



В. М. Чернобровий, О. О. Ксенчин
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

Пантопразол: особливості фармакокінетики, кислотопригнічувальної дії, клінічної ефективності та безпечності застосування

Наведено огляд літератури та результати власних досліджень (50 хворих на кислотозалежні пептичні езофагогастроуденальні захворювання) з використанням гастро-pH-моніторингу для оцінки кислотоінгібувальної дії пантопразолу («Золопент»), фармакокінетики, клінічної ефективності та безпечності застосування порівняно з омепразолом, лансопразолом та езомепразолом. За нашими даними, при багаторазовому прийомі кислотоінгібувальна дія пантопразолу перевищує таку омепразолу, лансопразолу та езомепразолу. Кислотоінгібувальна дія пантопразолу залежить не лише від особливостей діючої речовини, а й від низки чинників (біодоступність, клінічна група обстежених: здорові волонтери, хворі на гастроєзофагеальну хворобу, інфікованість *H. pylori*, фармакогенетика ферментів системи цитохрому P450 з наявністю етнічно залежних типів метаболізму від «швидкого» до «повільного» тощо). За клінічною ефективністю та безпечністю застосування пантопразол відповідає сучасним стандартам лікування кислотозалежних пептичних езофагогастроуденальних захворювань, зокрема в зв'язку з ерадикацією *H. pylori*. Суттєвою перевагою пантопразолу порівняно з іншими інгібіторами протонної помпи є можливість його застосування в комплексній терапії, наприклад, у гериатричній кардіології, коли застосування пантопразолу в комбінації з клопідогрелем на відміну, наприклад, від омепразолу, не загрожує медикаментозною взаємодією з уповільненням антиагрегантної дії клопідогрелю внаслідок низької афінності пантопразолу до ферментів системи цитохрому P450.

Ключові слова: пантопразол, фармакокінетика, кислотоінгібувальна дія, клінічна ефективність, безпечність застосування.

Провідне місце в сучасному лікуванні поширених кислотозалежних пептичних езофагогастроуденальних захворювань (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), пептична гастроуденальна виразка, НПЗП-гастропатія, синдром Золлінгера – Еллісона тощо) посідають інгібітори H^+/K^+ АТФази – інгібітори протонної помпи (ІПП), з них на українському фармацевтичному ринку представлені омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол та езомепразол зазвичай генеричного походження під різними торговельними марками. До традиційних ІПП I покоління прийнято зараховувати омепразол та лансопразол, до ІПП II покоління – пантопразол

та рабепразол. Серед ІПП відомі також стереоізомери, наприклад, декслансопразол, езомепразол. Новаціями є бензімідазоліві та небензімідазоліві ІПП – ілапразол, тенатопразол.

ІПП є також обов'язковим компонентом сучасних схем ерадикації *Helicobacter pylori* як основного етіотропного чинника кислотозалежних пептичних захворювань.

Актуальним питанням практичної гастроентерології є диференційоване застосування ІПП залежно від особливостей фармакокінетики, кислотоінгібувальної дії, клінічної ефективності та безпечності препаратів. У гастроентерологічній практиці важливо враховувати ефективність ІПП та відповідні критерії при потребі заміни одного препарату іншим.

Мета дослідження — вивчити ефективність та безпечність пантопразолу.

Особливості фармакокінетики

Усі інгібітори H^+/K^+ АТФази за хімічною формулою є заміченими бензімідазолами, які відрізняються за структурою радикалів на піридиновому та бензімідазоловому кільцях. ІПП як слабкі луки накопичуються в секреторних каналікулах парієтальних клітин, де досить швидко протонізуються до активної форми — катіонованого сульфенаміду, який незворотно зв'язується із сульфгідрильною групою H^+/K^+ АТФази, що зрештою призводить до денатурації третинної структури білка і, як наслідок, секреція протонів стає неможливою. Між окремими ІПП є суттєві відмінності за фармакокінетикою на всіх етапах проходження препарату від перорального прийому до блокади H^+/K^+ АТФази, що може впливати, зокрема, на їх кислотоінгібувальну дію, клінічну ефективність та безпечність застосування. Відомо, що на клінічну ефективність ІПП впливають такі чинники фармакокінетики: швидкість всмоктування в тонкій кишці, особливості первинного печінкового метаболізму, швидкість дифузії в незарядженому вигляді крізь мембрани парієтальних клітин у секреторні каналці, протонування, накопичення препарату в секреторних каналцях і перетворення проліків на активну речовину (циклічний сульфоксид), що залежить від діапазону рН, в якому відбувається це активне перетворення (показник pK_a).

