

Эффективность и безопасность пантопразола в лечении кислотозависимых заболеваний

А. Н. Казюлин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН

И. Е. Калягин, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

К кислотозависимым заболеваниям (КЗЗ) относят функциональные и органические заболевания органов пищеварения, в патогенезе которых важнейшую роль играет уровень кислотообразования в желудке. Соответственно, эффективное лечение этих заболеваний возможно лишь при значительном и длительном снижении кислотности желудочного сока.

При приеме антацидов для необходимого уровня нейтрализации соляной кислоты необходим их прием с интервалом в 2–3 часа. Быстродействующие антациды при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения в нем давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого с возможным развитием синдрома острого повреждения легких (острого респираторного дистресс-синдрома), а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты. Наряду с этим все антациды не имеют антипепсиновой активности, не снижают секрецию соляной кислоты, следовательно, не эффективны для профилактики и купирования кровотечений из стресс-язв и эрозий. Неприемлем их одновременный пероральный прием с другими препаратами из-за нарушения всасывания этих лекарственных средств [1].

Блокаторы H₂-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Эти препараты способны значительно блокировать базальную секрецию, однако их активность в отношении стимулированной секреции намного ниже, чем у ингибиторов протонной помпы (ИПП) [1]. Кроме того, H₂-блокаторы связываются с рецептором обратимо, поэтому для обеспечения стойкого эффекта необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась их значительная концентрация.

Препараты блокируют только гистаминовый путь активации секреции, оставляя альтернативно способными в активации холиновые, гастриновые и др. рецепторы. После применения H₂-блокаторов отмечается «рикошетная вспышка» секреции, что может привести к рецидиву заболевания. При применении H₂-блокаторов развивается феномен «усталости рецепторов» (эффект тахифилаксии), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности и требует увеличения дозы с повышением риска побочных эффектов [1–5].

У 7% госпитализированных больных при назначении H₂-блокаторов отмечаются беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы, что крайне нежелательно у больных с энцефалопатией [1]. Применение блокаторов H₂-рецепторов может привести к отрицательному хроно- и инотропному эффектам, нарушениям ритма и проводимости, вызывать лейкопению, тромбоцитопению, агранулоцитоз, панцитопению, гипоплазию и аплазию костного мозга.

Наиболее эффективными и безопасными ингибиторами секреции в настоящее время считаются ИПП, которые обеспечивают оптимальный уровень снижения секреции (рН > 4,0) и длительное сохранение достигнутого эффекта (более 18 ч) и вызывают наименьшее число нежелательных побочных явлений.

Все ИПП представляют собой 2-пиридилметилсульфонилбензимидазолы, различающиеся природой и положением заместителей, расположенных в пиридиновом и бензольном кольцах. Исключение составляет эзомепразол, который представляет собой чистый S-омепразол. Изменение положения и структуры заместителей в молекулах ИПП приводит к изменениям в пиридиновом кольце, что сказывается на значении рК (рК — это величина рН, при которой 50% соединения протонируется) азота этого кольца.

Все замещенные бензимидазолы являются слабыми основаниями, то есть они способны связывать H^+ в кислой среде. Механизм действия ИПП независимо от их структуры одинаков — соединения, образующиеся из них, в кислой среде ковалентно связываются с SH-группами альфа-субъединицы H^+/K^+ -АТФазы за счет образования S—S-связи.

S—S-связь ковалентна; по этой причине замещенные бензимидазолы являются необратимыми ИПП. Устранение ингибирования после ковалентного связывания тетрациклического сульфенамида происходит лишь после того, как молекула протонной помпы элиминируется путем протеолиза.

Лекарственные формы ИПП покрыты кислотоустойчивой оболочкой и начинают всасываться в тонком кишечнике. Молекулы замещенных бензимидазолов не имеют заряда и гидрофобны, поэтому они довольно легко проникают через мембраны клеток. Попав в кровь, замещенные бензимидазолы быстро перераспределяются между различными тканями. При попадании в раствор, значение pH которого ниже рК азота пиридинового кольца, они протонируются, причем H^+ связывается с атомом азота пиридинового кольца. Связывание H^+ делает молекулу положительно заряженной, вследствие этого она не способна проникать через мембраны. Вследствие этого протонированные ИПП накапливаются в тех компартментах клеток, которые имеют pH ниже значения рК для данного ИПП. В клеточных канальцах pH составляет 0,8–1,0, поэтому ИПП в первую очередь накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток, их концентрации там может в 1000 раз превышать их концентрацию в крови.

