

ПРОТИВОЯЗВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПАНТОПРАЗОЛ: ФАРМАКОДИНАМИКА, ФАРМАКОКИНЕТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Медицинские новости SUN Pharmaceutical Industries Ltd. Информационный бюллетень для врачей. Июнь 2006. (по материалам зарубежных медицинских изданий)

Пантопразол представляет собой ингибитор "протонного насоса" (H⁺, K⁺-АТФазы). Снижает уровень базальной и стимулированной (независимо от вида раздражителя) секреции соляной кислоты в желудке. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, такое снижение желудочной секреции повышает чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. Пантопразол обладает собственной противомикробной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. Продолжительность действия пантопразола, так же как и других препаратов из этой группы, зависит от скорости регенерации новых молекул "протонного насоса", а не от времени циркуляции препарата в организме. Пантопразол хорошо абсорбируется, в минимальной степени подвергается метаболизму первого прохождения. Абсолютная биодоступность пантопразола составляет около 77%. Клинические свойства пантопразола были изучены при его применении у 11.000 пациентов.

Пантопразол оказался эффективным препаратом для лечения эрозивного эзофагита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, было установлено, что препарат является эффективным в качестве дополнительного средства при его комбинации с антибиотиками при эрадикации *Helicobacter pylori*. Пантопразол позволяет контролировать уровень кислотообразования при синдроме Золлингера-Эллисона. Препарат хорошо переносится. К числу его побочных эффектов относят головную боль, диарею и боль в животе. Рекомендуемая доза при лечении эрозивного эзофагита составляет 40 мг в сутки (per os) на протяжении 8 недель. У пациентов с выраженным гастроэзофагеальным рефлюксом, которые не в состоянии принимать препарат в таблетированной форме, пантопразол вводится внутривенно по 40 мг на протяжении 15 минут один раз в сутки.

Введение

Препараты из группы ингибиторов протонного насоса относятся к числу лекарств, наиболее широко применяемых в США. Они позволили кардинально повлиять на лечение заболеваний, связанных с повышенной секрецией соляной кислоты. Первый препарат из этой лекарственной группы появился в США в 1989 году. За истекшее время показания к их применению значительно расширились.

Механизм действия пантопразола такой же, как и у других препаратов из группы ингибиторов "протонного насоса".

Пантопразол является первым из ингибиторов "протонного насоса", который выпускается как для перорального, так и для внутривенного применения.

В США основным показанием для назначения пантопразола считается лечение эрозивных эзофагитов, ассоциированных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (1,2).

Фармакология

Ингибиторы "протонного насоса" действуют за счет селективного ингибирования H⁺, K⁺-АТФазы в секреторных канальцах париетальных клеток, таким образом они блокируют конечный этап секреции соляной кислоты. При этом секреция соляной кислоты блокируется независимо от вида раздражителя (3).

Так же как и другие ингибиторы "протонного насоса", пантопразол ингибирует АТФазу только во время секреции соляной кислоты. Ингибиторы "протонного насоса" связываются с H⁺, K⁺-АТФазой и необратимо блокируют транспорт ионов водорода.

Фармакокинетика

Продолжительность действия ингибиторов "протонного насоса" зависит от скорости регенерации новых "протонных насосов", а не от продолжительности нахождения препарата в организме. Среднее время полужизни пантопразола после его однократного внутривенного введения в дозе 40 мг составляет около одного часа (4), однако, несмотря на это, подавление секреции соляной кислоты сохраняется примерно в течение трех суток. Это обусловлено достижением определенного баланса между количеством вновь синтезируемых молекул "протонного насоса" и количеством ингибированных молекул (5). Пантопразол неустойчив к воздействию кислоты, поэтому он выпускается в таблетках с кишечнорастворимой оболочкой. Пантопразол отличается быстрым всасыванием, и его максимальная концентрация достигается примерно через 2,5 часа после однократного или повторного приема per os. Пантопразол в незначительной степени подвергается метаболизму первого прохождения. Его

абсолютная биодоступность составляет около 77%. Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи или антацидных средств. Объем распределения равен примерно 11,0-23,6 литрам, а процент связывания с белками около 98%. В печени пантопразол подвергается экстенсивному метаболизму при участии цитохромной системы P-450. Пантопразол не аккумулируется в организме и повторные приемы препарата в течение суток не влияют на его фармакокинетику. Нет необходимости в специальном подборе дозы пантопразола у пожилых пациентов или у пациентов с почечной недостаточностью, а также с умеренно выраженной печеночной недостаточностью. Время полу-жизни пантопразола у пациентов с тяжелым циррозом печени увеличивается до 7-9 часов (6). Пока не опубликованы данные относительно особенностей фармакокинетики пантопразола у лиц моложе 18 лет (1).