Характерною особливістю пантопразолу є ковалентне зв'язування з цистеїном не лише у 813-му, як і в усіх ІПП, а й у 822-му положенні, що забезпечує стабільність зв'язку та тривалість інгібування протонної помпи і, відповідно, кислотної продукції (після припинення прийому пантопразолу шлункова секреція поновлюється лише через 46 год). Пантопразол є єдиним ІПП, який зв'язується з цистеїном 822, котрий розташовується глибоко в транспортному домені протонної помпи і стає недоступним для глутатіону і дитіотреїтолу, які здатні усунути інгібування. Тому припускають, що пантопразол має більш тривалу кислотоінгібувальну дію, ніж інші ІПП [47]. Відомо, що *in vitro* пантопразол специфічно зв'язується з ділянкою, яка містить 5-й та 6-й трансмембранні сегменти α -субодиниці протонної помпи, тоді як омепразол, лансопразол і рабепразол зв'язуються з однією або двома додатковими ділянками [12].

Важливим показником фармакокінетики ІПП є біодоступність [1, 29]. Наприклад, пантопразол [42] за цим параметром (77 %) значно

перевершує стартову біодоступність омепразолу (35–40 %) та його біодоступність після повторного прийому препарату (65 %). Пантопразол має кращу біодоступність, ніж езомепразол, після першого прийому (64 %). Біодоступність пантопразолу не змінюється після першого і повторного прийомів та значно перевищує біодоступність рабепразолу (52 %).

Печінковий метаболізм пантопразолу пов'язаний з цитохромами CYP2C19 та CYP3A4 (переважно), що притаманно також іншим ІПП, але метаболізм пантопразолу при первинному печінковому пасажі здійснюється шляхом цитозольного сульфатування із сульфотрансферазою, що сприяє меншим втратам під час первинного печінкового пасажу. Пантопразол найменше пригнічує функцію CYP2C19, особливо порівняно з лансопразолом, а також з омепразолом, езомепразолом та рабепразолом. Як наслідок найменшого пригнічення пантопразолом функції CYP2C19, він має найменший потенціал взаємодії з іншими препаратами (діазепам, варфарин, еуфілін та ін.), детоксикація яких здійснюється за участю CYP2C19 [2–4]. Порівняно з пантопразолом омепразол значно інгібує ізоферменти CYP3A4 та CYP2C19, які характеризуються широкою індивідуальною генетично зумовленою варіабельністю активності [11, 36]. Пантопразол на відміну від омепразолу та езомепразолу суттєво не взаємодіє із системою цитохрому P450. Окрім того, він не індукує CYP3A4, що притаманно лансопразолу і може призвести до небажаної взаємодії з препаратами при комплексному лікуванні. Пантопразол має найнижчу афінність до системи цитохрому P450 і не індукує її, оскільки відразу після I фази детоксикації за участю CYP3A4 та CYP2C19 він вступає у II фазу цитозольного сульфатування сульфотрансферазою з утворенням сульфату. Таким чином, пантопразол має найменший потенціал взаємодії з іншими лікарськими препаратами [42, 48].

