stanek, R. Aubert et al. // Pharmacotherapy.— 2010.— Vol. 30, N 8.— P. 787—796.
32. Lamberts R. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa / R. Lamberts, G. Brunner, E. Solcia // Digestion.— 2001.— N 64.— P. 205—213.
33. Lamberts R. Morphological changes of the human gastric mucosa under long-term proton pump inhibitor therapy and their clinical relevance / R. Lamberts // Microscop. Res. Techn.— 2000.— N 48.— P. 357—366.
34. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa / E.C. Klinkenberg-Knol, F. Nelis, J. Dent et al. // Gastroenterology.— 2000.— N 118.— P. 661—669.
35. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety / E.C. Klinkenberg-Knol, H.P. Festen, J.B. Jansen et al. // Ann. Int. Med.— 1994.— N 121.— P. 161—167.
36. Moldin I.M. Acid related diseases / I.M. Moldin, G. Sachs // Biology and treatment.— Schnetztop-Verlag GmbH D-Konstanz, 1998.— P. 126—145.
37. Moreira Dias L. Pantoprazole: a proton pump inhibitor / L. Moreira Dias // Clin. Drugs Invest.— 2009.— Vol. 29, N 2.— P. 3—12.
38. Norgard N. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors / N.B. Norgard, K.D. Mathews, G.C. Wall // Ann. Pharmacother.— 2009.— Vol. 43, N 7.— P. 1266—1274.
39. Omeprazole: its influence on gastric acid secretion, gastrin and ECL cells / H. Larsson, R. Hakanson, H. Mattsson et al. // Toxicol. Pathol.— 1988.— N 16.— P. 267—272.
40. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity / K. Zedtwitz-Liebenstein, C. Wensch, S. Patruta et al. // Crit. Care Med.— 2002.— N 30.— P. 1118—1122.
41. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders / S.M. Cheer, A. Prakash, D. Faulds, H.M. Lamb // Drugs.— 2003.— N 63.— P. 101—133.
42. Pantoprazole in severe acid-peptic disease: the effectiveness and safety of 5 years' continuous treatment / K.D. Bardhan, A.E. Bishop, J.M. Polak et al. // Dig. Liv. Dis.— 2005.— N 37.— P. 10—22.
43. Pharmacodynamic evaluation of pantoprazole therapy on clopidogrel effects: results of a prospective, randomized, crossover study / J.L. Ferreira, M. Ueno, S.D. Tomasello et al. // Circulation: Cardiovasc. Int.— 2011.— Vol. 4, N 3.— P. 273—279.
44. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors / H. Blume, F. Donath, A. Warnke, B.S. Schug // Drug Safety.— 2006.— Vol. 29, N 9.— P. 769—784.
45. Sarkar M. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia / M. Sarkar, S. Hennessy, Y.X. Yang // Ann. Int. Med.— 2008.— Vol. 149, N 6.— P. 391—398.

46. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors / G. Sachs, J.M. Shin, V. Pratha, D. Hogan // *Drugs of Today*.— 2003.— N 39.— P. 11—14.
47. The gastric H, K-ATPase as a drug target: past, present, and future / G. Sachs, J.M. Shin, O. Vagin et al. // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 41, N 2.— P. 226—242.
48. Thomson A.B. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole / A.B. Thomson // *Curr. Gastroenterol. Rep.*— 2000.— Vol. 2, N 6.— P. 482—493.

И.Г. Палий

Пантопразол — ингибитор протонной помпы с доказанной переносимостью, безопасностью и эффективностью

Проанализированы сходство, различия и преимущества ингибиторов протонной помпы, используемых для лечения кислотозависимых заболеваний. Представлены результаты первого клинического исследования переносимости, безопасности и эффективности пантопразола у пациентов с хроническими заболеваниями пищеварительной системы за 15-летний период. Ежедневная поддерживающая терапия пантопразолом в течение 15 лет является эффективной и хорошо переносится при отсутствии каких-либо идентифицированных проблем безопасности.

I.G. Paliy

Pantoprazole, a proton pump inhibitor with the established tolerability, safety and efficacy

The article presents the analysis of similarities, differences and advantages of proton pump inhibitors, used for the treatment of acid-dependent disorders. The results of the first clinical trial, assessing the long-term tolerability, safety and efficacy of pantoprazole in patients with chronic diseases of digestive system for a 15-year period have been presented. It has been confirmed that daily maintenance therapy with pantoprazole during 15 years was an effective and well tolerated, with the absence of any identified safety issues. □

Контактна інформація

Палий Ірина Гордіївна, д. мед. н., проф. кафедри
21027, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
Тел. (432) 671653. E-mail: dpaliy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 27 січня 2013 р.