Показания

Согласно позиции FDA (американского агентства по контролю за использованием лекарственных средств) показанием к назначению пантопразола является краткосрочный (до 16 недель) курс лечения эрозивного эзофагита на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (1,2). Кроме того, пантопразол применяют для поддерживающей терапии эрозивного эзофагита, для лечения острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки и для их поддерживающей терапии, для лечения патологических гиперсекреторных состояний, а также в сочетании с антибиотиками для лечения *Helicobacter pylori*.

Внутривенное введение пантопразола показано для краткосрочного курса (7-10 суток) лечения ГЭРБ у больных, которые не могут принимать таблетированные формы препарата. В настоящее время проводятся дополнительные исследования, направленные на оценку эффективности внутривенных форм пантопразола при лечении синдрома Золлингера-Эллисона, при профилактике стрессорных язв (у пациентов, находящихся в отделениях реанимации), а также при профилактике аспирационной пневмонии у больных, которым выполняются плановые хирургические вмешательства.

Клиническая эффективность

Эрозивный эзофагит при ГЭРБ

Эрозивный эзофагит является одной из наиболее тяжелых клинических форм ГЭРБ - хронического состояния, при котором происходит рефлюкс кислого желудочного содержимого в пищевод. Симптомы ГЭРБ, выраженные в различной степени, имеют место более чем у 40% взрослого населения по меньшей мере два раза в неделю. В случае если своевременно не предпринять соответствующих мер, повреждение пищевода, вызванное ГЭРБ, может стать причиной более тяжелых осложнений, включая стриктуру пищевода, геморагии, а также предраковое состояние, известное как "пищевод Баррета", и рак пищевода (2).

Были проведены сравнительные исследования клинической эффективности пантопризола, антагонистов H₂- рецепторов гистамина и омепразола у пациентов с рефлюкс-эзофагитом II-й или III-й степени тяжести (по шкале Savary-Miller) (таблица 1). В результате этих исследований было установлено, что пантопризол является более эффективным, чем антагонисты H₂-рецепторов в плане заживления язв и контроля симптоматики (10,11).

Табл. 1. Плацебо-контролируемые исследования эффективности пантопризола при эрозивном эзофагите на фоне ГЭРБ

Источник	Дизайн исследования	Количество наблюдений	Результаты	Исходное состояние больных
Коопетал (10)	Р.МЦ. Продолжительность 8 недель. ПАНТ 40 мг один раз в сутки (n=149) против РАН 150 два раза в сутки (n=69)	Включено в исследование: 249. Исклучено: 31	ПАНТ более эффективен при заживлении в срок 4 нед(69% чв.57%, p=0.054). Статистическая достоверность достигнута через 8 нед (82% vs. 67%, p<0.01). К 4 неделе ПАНТ более эффективно купировал три симптома: изжогу, отрыжку кислым, одинофагию.	У пациентов был эндоскопически подтвержденный острый рефлюкс- эзофагит II или III степени тяжести (по классификации Savary и Miller)
Vochenek (11)	Р.Пр. Продолжительность: 8 недель. ПАНТ 10 мг один раз в день (n=149); ПАНТ 20 мг один раз в день (n=149); ПАНТ 40 мг один раз в день (n=149); НИЗ 150 мг два раза в день (n=69) или плацебо	Нет данных	Эндоскопически подтвержденные проценты заживления в пяти группах через 4 недели составили: 42%, 57%, 70%, 21% и 14% соответственно). К 8 неделям показатели заживления составили: 59%, 76%, 83%, 37%, и 32%,. К концу 4 и 8 недель лечения у пациентов, получавших ПАНТ, симптомы ГЭРБ встречались существенно реже (p<0.01).Процент	По данным эндоскопии у пациентов был эрозивный эзофагит 2 степени (по шкале Hetzel- Dent)

			заживления язв был существенно выше при любой дозировке ПАНТ, чем при приеме НИЗ или плацебо ($p < 0.001$, точный метод Фишера)	
Corinaldesietal. (12)	Р.МЦ. Продолжительность 8 нед. ПАНТ 40 мг один раз в день ($n=103$), ОМП 20 мг один раз в день ($n=105$)	Включено: 241. Исключено: 33	Показатели заживления для ПАНТ и ОМП составили 78,6% vs. 79% через 4 нед. И 94,2% и 91,4% через 8 нед, ($p=0.05$). В обеих группах отмечена одинаковая степень купирования симптомов: изжоги, отрыжки кислым, боли при глотании.	У пациентов был рефлюкс-эзофагит II или III степени (шкала Savary-Miller)
Mossneretal. (13)	РМЦ. Продолжительность: 8 нед. ПАНТ 40 мг один раз в сутки ($n=170$), ОМП 20 мг один раз в сутки ($n=86$)	Включено: 286. Исключено: 30	Проценты заживления через 4 нед. приеме ПАНТ и ОМП составили 74% vs. 78% ($p=0.57$). Показатели заживления через 8 нед, составили 90% vs. 94% ($p=0.34$). Через 4 нед. полное купирование симптомов было у 83% пациентов из группы ПАНТ и 86% пациентов из группы ОМП ($p=0.72$). Не выявлено существенных отличий между группами в процентах заживления или	У пациентов был рефлюкс-эзофагит II или III степени (шкала Savary-Miller)

ПАНТ - пантопразол; РАН - ранитидин;
 P- рандомизированное; ОМП - омепразол;
 МЦ - многоцентровое.