ІПП, як проліки, після перетворення на сульфенамід взаємодіють з H^+/K^+ АТФазою залежно від внутрішньопарієтального рН [43]. Пантопразолу притаманний вузький діапазон рН, при якому спостерігається активація препарату (рН-селективність). Він має перевагу щодо селективного накопичення препарату в секреторних каналцях парієтальних клітин з меншим шансом прореагувати з тільними групами білків поза парієтальною клітиною, зокрема в лізосомах, ендосомах і мікросередовищі під поверхнею адгезивних макрофагів та остеокластів [19, 33]. Що нижчою є швидкість перетворення ІПП на активну форму при високих значеннях рН, то

менше шансів вплинути на неспецифічні кислі компартаменти клітин-мішеней (лізосоми та хромафінні гранули). У нейтральному середовищі та середовищі з помірною кислотністю (рН 3,5–7,4) *in vitro* пантопразол набагато стабільніший за омепразол, лансопразол і особливо рабепразол [19, 33]. Таким чином, пантопразол є препаратом з максимальною рН-селективністю, він володіє тканинною селективністю щодо парієтальних клітин шлунка [26, 44]. Зазначена особливість швидкодії пантопразолу та інших ІПП стосується лише активізації їх у каналікулах парієтальних клітин. Швидкодія ІПП залежить також від інших чинників: біодоступності — процесу всмоктування в кров крізь слизову оболонку тонкої кишки, пасажу і біохімічної трансформації в печінці через систему цитохрому Р450 («ефект першого проходження») і транспортування до парієтальних клітин.

Решта показників фармакокінетики ІПП (час максимальної концентрації, період напіввиведення, площа під кривою концентрації — АUC) корелюють певною мірою з кислотоінгібувальною активністю ІПП.

Особливості кислотопрігнічувальної дії

На даний час не існує загальноприйнятих таблиць або директив щодо еквівалентних доз ІПП [30]. Згідно з рекомендаціями центру WHO (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, <http://www.whocc.no/atcddd/>), пропонуються дози 20 мг омепразолу, 30 мг езомепразолу, 30 мг лансопразолу, 40 мг пантопразолу, 20 мг рабепразолу, які вважають рівноцінними для лікування ГЕРХ. Однак ця рекомендація не є очевидною. Згідно з деякими дослідженнями [24] 30 мг омепразолу відповідають за дією 20 мг езомепразолу. Канадська асоціація гастроентерології рекомендує як еквівалентні дози 20 мг омепразолу, 40 мг езомепразолу, 30 мг лансопразолу, 40 мг пантопразолу та 20 мг рабепразолу.

У метааналізі J. J. Саго та співавт. [14] визначено такі еквівалентні дози ІПП: омепразол — 20 мг/доба, лансопразол — 30 мг/доба, рабепразол — 20 мг/доба, пантопразол — 40 мг/доба. Дози еквівалентності ІПП слід урахувати при заміні препаратів за фармакоеконімікою і клінічною ефективністю.

При оцінці індивідуальних особливостей кислотоінгібувального ефекту ІПП слід урахувати, що у *H. pylori*-позитивних індивідуумів [22, 23, 49] порівняно з *H. pylori*-негативними індивідуумами цей ефект ІПП є значно кращим. Шлункова кислотна продукція значно вища у хворих на ГЕРХ порівняно з хворими без ГЕРХ через

відмінності в нічній секреції хлористоводневої кислоти [13], і цей чинник також може впливати на кислотоінгібувальну ефективність ІПП.

Важливу роль у кислотоінгібувальній ефективності ІПП відіграє фармакогенетика [20, 31, 32]. Так, в азіатських країнах СYP2C19 з повільним метаболізмом ІПП характерні для 20 % населення, що суттєво більше порівняно з 3 % у кавказців [18]. Таким чином, щоб адекватно зрозуміти особливості кислотоінгібувальної дії ІПП, слід принаймні знати індивідуальний генотип СYP2C19 [30], втім у більшості досліджень, в яких порівнюють кислотоінгібувальну ефективність ІПП, дослідження генотипу СYP2C19 взагалі не проводили. Таким чином, особливості кислотоінгібувальної ефективності ІПП слід розглядати не лише в межах клінічних груп «здорові волонтери», «хворі на пептичну гастродуоденальну виразку», «хворі на ГЕРХ», а і в межах однієї етнічної групи (африканці, азіати, кавказці тощо).