Концентрирование ИПП в секреторных канальцах париетальных клеток является фактором обеспечения избирательности их действия и объясняет их высокую безопасность, которая является специфичным свойством, характерным для данного класса лекарственных средств, поскольку они являются предшественниками лекарства, то есть они неактивны в той форме, в которой употребляются.

Напомним, что, накапливаясь в секреторных канальцах париетальной клетки, ИПП конвертируются в сульфенамидные производные, необратимо блокируя фермент, связываясь посредством ковалентной связи в 813-й позиции с молекулами цистеина H^+/K^+ -АТФазы. Блокада протонной помпы приводит к приостановлению синтеза соляной кислоты вне зависимости от природы и силы стимулирующих париетальную клетку факторов. Установлено, что пантопразол связывается с двумя молекулами цистеина протонной помпы (813 и 822), оказывая гораздо более интенсивное воздействие на H^+/K^+ -АТФазу. Цистеин 822, который глубже погружен в транспортный домен желудочного кислотного насоса, является важнейшим звеном в обеспечении устойчивости связывания и времени ингибирования протонной помпы, что ведет напрямую к блокаде продукции соляной кислоты [6].

Возможно, именно поэтому в результате более прочной связи с H^+/K^+ -АТФазой у человека полупериод угнетения секреции кислоты после приема пантопразола составляет около 46 часов, лансопразола — около 15 часов, омепразола и рабепразола — около 30 часов [7, 8]. Следовательно, пантопразол вызывает самое длительное угнетение секреции кислоты по сравнению с другими препаратами этого класса. Этот эффект пантопразола делает его весьма надежным средством лечения КЗЗ [1–5, 9].

В эксперименте на крысах, которым вводили различные ИПП, прекращение действия препаратов определяли по восстановлению активности протонной помпы после инкубации в течение 1 часа с такими восстановителями, как дитиотреитол или глутатион. Полная реактивация АТФазной активности после ее угнетения *in vivo* омепразолом, эзомепразолом и рабепразолом происходила через 1 час, на 60–70% восстанавливалась активность после ее угнетения лансопразолом. Однако за этот срок реактивации после введения пантопразола отмечено не было [9]. Возможно, это обусловлено связыванием пантопразола с цистеином 822.

Другим эффектом, обеспечивающим длительный и выраженный антисекреторный эффект пантопразола, является достоверно ($p < 0,05$) наибольшая величина площади под кривой, описывающей зависимость концентрации препарата в крови от времени (AUC) по сравнению с другими ИПП [10]. Так, для пантопразола величина данного показателя — $12,0 \pm 3,5$ моль/(л×ч), для рабепразола — $2,0 \pm 0,8$; для лансопразола — $5,0 \pm 1,7$; для омепразола — $1,3 \pm 0,3$; для эзомепразола — $5,2 \pm 1,4$ моль/(л×ч) соответственно. Благодаря высоким значениям AUC создается возможность ингибировать пантопразолом протонную помпу в течение дня.

В большом числе случаев больные страдают полиорганной патологией, принимают большое число часто жизненно важных препаратов. Эта ситуация существенно увеличивает потенциал для их различных взаимодействий, которые являются распространенной причиной неудачного лечения и побочных реакций препарата. Потенциальный риск нежелательного лекарственного взаимодействия при одновременном приеме двух лекарств составляет 6%, при 5 — 50%, а при 8 он достигает 100% [11].

В результате одновременного применения ИПП и ряда лекарственных средств отмечено повышение концентрации препаратов в плазме крови и снижение их выведения, в результате чего могут развиваться симптомы токсического действия медикаментозных средств, с которым взаимодействует ИПП. В то же время одновременное применение ИПП и лекарственных средств может снизить абсорбцию препарата, с которым взаимодействует ИПП, с другой стороны, в ряде случаев совместный прием может привести к повышению концентрации ИПП и возникновению побочных эффектов или передозировки ИПП [12].