В двух рандомизированных многоцентровых исследованиях было показано, что прием 40 мг пантопразола один раз в сутки и прием 20 мг омепразола один раз в сутки обеспечивают равнозначный клинический эффект при рефлюкс-эзофагите средней и тяжелой степени выраженности (12,13).

В другом сравнительном клиническом исследовании был сделан акцент на изучении особенностей фармакодинамики пантопразола и омепразола у здоровых добровольцев. Было продемонстрировано, что ежедневный прием 40 мг пантопразола обеспечивает более быстрое наступление эффекта и более существенное подавление желудочной секреции, чем ежедневный прием 20 мг омепразола (14). Вместе с тем, пока что не удалось показать, что эти фармакодинамические различия нашли значимое отражение в результатах сравнительных исследований эффективности указанных препаратов при лечении эзофагита.

Клиническое исследование, проведенное Van Rensburg и соавт (15), было посвящено сравнительной оценке клинической эффективности и переносимости пантопразола в суточных дозах 40 мг и 80 мг. Было установлено, что через 4 недели лечения полное заживление было зафиксировано у 78% и 72% больных соответственно, а через 8 недель - у 95% и 94% больных ($p > 0,05$). Эти результаты коррелируют с результатами хорошо спланированного фармакодинамического исследования, проведенного на здоровых добровольцах, которое показало, что суточная доза пантопразола в 40 мг не уступает по эффективности суточным дозам в 80 и 120 мг (16).

Более чем у 90% больных с эрозивным эзофагитом удается достигнуть заживления при помощи краткосрочных курсов терапии ингибиторами "протонного насоса", однако для профилактики рецидивов необходима поддерживающая терапия (17).

В специально проведенном многоцентровом клиническом исследовании, длившемся на протяжении года, была изучена профилактическая эффективность и безопасность поддерживающей терапии при помощи приема 40 мг пантопразола в сутки. Исследование было проведено на тех пациентах, у кого удалось достигнуть заживления рефлюкс-эзофагита при помощи терапии омепразолом или пантопразолом (18). Данные эндоскопии показали, что частота рецидивов составила 2% и 6% через 6 и 12 месяцев соответственно. У 24% больных были отмечены побочные явления, чаще всего понос, тошнота, рвота и головокружение.

В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании были изучены результаты длительной поддерживающей терапии 40 мг или 20 мг пантопразола один раз в сутки на протяжении 12 месяцев. Исследование проводилось на 396 пациентах, у которых было достигнуто полное заживление эзофагита II-й и III-й степени тяжести (19). По данным эндоскопии рецидивы через шесть месяцев лечения 40 мг или 20 мг пантопразола в сутки имели место у 7% против 16%, а через 12 месяцев у 19% против 29%. Авторы приходят к выводу, что назначение пантопразола в суточной дозе 20 мг является эффективным и безопасным в целях поддерживающей терапии у пациентов, у которых удалось купировать острый период рефлюкс-эзофагита.

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Провели сравнительную оценку пантопразола, ранитидина и омепразола при лечении острой язвы двенадцатиперстной кишки (табл.2). Оказалось, что пантопразол обеспечивает более эффективное заживление и контроль над клинической симптоматикой, по сравнению с ранитидином (20,21). Вместе с тем, показано что пантопразол и омепразол клинически одинаково эффективны (22,23).

Savarino и соавт. провели проспективное, рандомизированное, многоцентровое исследование 64 пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки. В этом исследовании проводилась 24-часовая оценка кислотности желудочного сока и степень рубцевания язв. Перед началом 2-х недельного курса терапии пантопразолом (20 мг один раз в сутки, 40 мг один раз в сутки и 40 мг два раза в сутки), а также после его завершения всем пациентам выполняли эндоскопическое исследование и мониторинг рН в полости желудка. Заживление язв было достигнуто в 94%, 88% и 95% соответственно. Суточное мониторирование рН позволило выявить дозозависимый эффект, при этом оказалось, что прием 40 мг пантопразола два раза в сутки является более эффективным, чем прием 40 мг пантопразола один раз в сутки ($p < 0.01$) и 20 мг один раз в сутки ($p < 0.001$). Вместе с тем, полученные данные нуждаются в уточнении, так как было исследовано относительно небольшое количество больных. Кроме того, практически все обследованные пациенты были носителями *H. pylori*.