Етнічні особливості активності СYP2C19 у азіатського населення можуть бути підставою для розробки іншої класифікації кислотоінгібувальної ефективності різних ІПП [30].

Установлено, що разова доза ІПП може бути недостатньою для отримання рН > 4,0 протягом 50 % часу або довше. Втім, при багаторазовому дозуванні збільшення рН > 4,0 досягається як мінімум у 70–80 % обстежених, особливо якщо дозування є стандартним або більше від стандартного [30].

Середньодобовий внутрішньошлунковий рН після першої дози 40 мг пантопразолу становив $5,2 \pm 0,51$, а в динаміці лікування (7-ма доба) — $5,8 \pm 0,28$ [5]. При обстеженні в аналогічних умовах омепразолу і лансопразолу середньодобовий рН становив від 3,0 до 4,5 (омепразол) або від 2,5 до 5,0 (лансопразол), що доводить перевагу пантопразолу.

Дані інших досліджень свідчать, що пантопразол має лінійну залежність доза — ефект у діапазоні 10–40 мг 1 раз на добу [27].

Під час рандомізованих перехресних досліджень за участю здорових добровольців і пацієнтів з ГЕРХ із застосуванням повторних доз препаратів установлено, що після прийому пантопразолу в дозі 40 мг/добу інгібування кислотоутворення є більш ефективним, ніж при застосуванні омепразолу в дозі 20 мг/добу [17] та більш ефективним або аналогічним при прийомі омепразолу в формі MUPS (Multiple Unit Pellet System — система доставки у вигляді диспергуючих таблеток, які містять кишково-розчинні мікрогранули) в дозі 20 мг/добу [21].

В університетській клініко-діагностичній міждисциплінарній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (науковий керівник – проф. В. М. Чернобровий) досліджено за допомогою експрес-гастро-рН-моніторингу кислотоінгібувальний вплив різних ІПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, езомепразол) у динаміці лікування пептичних *H. pylori*-асоційованих гастродуоденальних захворювань [6].

Результати вивчення кислотосупресивної дії пантопразолу порівняно з омепразолом, лансопразолом та езомепразолом наведено в таблиці.

При порівнянні кислотоінгібувальної ефективності в динаміці лікування омепразолом, лансопразолом, пантопразолом та езомепразолом встановлено, що пантопразол у дозі 40 мг/добу має тенденцію до кращої кислотоінгібувальної дії порівняно з іншими препаратами (див. таблицю).

Клінічна ефективність

Оцінка показників добового внутрішньошлункового рН не завжди корелює з іншими клінічно значущими показниками (зменшення вираженості симптоматики ГЕРХ, загоєння ерозій при ерозивному езофагіті тощо) [24].

Констатовано достатню клінічну ефективність пантопразолу щодо частки пацієнтів з усуненою печією і загальної частоти успішного лікування ГЕРХ [37, 41].

Пантопразол у дозі 40 мг у лікуванні помірно і тяжкого рефлюкс-езофагіту забезпечує достатній контроль симптомів нічного гастроезофагеального рефлюксу [16, 40].

Проведено рандомізовані клінічні дослідження клінічної ефективності омепразолу та пантопразолу при їх застосуванні як складової комбінованої терапії гелікобактерної інфекції [15]. Установлено, що ефективність ерадикації *H. pylori* в усіх випадках перевищувала 90%. За даними R. J. Adamek та співавт. (1997) [7], ерадикації *H. pylori* досягнуто у 100% хворих, які отримували пантопразол, і 88% хворих, котрі отримували омепразол. Як повідомляють H. G. Dammann та співавт. (1999) [17], щоденний прийом 40 мг пантопразолу забезпечує швидше настання ефекту.

T. Scholten та співавт. (2000) [45] і G. Holtmann та співавт. (2000) [25] спостерігали у пацієнтів з тяжкою печією та ГЕРХ швидше зменшення вираженості симптомів при прийомі пантопразолу в дозі 40 мг або 20 мг/добу порівняно з групою прийому омепразолу MUPS у дозі 20 або 10 мг/добу.