Различия в метаболизме ИПП могут играть весомую роль в эффективности лечения КЗЗ. Около 98% пантопразола связывается с белками плазмы крови. Значительное количество его метаболизируется в печени. Однако по сравнению с другими ИПП аффинитет пантопразола к метаболизирующей системе цитохрома P450 очень низкий [13]. Метаболизм ИПП происходит в печени при участии двух изоформ цитохрома P450 — CYP2C19 и CYP3A. Большая часть омепразола метаболизируется посредством фермента CYP2C19, а меньшая (около 10%) через CYP3A4 [14]. У последующих поколений ИПП эта зависимость также сохраняется, но выражена меньше, так, например, у рабепразола имеется неферментативный путь. Пантопразол метаболизируется в основном CYP2C19 (подсемейство цитохрома P450) и меньшей степени CYP 3A4, 2D6 и 2C9.

В ряде проведенных на людях исследований было показано отсутствие фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия пантопразола и медикаментов, метаболизирующихся в основном CYP2C19, CYP2C9, CYP3A, CYP3A4 или другими изоферментами CYP [1–3, 15]. Соответственно, способность пантопразола взаимодействовать с другими одновременно введенными препаратами очень мала из-за его низкого аффинитета к метаболизирующему изоферменту цитохрома P450 [13], что выгодно отличает данный ИПП от других препаратов этой группы (табл.). Так, лекарственные взаимодействия с пантопразолом не были выявлены в ходе более 50 исследований [15].

Таблица

Профиль фармакологических лекарственных взаимодействий с участием различных ингибиторов протонной помпы

Сопутствующий препарат	Эффект ингибитора протонной помпы на сопутствующий препарат				
	Эзомепразол	Лансопразол	Онепразол	Пантопразол	Рабепразол
Антациды	?	П/д	Нет	Нет	Нет
Феназон (Антипирин)	?	↑ клиренса	↓ клиренса	Нет	?
Кофеин	?	Нет	П/д	Нет	?
Карбамазепин	?	?	↓ клиренса	Нет	?
Оральные контрацептивы	?	П/д	?	Нет	?
Циклоспорин	?	?	П/д	Нет	?
Цинназальцет	?	?	?	Нет	?
Диазепам	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса	Нет	Нет*
Диклофенак	?	?	Нет	Нет	?
Дигоксин	?	?	↑ абсорбции	Нет**	↑ абсорбции
Этанол	?	Нет	Нет	Нет	?
Глибенкламид	?	?	?	Нет	?
Левотироксин	?	?	?	Нет	?
Метопролол	?	?	Нет	Нет	?
Напроксен	?	?	Нет	Нет	?
Нифедипин	?	?	↑ абсорбции ↓ клиренса	Нет***	?
Фанпрокоумон	?	?	↓ клиренса	Нет	?
Фенитоин	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса	Нет	Нет
Пироксикам	?	?	Нет	Нет	?
Тахролимус	?	↓ клиренса	?	Нет	Нет
Теофиллин	?	П/д	Нет	Нет	Нет
Варфарин	↓ клиренса	Нет	↓ клиренса**	Нет	Нет

* с десметиловым метаболитом диазепам эффект проявляется только на фоне дефицита CYP2C19; ** бета-ацетилдигоксин; *** только для нифедипина пролонгированного высвобождения; • П/д — противоречивые данные; ** только для R-варфарина; ? нет данных.
Цит. с небольшими изменениями по: Антоненко О. М., 2009 [1].

При удвоении дозы ИПП, имеющих нелинейную фармакокинетику, их концентрация в сыворотке крови непредсказуема. Это может привести к неадекватному контролю секреции кислоты или оказать влияние на безопасность использования препарата. Применение пантопразола, обладающего линейной фармакокинетикой, дает возможность оптимального лечения, которое соответствует тяжести заболевания и общему состоянию больного. Препарат не требует коррекции дозы у пожилых лиц, при печеночной и почечной недостаточности, в отличие от онепразола и эзомепразола не аккумулируется в организме после приема повторных доз. Пантопразол имеет лекарственную форму для парентерального введения [1–3].

Вероятно, именно эти свойства пантопразола и определили большую клиническую эффективность и безопасность данного ИПП в ряде исследований, проведенных с позиций доказательной медицины. В мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании сравнивали эффективность лечения пантопразолом (40 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут) у 247 больных с разной степенью (от умеренной до тяжелой) выраженности желудочно-пищеводного рефлюкса. После 4 недель приема ослабление выраженности симптомов было сопоставимым для обоих препаратов, однако при лечении пантопразолом оно наступало значительно раньше (3,7 против 5,9 дня; $p = 0,034$) [16].