Язвенная болезнь желудка

Клиническая эффективность пантопразола при лечении язв желудка была сопоставлена с таковой у ранитидина и омепразола (табл.3). Пантопразол обеспечивал более высокие показатели заживления, чем ранитидин (25). Вместе с тем, его эффективность оказалась одинаковой с эффективностью омепразола (26).

Хеликобактерная инфекция

Изучили эффективность применения пантопразола в комбинации с антимикробными средствами при эрадикации *H. pylori* у пациентов с подтвержденной язвой двенадцатиперстной кишки или гастритом. Ранее было установлено, что ингибиторы "протонного насоса" являются синергистами к антибиотикам, применяемым для эрадикации *H. pylori* (3). В результате проведенных исследований было установлено, что эффективность комбинации пантопразола с антимикробными средствами при краткосрочном (7-14 суток) курсе эрадикации *H. pylori* превышает 90%.

Были проведены рандомизированные клинические исследования, сопоставляющие клиническую эффективность омепразола и пантопразола при их применении в качестве одного из составляющих в комбинированной терапии хеликобактерной инфекции (29). Антибактериальная терапия была одинаковой во всех случаях и была представлена амоксициллином по 1 г два раза в сутки и кларитромицином по 500 мг два раза в сутки на протяжении десяти дней. Доза омепразола составляла 20 мг два раза в день; доза пантопразола - 40 мг один раз в день или по 40 мг два раза в день. По истечении 10-дневного курса лечения пациенты не получали никакой терапии за исключением антацидов, если они были нужны. Эффективность лечения оценивали по степени эрадикации *H. pylori* и по степени заживления язв через 4 недели и через 6 месяцев после завершения курса терапии (табл. 4).

Табл. 4. Сравнительная оценка эффективности пантопразола и омепразола при их использовании в трехкомпонентном протоколе

Результат	ОМП 40	ПАНТ 40	ПАНТ 80
Эрадикация через 4 нед/6 мес (%)	94 / 92.8	79.7 / 63.2	93.7 / 90
Рубцевание язв через 4 нед/6 мес (%)	96.4 / 94	83.5 / 75.9	96.2 / 92.5

ОМП 40 = омепразол 20 мг 2 раза в сутки; ПАНТ 40 = пантопразол 40 мг один раз в сутки; ПАНТ 80 = пантопразол 40 мг 2 раза в сутки.

Установили, что эффективность эрадикации *H. pylori* во всех случаях превысила 90%. При этом не было выявлено статистически достоверного различия между подгруппами, в которых пациенты принимали ингибиторы "протонного насоса" два раза в сутки. Эффективность более низкой дозы пантопразола уступала эффективности более высокой дозировки этого препарата ($p < 0.01$) (29).

В другом исследовании было показано, что комбинированная терапия, включающая высокую дозу пантопразола, продолжающаяся 7 суток позволяет обеспечить эрадикацию *H. pylori* в 93% (30).

В несколько меньшем по объему проспективном рандомизированном исследовании, проведенном на 50 пациентах с язвенной болезнью или диспепсией неязвенной этиологии, у которых была выявлена *H. pylori*, было установлено, что клиническая эффективность 40 мг пантопразола при приеме один раз в день была эквивалентна 40 мг омепразола при приеме один раз в сутки. При этом оба препарата назначались на протяжении недели в комбинации с 50 мг кларитромицина два раза в сутки и 500 мг метронидазола два раза в сутки (31). Эрадикация *H. pylori* была достигнута у 100% больных, которые получали пантопразол, и у 88% больных, получавших омепразол ($p = 0.235$).

Были изучены и другие варианты лечения с использованием пантопразола. В частности оказалось, что комбинация пантопразола (40 мг в сутки), кларитромицина (500 мг два раза в сутки) и метронидазола (500 мг три раза в сутки) оказалась более эффективной, чем комбинация пантопразола (40 мг в сутки) и кларитромицина (500 мг три раза в сутки) (32). При этом пациенты продолжали получать лечение пантопразолом по 40 мг в день на протяжении двух недель после завершения курса антибактериальной терапии. Эффективность курса трехкомпонентной терапии в плане эрадикации *H. pylori* составила 95%, тогда как эффективность курса двухкомпонентной терапии - 60% ($p < 0.001$).