У рандомізованому дослідженні 120 пацієнтів, котрі тривалий час приймали нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та в яких досягнуто загоєння пептичної виразки [39] після 12 міс підтримуючої терапії, частота ремісії при прийомі пантопразолу в дозі 40 мг/добу була статистично вищою, ніж при прийомі омепразолу в дозі 20 мг/добу (66% порівняно з 55%).

Особливості толерантності та безпечність лікування

Досліджень безпечності різних ІПП мало, втім, інтерес до цього напряму досліджень ІПП невпинно зростає.

Клінічні дослідження демонструють, що існує метаболічна взаємодія між клопідогрелем, який

Таблиця. Кислотоінгібувальна дія пантопразолу порівняно з омепразолом, лансопразолом та езомепразолом у динаміці лікування пептичних *H. pylori*-асоційованих гастродуоденальних захворювань за даними експрес-гастро-рН-моніторингу

Показник	Омепразол	Лансопразол	Пантопразол	Езомепразол
Кількість хворих	15	11	13	11
Чоловіки/жінки	5/10	4/7	8/5	5/6
Середній вік, років	36,00 ± 3,37	39,18 ± 4,11	32,69 ± 3,58	32 ± 3,11
Доза, г	0,02 двічі на добу	0,03 двічі на добу	0,04 1 раз на добу	0,02 1 раз на добу
Доба лікування	6,53 ± 1,02	6,82 ± 0,92	5,23 ± 0,62	4,73 ± 0,18
pH-X-M, од.	4,63 ± 0,58	4,92 ± 0,58	5,60 ± 0,12*	4,08 ± 0,12
ФІ рН 3–5, %	28,67 ± 11,68	17,27 ± 11,4	4,62 ± 5,82	28,64 ± 12,54
ФІ рН 0–1, %	56,0 ± 11,82	66,37 ± 12,48	81,4 ± 10,84	50,46 ± 13,86

Примітка. Різниця щодо езомепразолу статистично значуща (p < 0,001).

застосовують при ішемічній хворобі серця, та омепразолом [9], але такої взаємодії немає між клопидогрелем та пантопразолом [8, 46].

Порівняно з омепразолом та езомепразолом пантопразол не взаємодіє з іншими препаратами, що зумовлено нижчим рівнем спорідненості до ізоферментів CYP цитохрому P450 та залученням додаткових шляхів елімінації [50]. Для пантопразолу на відміну від інших ІПП характерна відсутність індукції ферментів цитохрому P450 [42, 48]. Це стосується, наприклад, взаємодії з дигоксином, ніфедипіном (CYP3A4), теофіліном та кофеїном (CYP1A2), діазепамом, варфарином, диклофенаком (CYP2C9), метопрололом та глібенкламідом (CYP2D6), низькодозовими пероральними контрацептивами (CYP3A3–5) та алкоголем (CYP2E1).

Відомо, що пантопразол є препаратом з максимальною рН-селективністю дії, що обмежує можливості блокади H^+/K^+ АТФази та H^+/Na^+ АТФази клітин інших типів (наприклад, біліарного епітелію, гематоенцефалічного бар'єра, кишкового епітелію, ниркових каналців, епітелію рогівки, м'язів, імунокомпетентних клітин, остеокластів). Пантопразол унаслідок рН-селективності менше впливає на органи з кислим середовищем (лізосоми, нейросекреторні гранули, ендосоми), де рН становить 4,5–5,0. Таким чином, рН-селективність пантопразолу зменшує вірогідність побічних ефектів, особливо при його тривалому застосуванні [3, 4].

За даними низки досліджень, найбільшу кількість небажаних явищ (побічних ефектів) зареєстровано в зв'язку з прийомом лансопразолу та езомепразолу, найменшу — в зв'язку з прийомом пантопразолу [10, 38].

Фінансове забезпечення науково-дослідної роботи здійснювало ТОВ «Кусум Фарм».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — В. Ч.; збір матеріалу — О. К.; обробка матеріалу, написання тексту — В. Ч., О. К.; статистична обробка даних — О. К.; редагування тексту — В. Ч.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Сравнительная оценка клинической эффективности рабепразола и других ингибиторов протонной помпы по результатам метаанализа // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — № 3 (35). — С. 32–37.
2. Блюме Х., Донат Ф., Варнке А., Шуг Б.С. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 17, № 9. — С. 622–631.
3. Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Consilium Medicum. — 2010. — Т. 12, № 8. — С. 8–13.
4. Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? // Мед. альманах. — 2010. — № 1 (10). — С. 127–130.
5. Курилович С.А., Черношейкина Л.Е. Антисекреторный потенциал пантопразола (Санпраза) // Экспер. и клин. гастроентерол. — 2008. — № 7. — С. 119–122.
6. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г., Чернобровий В.В., Заїка С.В. Порівняльні особливості кислотопрігнічувальної ефективності «Рабімаку» (рабепразолу) у хворих на пептичні *H. pylori*-асоційовані гастродуоденальні захворювання за даними експрес-гастро-рН-моніторингу // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 2. — С. 68–74.
7. Adamek R.J., Szymanski C., Pfaffenbach B. Pantoprazoleversusomeprazoleinoneweeklow-dosetripletherapyforcure-of *H. pylori*infection // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92. — P. 1949–1950.

8. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 89 (1). — P. 65–74.
9. Arbel Y., Birati E.Y., Finkelstein A. et al. Platelet inhibitory effect of clopidogrel in patients treated with omeprazole, pantoprazole, and famotidine: a prospective, randomized, crossover study // *Clin. Cardiol.* — 2013. — Vol. 36 (6). — P. 342–346.
10. Barkun A.N., Aockeram A., Fedorak R. A critical review of acid suppression in non variceal acute upper gastrointestinal bleeding // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 12. — P. 1565–1584.
11. Bekkers C.H., Touw D.J., Lamers C.B., Geus W.P. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and acid-inhibitory effects of oral lansoprazole and omeprazole // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 54 (5). — P. 553.
12. 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. — Vol. 272 (36). — P. 22438–22446.
13. Blonski W.C., Shih G.L., Brensing C.M., Katzka D.A., Metz D.C. Analysis of the acidity index and integrated intragastric // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 65. — P. 19–31.
14. Caro J.J., Salas M., Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials // *Clin. Ther.* — 2001. — Vol. 23. — P. 998–1017.
15. Catalano F., Branciforte G., Catanzaro R. et al. Comparative treatment of Helicobacter pylori-positive duodenal ulcer using pantoprazole at low and high doses versus omeprazole in triple therapy // *Helicobacter.* — 1999. — Vol. 4 (3). — P. 178–184.
16. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders // *Drugs.* — 2003. — Vol. 63 (1). — P. 101–133.
17. Dammann H.G., Burkhardt F. Pantoprazole versus omeprazole; influence on meal-stimulated gastric acid secretion. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 1277–1282.
18. Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — Vol. 41. — P. 913–958.
19. Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // *Drugs.* — 1996. — Vol. 51 (3). — P. 460–482.
20. Furuta T., Shirai N., Sugimoto M. et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies // *Drug Metab. Pharmacokinet.* — 2005. — Vol. 20. — P. 153–167.
21. Geus W.P., Mathot R.A., Mulder P.G., Lamers C.B. Pharmacodynamics and kinetics of omeprazole MUPS 20 mg and pantoprazole 40 mg during repeated oral administration in Helicobacter pylori-negative subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 1057–1064.
22. Gillen D., Wirz A.A., Neithercut W.D. et al. Helicobacter pylori infection potentiates the inhibition of gastric acid secretion by omeprazole // *Gut.* — 1999. — Vol. 44. — P. 468–475.
23. Giral A., Celikel C.A., Ozdogan O. et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on the anti-secretory efficacy of lansoprazole in gastroesophageal reflux disease patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 1886–1891.
24. Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B., Spiegel B.M.R. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1452–1458.
25. Holtmann G., Kaspari S., Bayer H. et al. Superiority of pantoprazole (20 mg o.d.) to omeprazole MUPS (10 mg o.d.) in patients with mild esophageal reflux disease // *Gut.* — 2000. — Vol. 47, suppl. III. — P. A160.
26. Huang J.Q., Hunt R.H. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 355–370.
27. Hunfeld N.G., Mathot R.A., Touw D.J. et al. Effect of CYP2C19*2 and *17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 65. — P. 752–760.
28. Hunfeld N.G., van Rossen R.C., Geus W.P., Touw D.J. Determination of rabeprazole and metabolite in human serum using high-speed HPLC // *EJHP Sci.* — 2008. — Vol. 14. — P. 8–13.
29. Katz P.O., Frizzera C. The pharmacology and clinical relevance of proton pump inhibitors // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2002. — Vol. 4. — P. 459–462.
30. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 65. — P. 19–31.
31. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 44. — P. 297–302.
32. Klotz U., Schwab M., Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* — 2004. — Vol. 95. — P. 2–8.
33. Kromer W., Krüger U., Huber R. et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates // *Pharmacol.* — 1998. — Vol. 56 (2). — P. 57–70.
34. Lagerstrom P.O., Persson B.A. Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine by liquid chromatography // *J. Chromatogr.* — 1984. — Vol. 309. — P. 347–356.
35. Merki H.S., Witzel L., Walt P. et al. Day-to-day variation of 24-hour intragastric acidity // *Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 94. — P. 887–891.
36. Mullin G.M., Gabello M., Murray L.J. et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions // *Drug. Disc. Today.* — 2009. — Vol. 14 (13–14). — P. 647–660.
37. Naumburger A., Schoffel L., Gillessen A. Comparison of two treatment regimens in symptomatically homogenous GERD patient populations: pantoprazole relieves gastrointestinal symptoms significantly better than omeprazole // *Gut.* — 2004. — Vol. 53, suppl. VI. — P. A108.
38. O'Connor H., Sebastian S. The burden of Helicobacter pylori infection in Europe // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18, suppl. 3. — P. 38–44.
39. Olteanu D., Balan C., Andronescu A. et al. Efficacy of pantoprazole as compared to omeprazole and misoprostol in NSAID associated gastric ulcer // *Gut.* — 2000. — Vol. 47, suppl. III. — P. A82.
40. Orr W.C. Night-time gastro-oesophageal reflux disease: prevalence, hazards, and management // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17 (1). — P. 113–120.
41. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13 (33). — P. 4467–4472.
42. Radhofer-Welte S. Pharmacokinetics and metabolism of the proton pump inhibitor pantoprazole in man // *Drug Today.* — 1999. — Vol. 35 (10). — P. 765–772.
43. Robinson M. New generation proton pump inhibitors: overcoming the limitations of early-generation agents // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — Vol. 13, suppl. 1. — P. S43–S47.
44. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases // *Pharmacotherapy.* — 1997. — Vol. 17 (1). — P. 22–37.
45. Scholten T., Gatz G., Sander P. Pantoprazole 40 mg (Panto) relieves primary reflux symptoms more rapidly than omeprazole MUPS 20 mg (Ome) in patients with severe GERD symptomatology [abstract] // *Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 118, suppl. 2, pt. 2. — P. A1303.
46. Sherwood M.W., Melloni C., Jones W.S. et al. Individual proton pump inhibitors and outcomes in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: A systematic review // *J. Am. Heart Association.* — 2015. — Vol. 4. — P. 1–8.
47. Shin J.M., Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors // *Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 123 (5). — P. 1588–1597.
48. Steinijns V.W. (ed.) Pantoprazole: pharmacokinetics and drug interaction in man // *Clin. Pharm. Therapeutics.* — 1996. — Vol. 34, suppl. L. — P. 1–85.
49. Verdu E.F., Armstrong D., Fraser R. et al. Effect of Helicobacter pylori status on intragastric pH during treatment with omeprazole // *Gut.* — 1995. — Vol. 36. — P. 539–543.
50. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update // *Drug Saf.* — 2014. — Vol. 37. — P. 201–211.