Кроме того, была проведена сравнительная оценка эффективности пантопразола и ранитидина при их использовании в составе комбинированной терапии для эрадикации *H. pylori*. Было установлено, что процент эрадикации *H. pylori* был выше у тех пациентов, которые получали пантопразол. Процент эрадикации и процент заживления язв составили 82,5% и 100% (при приеме 40 мг пантопразола один раз в сутки в комбинации 500 мг кларитромицина два раза в сутки); 94,8% и 100% (при приеме 40 мг пантопразола один раз в сутки в комбинации с 500 мг кларитромицина два раза в сутки и 1 г амоксициллина два раза в сутки); 67,6% и 96% (при приеме 120 мг висмута суцитрата три раза в сутки в комбинации со 150 мг рокситромицина два раза в сутки и 250 мг метронидазола два раза в сутки и 300 мг ранитидина перед сном (37)). Таким образом, было установлено, что трехкомпонентный протокол, включавший применение пантопразола, оказался существенно более эффективным в плане эрадикации инфекции, чем два других исследованных протокола.

Синдром Золлингера-Эллисона

Проведено исследование, в котором была оценена эффективность пантопразола (80 мг в/в два раза в день) в плане контроля кислотообразования у больных с синдромом Золлингера-Эллисона. В исследование было включено 14 пациентов, которые были переведены с перорального на внутривенный путь введения препарата. У 13 из этих 14 больных удалось добиться полного контроля над образованием соляной кислоты. Ранее все указанные пациенты получали с хорошим эффектом омепразол или лансопразол в дозах 60 мг два раза в сутки или выше. Данное наблюдение подтверждает, что переход на внутривенную форму пантопразола позволяет эффективно контролировать продукцию соляной кислоты у пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона (38).

Острое желудочно-кишечное кровотечение

До последнего времени было принято считать, что терапия, направленная на подавление продукции соляной кислоты, не может оказать позитивного действия при желудочно-кишечном кровотечении, так как она не позволяет достигнуть нейтральных значений pH, необходимых для обеспечения физиологического гемостаза. Появление в клинической практике пантопразола, который может быть применен в достаточно большой дозе при его внутривенном введении, может изменить эту ситуацию. Однако пока что отсутствуют достаточные клинические данные, подтверждающие это. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной дозы препарата и уточнения, у каких именно пациентов он может помочь в данном конкретном случае (39,40).

Побочные эффекты и токсичность препарата

Клинические исследования, проведенные на здоровых добровольцах и пациентах с ГЭРБ, показали, что внутривенные и таблетированные формы пантопразола хорошо переносятся как при краткосрочном, так и при длительном его применении. В двух контролируемых клинических исследованиях, которые были выполнены в США с использованием пантопразола в суточной дозе 10 и 40 мг, не было выявлено зависимости частоты возникновения побочных эффектов от дозы препарата. К числу наиболее часто встречающихся побочных эффектов относят головную боль, диарею и боли в животе. Побочные эффекты, перечисленные в таблице 5, были отмечены примерно у 1% пациентов с ГЭРБ, которые получали пантопразол в рамках клинических исследований, проводившихся в США (1).

По мере более широкого распространения пантопразола появились сообщения о таких побочных эффектах как анафилаксия, отек Квинке, панкреатит, а также дерматологические реакции.

Лекарственное взаимодействие

Пантопразол метаболизируется в печени, преимущественно с участием ферментов, входящих в цитохромную систему P-450. Клинические исследования, в которых изучалось возможное взаимодействие пантопразола с другими препаратами, метаболизируемыми в цитохромной системе P-450, не выявили необходимости корректировки дозы пантопразола при его применении совместно с антипирином, кофеином, карбамазепином, цисапридом, диазепамом, диклофенаком, дигоксином, этанололом, эстрвдиолом, метопрололом, нифедипином, фенитоином, теофиллином или варфарином. Кроме того, не было обнаружено лекарственного взаимодействия с наиболее часто назначаемыми антацидами (41,42).

Режим дозирования

При эрозивном эзофагите у взрослых наиболее часто назначают пантопразол по 40 мг один раз в день per os на протяжении восьми недель. В случае, если полного заживления добиться не удалось, может быть рекомендован дополнительный 8-ми недельный курс. К настоящему времени нет данных относительно безопасности и эффективности пантопразола при его более длительном (свыше 16 недель) применении.

Не требуется проводить корректировку дозы у пожилых пациентов, а также у пациентов с почечной недостаточностью или с умеренно выраженной печеночной недостаточностью. Кроме того, нет необходимости корректировать дозу пантопразола у пациентов, находящихся на гемодиализе (43).

Не опубликовано данных относительно режима дозирования пантопразола у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, а также у пациентов моложе 18 лет.

Таблетки с пролонгированным высвобождением пантопразола следует проглатывать целиком, вне зависимости от приема пищи или антацидов. В большинстве клинических исследований пантопразол назначали для приема перед едой.

Таблетированные формы пантопразола

Пантопразол в дозе по 40 мг выпускается в таблетках с пролонгированным высвобождением. Эти таблетки имеют кишечнорастворимую оболочку. Их не следует разламывать, разжевывать или дробить.

Внутривенные формы пантопразола

Пантопразол выпускается также в форме раствора в ампулах, содержащих 40 мг активного вещества. Его можно применять с физиологическим раствором. Вводить раствор пантопразол следует на протяжении 15 мин.

Особые замечания

Препараты из группы "ингибиторов протонного насоса" более эффективно, чем H₂-блокаторы подавляют гиперсекрецию соляной кислоты и излечивают заболевания, связанные с этим патологическим состоянием. Пантопразол является таким же действенным и безопасным, как другие препараты из этой группы. Незначительные отличия в фармакокинетике среди таблетированных форм ингибиторов "протонного насоса" не оказывают существенного влияния на их клиническую эффективность (4,48,49). В отношении пантопразола наиболее значимым является то, что в настоящее время он выпускается также в форме для внутривенного введения. Это имеет особое значение при лечении желудочно-кишечных кровотечений.

Табл. 2. Плацебо-контролируемые клинические исследования эффективности пантопразола при язве двенадцатиперстной кишки

Источник	Дизайн исследования	Количество наблюдений	Результаты	Исходное состояние больных
Cremaretal. (20)	Р.МЦ. Продолжительность 4 недели. ПАНТ 40 мг один раз в сутки. РАН 300 мг.	Включено: 276. Исключено: 26	По данным эндоскопии ПАНТ превосходит РАН в показателях заживления через 2 нед (73% vs. 45%, $p < 0.001$) и в улучшении симптоматики (84% vs. 72%, $p < 0.05$) через 4 недели, Показатели заживления через 4 недели статистически достоверно не отличались: 92% и 84% ($p = 0.073$)	У пациентов была эндоскопически подтвержденная язва 12-ти перстной кишки.
Chenetal. (21)	Р. Продолжительность лечения: 4 нед. ПАНТ	Включено: 160. Исключено:	Отмечена тенденция к лучшему	У пациентов имела место

	40 мг один раз в день перед завтраком, РАН 300 мг	26	заживлению в группе ПАНТ через 2 нед. (61%vs. 51%), которая достигла статистической достоверности через 4 нед. (97% vs. 77%, $p < 0.01$). В группе ПАНТ чаще встечались безболевые обострения язвы (84% vs. 60%, $p < 0.01$)	эндоскопически подтвержденная язва 12-ти перстной кишки
Rehneretal. (22)	Р.МЦ. Продолжительность: 4 нед. ПАНТ 40 мг один раз в сутки, ОМП 20 мг один раз в сутки	Включено: 286. Исключено: 10	Процент заживления при ПАНТ и ОМП составил 71% vs. 74% ($p > 0.05$) через 2 нед. и 96% vs. 91% ($p > 0.05$) через 4 недели. Улучшение симптоматики	У пациентов была эндоскопически подтвержденная язва 12-ти перстной кишки

			через 2 нед. у 85% vs. 86% ($p > 0.05$)	
Bekeretal. (23)	Р.МЦ. Продолжительность: 4 нед. ПАНТ 40 мг один раз в день; ОМП 20 мг один раз в день	Включено: 270. Исключено: 15.	Процент заживления язв при ПАНТ и ОМП составил 71% vs. 65% через 2 недели ($p = 0.31$) и 95% vs. 89% через 4 нед ($p = 0.09$). Купирование боли через 2 нед у 81% vs. 82% ($p = 0.87$)	У всех пациентов была эндоскопически подтвержденная язва 12-ти перстной кишки.

ПАНТ - пантопразол; ОМП - омепразол;
 РАН - ранитидин;
 Р- рандомизированное; МЦ - многоцентровое.

Таблица 3. Плацебо-контролируемое исследование пантопразола при острых язвах желудка

Источник	Дизайн исследования	Количество наблюдений	Результаты	Исходно состояние
Hotzetal (25)	Р.МЦ. Продолжительность: 4 нед. ПАНТ 40 мг один раз в день; РАН 300 мг.	Включено: 248. Исключено: 27.	Показатели заживления через 2 недели (37% vs. 19%, $p < 0.01$), 4 нед. (87% vs. 58%, $p < 0.001$) и 8 нед (97% vs. 80%, $p < 0.001$)	У пациентов были эндоскопически подтвержденные язвы желудка
Witzetal. (26)	Р.МЦ. Продолжительность: 8 нед. ПАНТ 40 мг один раз в день. ОМП 20 мг один раз в день.	Включено: 243.	Полное заживление язв при ПАНТ составило 88% против 77% при ОМП ($p < 0.05$). ПАНТ и ОМП обеспечили быстрое купирование болей. Полное заживление язв через 4 нед было более отчетливым при ПАНТ, чем при	У всех пациентов были эндоскопически подтвержденные язвы желудка

			ОМП Через 8 нед не было существенных отличий между группами.	
--	--	--	--	--

ПАНТ - пантопразол; РАН - ранитидин;
 Р- рандомизированное; МЦ - многоцентровое; ОМП - омепразол.