В. Н. Чернобровый, О. А. Ксенчин

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Пантопразол: особенности фармакокинетики, кислотоингибирующего действия, клинической эффективности и безопасности применения

Приведен обзор литературы и результаты собственных исследований (50 больных кислотозависимыми пептическими эзофагогастродуоденальными заболеваниями) с использованием гастро-pH-мониторинга для оценки кислотоингибирующего действия пантопразола («Золонт»), фармакокинетики, клинической эффективности и безопасности применения по сравнению с омепразолом, лансопразолом и эзомепразолом. По нашим данным, при многократном приеме кислотоингибирующее действие пантопразола превышает таковое омепразола, лансопразола и эзомепразола. Кислотоингибирующее действие пантопразола зависит не только от особенностей действующего вещества, но и от ряда факторов (биодоступность, клиническая группа обследованных: здоровые волонтеры, больные гастроэзофагеальной болезнью, инфицированность *H. pylori*, фармакогенетика ферментов системы цитохрома P450 с наличием этнически зависимых типов метаболизма от быстрого до медленного и т. д.). По клинической эффективности и безопасности применения пантопразол отвечает современным стандартам лечения кислотозависимых пептических эзофагогастродуоденальных заболеваний, в том числе в связи с эрадикацией *H. pylori*. Существенным преимуществом пантопразола по сравнению с другими ингибиторами протонной помпы является возможность его использования в комплексной терапии, например, в гериатрической кардиологии, когда применение пантопразола в комбинации с клопидогрелем в отличие, например, от омепразола, не угрожает лекарственным взаимодействием с замедленным антиагрегантного действия клопидогреля вследствие низкой аффинности пантопразола к ферментам системы цитохрома P450.

Ключевые слова: пантопразол, фармакокинетика, кислотоингибирующее действие, клиническая эффективность, безопасность применения.

V. M. Chernobrovy, O. O. Ksenchyn

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Pantoprazole: peculiarities of pharmacokinetics, acid-inhibiting actions, clinical efficacy and safety

The article present literature review and results of own investigations (50 patients with acid-related peptic esophago-gastroduodenal diseases) with the use of gastric pH-monitoring to assess acid-inhibiting actions of pantoprazole (*Zolopent*), pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of its use in comparison with omeprazole, lansoprazole and esomeprazole. Based on own data, the acid-inhibiting pantoprazole action exceeds that of omeprazole, lansoprazole and esomeprazole. acid-inhibiting pantoprazole action depends not only on the peculiarities of its acting substance, but from other factors (bio availability, clinical group of the investigated subjects: healthy volunteers, patients with gastroesophageal disease, *H. pylori* infection, pharmacokinetics of the enzymes of cytochrome P450 system with presence of the ethnic-dependent metabolism type from rapid to slow etc.). The clinical efficacy and safety profile of pantoprazole meets the modern standards of treatment of acid-related peptic esophago-gastroduodenal diseases, including disorders associated with *H. pylori* eradication. The considerable pantoprazole advantage over other PPIs lays in the possibility of its use in the complex therapy, for example in geriatric cardiology. Pantoprazole in combination with clopidogrel, in contrast to omeprazole, doesn't threaten drugs interactions with slowdown of anti-aggregate action of clopidogrel resulting from the low Pantoprazole affinity to the enzymes of cytochrome P450 system.

Key words: pantoprazole, pharmacokinetics, acid-inhibiting action, клиническая clinical efficacy, safety profile. □

Контактна інформація

Чернобровый Вячеслав Николаевич, д. мед. н., проф., зав. кафедры внутрішньої та сімейної медицини
21027, м. Вінниця-27, а/с 3008
E-mail: pavlova01963@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 20 червня 2016 р.