Табл. 5. Наиболее частые побочные эффекты пантопразола

Побочный эффект	Исследование 300 - США 1% частоты)		Исследование 301 - США (% частоты)	
	Пантопразол (n=521)	Плацебо (n=82)	Плацебо (n=161)	Низатидин (n=82)
Головная боль	6	6	9	13
Диарея	4	1	6	6
Метеоризм	2	2	4	0
Боль в животе	1	2	4	4
Сыпь	1	0	2	0
Отрыжка	1	1	0	0
Нарушения сна	1	2	1	1
Гипергликемия	1	0	1	0

Список литературы:

1. *Protonix (pantoprazole sodium) delayed-release tablets package insert. Philadelphia: Wyeth Laboratories; 2000.*
2. *FDA approves tablet formulation of Protonix (pantoprazole sodium), a new proton pump inhibitor for the treatment of erosive esophagitis. Madison, NJ: American Home Products; 2000 Feb 2.*
3. *Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. Pharmacotherapy. 1997;17(1):22-37.*
4. *Bliesath H, Huber R, Hartmann H et al. Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H⁺, K⁺-ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration. Int J Clin Pharmacol Ther. 1996;34(suppl 1):S18-24.*
5. *Hartmann M, Ehrlich A, Fuder H et al. Equipotent inhibition of gastric acid secretion by equal doses of oral or intravenous pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12:1027-32.*
6. *Huber R, Hartmann M, Bliesath H et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. Int J Clin Pharmacol Ther. 1996; 34(suppl 1): S7-16.*
7. *Wurzer H, Schutze K, Bethke T et al. Efficacy and safety of pantoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease using an intravenous-oral regimen. Hepatogastroenterology. 1999;46:1809-15.*
8. *Wurzer H, Schutze K, Kratochvil P et al. Clinical efficacy and safety of intravenous pantoprazole in gastro esophageal reflux disease (GERD). Digestion. 1998;59(suppl 3):604. Abstract.*
9. *Paul J, Metz D, Maton P et al. Pharmacodynamic equivalence of oral and IV pantoprazole in GERD patients. Am J Gastroenterol. 1998;93:1622. Abstract.*
10. *Koop H, Schepp W, Dammann HG et al. Comparative trial of pantoprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis: results of a German multicenter study. J Clin Gastroenterol. 1995;20(3):192-5.*
11. *Bochenek W. Pantoprazole heals erosive esophagitis more effectively and provides greater symptomatic relief than placebo or nizatidine in gastroesophageal reflux disease patients. Paper presented at Digestive Disease Week. Orlando, FL; 1999 May 16-19.*
12. *Corinaldesi R, Valentini M, Belaiche J et al. Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicentre study. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9:667-71.*
13. *Mossner J, Holscher AH, Herz B et al. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9:321-6.*
14. *Dammann HG, Burkhardt F. Pantoprazole versus omeprazole; influence on meal-stimulated gastric acid secretion.*

15. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:1277-82.
16. Van Rensburg CJ, Honiball PJ, Grundling HD et al. *Efficacy and tolerability of pantoprazole 40 mg versus 80 mg in patients with reflux oesophagitis.* *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:397-401.
17. Koop H, Kuly S, Flug Metal. *Intragastric pH and serum gastrin during administration of different doses of pantoprazole in healthy subjects.* *Eur J Gastroenterol Hepatof* 1996;8:915-8.
18. Vigneri S, Termini R, Leandro G et al. *A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis.* *N Engl J Med.* 1995;333:1106-10.
19. Mossner J, Koop H, Porst H et al. *Oneyear prophylactic efficacy and safety of pantoprazole in controlling gastro- oesophageal reflux symptoms in patients with healed reflux oesophagitis.* *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:1087-92.
20. Escourrou J, Deprez P, Saggiaro A et al. *Maintenance therapy with pantoprazole 20 mg prevents relapse of reflux oesophagitis.* *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13:1481-91.
21. Cremer M, Lambert R, Lamers CBHW et al. *A double-blind study of pantoprazole and ranitidine in treatment of acute duodenal ulcer: a multicenter trial.* *Dig Dis Sci.* 1995;40:1360-4.
22. Chen T-S, Chang F-Y, Ng W-W et al. *The efficacy of the third pump inhibitor - pantoprazole - in the short-term treatment of Chinese patients with duodenal ulcer.* *Hepatogastroenterology.* 1999;46:2372-8.
23. Rehner M, Rohner HG, Schepp W. *Comparison of pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute duodenal ulceration - a multicentre study.* *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9:411-6.
24. Beker JA, Bianchi Porro G, Bigard M-A et al. *Double-blind comparison of pantoprazole and omeprazole for the treatment of acute duodenal ulcer.* *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7:407-10.
25. Savarino V, Mela GS, Zentilin P et al. *Comparison of 24-h control of gastric acidity by three different dosages of pantoprazole in patients with duodenal ulcer.* *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:1241-7.
26. Hotz J, Plein K, Schonekas H et al. *Pantoprazole is superior to ranitidine in the treatment of acute gastric ulcer.* *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:111-5.
27. Witzel L, Gutz H, Huttemann W et al. *Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers.* *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9(1):19-24.
28. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9(1):19-24.
29. Nakao M, Malferteiner P. *Growth inhibitory and bactericidal activities of lansoprazole compared with those of omeprazole and pantoprazole against Helicobacter pylori.* *Helicobacter.* 1998;3(1):21-7.
30. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW et al. *Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori.* *Am J Gastroenterol.* 1992;87:1716-27.
31. 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;4(3):178-84.
32. Dajani AI, Awad S, Ukabam S et al. *Oneweek triple regime therapy consisting of pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin for cure of Helicobacter pylori-associated upper gastrointestinal diseases.* *Digestion.* 1999;60:298-304.
33. Adamek RJ, Szymanski C, Pfaffenbach B. *Pantoprazole versus omeprazole in one week low-dose triple therapy for cure of H. pylori infection.* *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1949-50. Letter.
34. Adamek RJ, Bethke TD. *Cure of Helicobacter pylori infection and healing of duodenal ulcer: comparison of pantoprazole-based one-week modified triple therapy versus two-week dual therapy.* *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1919- 24.

35. Ellenrieder V, Fensterer H, Waurick Metal. Influence of clarithromycin dosage on pantoprazole combined triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:613-8.
36. Louw JA, Van Rensburg CJ, Hanslo Detal. Two-week course of pantoprazole combined with 1 week of amoxicillin and clarithromycin is effective in *Helicobacter pylori* eradication and duodenal ulcer healing. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:545-50.
37. Vcev A, Stimac D, Ivandic Aetal. Pantoprazole, amoxicillin and either azithromycin or clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:69-72.
38. Lamouliatte H, Samoyeau R, De Mascarel Aetal. Double vs single dose of pantoprazole in combination with clarithromycin and amoxicillin for 7 days, in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia.
39. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:1523-30.
40. Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J et al. Pantoprazole-based dual and triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:886-90.
41. Metz DC, Forsmark CE, Soffer E et al. Zollinger-Ellison syndrome patients can replace oral proton pump inhibitors with intravenous pantoprazole without losing control of acid output. Paper presented at Digestive Disease Week. Orlando, FL; 1999 May 16-19.
42. Brunner G, Luna P, Hartmann Metal. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med*. 1996;69:225-31.
43. Bustamante M, Stollman N. The efficacy of proton-pump inhibitors in acute ulcer bleeding: a qualitative review. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30(1):7-13.
44. Zech K, Steinijans VW,, Huber R et al. Pharmacokinetics and drug interactions - relevant factors for the choice of a drug. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34(suppl 1):S3-6.
45. Unge P, Andersson T. Drug interactions with proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 1997;16(3):171-9.
46. Kliem V, Bahlmann J, Hartmann Metal. Pharmacokinetics of pantoprazole in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 3:1189-93.
47. Red book. Montvale, NJ: Medical Economics; 2000.
48. Boath EH, Blenkinsopp A. The rise and rise of proton pump inhibitor drugs: patients perspectives. *Soc Sci Med*. 1997;45:1571-9.
49. Gerson LB, Robbins AS, Garber A et al. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:395-407.
50. Byrne MF, Murray FE. Formulary management of proton pump inhibitors. *Pharmacoeconomics*. 1999;16:225-46.
51. Florent C, Forestier S. Twenty-four-hour monitoring of intragastric acidity: comparison between lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:195-200.
52. Hartmann M, Theis U, Huber R et al. Twenty-four-hour intragastric pH profiles and pharmacokinetics following single and repeated oral administration of the proton pump inhibitor pantoprazole in comparison to omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:359-66.
53. Tsai W-L, Poon S-K, YU H-K et al. Nasogastric lansoprazole is effective in suppressing gastric acid secretion in critically ill patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:123-7.

Противоязвенный препарат пантопразол: фармакодинамика, фармакокинетика и результаты клинического применения

Медицинские новости SUN Pharmaceutical Industries Ltd. Информационный бюллетень для врачей. Июнь 2006.