У больных с разной степенью (от умеренной до тяжелой) выраженности ГЭРБ было показано, что при лечении пантопразолом в дозе 40 мг/сут достигается очень высокий уровень излечения — более 70% больных через 4

недели и более 90% больных через 8 недель [17]. Следует отметить, что сопоставимые результаты были получены при лечении таких больных пантопразолом (40 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут).

Крайне интересными представляются результаты недавних исследований, посвященных эффективности использования пантопразола для коррекции внепищеводных проявлений ГЭРБ. В проспективном открытом многонациональном, многоцентровом исследовании, включившем 1888 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), выявлялись признаки синдрома раздраженного кишечника. На фоне лечения пантопразолом в дозе 40 мг в сутки в течение 8 недель отмечено выраженное и достоверное уменьшение степени проявлений не только ГЭРБ, но и синдрома раздраженного кишечника [18]. В открытом проспективном исследовании 33 пациента с ГЭРБ и проявлениями хронического фарингита и ларингита получали 80 мг/сут пантопразола ежедневно в течение 8 недель. Отмечено достоверное уменьшение продолжительности дистального закисления пищевода (19,4% против 7,2%), общего количества рефлюксов (62,7 против 28,4) и числа рефлюксов длительностью более 5 мин (10,4 против 3,9, p для всех случаев $< 0,0001$), исчезновение симптомов хронического фарингита и ларингита выявлено в 51,5% случаев [19].

Синдром ночного апноэ является грозным внепищеводным проявлением ГЭРБ, являясь в ряде случаев причиной фатальных и нефатальных кардиальных событий. Описаны результаты проспективного исследования, включившего 199 пациентов с ночным нарушением сна на фоне ГЭРБ. Назначение пантопразола способствовало не только значительному облегчению течения ГЭРБ, но и улучшению клинических и полисомнографических показателей сна у 78% пациентов [20].

Клинические исследования, выполненные с высоким уровнем доказательства, в том числе в нескольких метаанализах, показали, что эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori* препятствует повторному возникновению *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни (ЯБ) желудка и/или двенадцатиперстной кишки и уменьшает риск возникновения таких осложнений, как кровотечения [4, 5]. Ни одна из имеющихся схем антихеликобактерной терапии не приводит к 100-процентной эрадикации, большинство из них дают побочные эффекты. Консенсусом «Маастрихт-4» было подтверждено уменьшение эффективности тройной схемы эрадикационной терапии за последние 13 лет (с 1995 по 2008 гг.) с 90,6% до 74,8%.

Актуальной задачей на сегодняшний день представляется поиск более действенных режимов терапии инфекции *H. pylori*, зачастую именно выбор того или иного ИПП имеет значение для практического применения.

На нашей кафедре проведено исследование, в которое были включены 105 пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, рандомизированные на две группы. В 1-й группе 35 пациентам были назначены пантопразол, амоксициллин, кларитромицин в стандартных дозировках в течение 7 дней. Во 2-й группе 70 пациентам были назначены омепразол, амоксициллин, кларитромицин в стандартных дозировках в течение 7 дней. В группе пантопразола у 29 (82,9%) из 35 пациентов в контрольные сроки была достигнута эрадикация инфекции *H. pylori*. Тем самым превзойден минимально допустимый уровень эффективности антихеликобактерной терапии в 80% случаев. В группе омепразола частота эрадикации была значительно и достоверно ниже (47 из 70 пациентов, что составило 67,1%, $p < 0,05$) [4, 5].

В настоящее время большой интерес представляет последовательная терапия. Недавно проведено проспективное, контролируемое исследование, включившее 409 пациентов с инфекцией *H. pylori*. Первая группа получала 10-дневную последовательную терапию, включавшую прием пантопразола в дозе 40 мг в сутки и амоксициллина в дозе 1000 мг дважды в сутки в течение 5 дней с последующим приемом пантопразола, кларитромицина 500 мг и метронидазола дважды в сутки в течение последующих 5 дней.

Во второй группе использовалась тройная терапия первой линии, включавшая пантопразол в дозе 40 мг в сутки, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг дважды в сутки в течение 14 дней. Отмечено существенное преобладание успешной эрадикационной терапии при использовании последовательной схемы. Показатель intention to treat был 85,9% (176/205) и 75,0% (153/205) соответственно ($p = 0,006$). Показатель per protocol

равнялся 92,6% (175/205) и 85% (153/204) соответственно ($p = 0,019$) при отсутствии разницы частоты нежелательных побочных эффектов (18,9% и 13,3% соответственно, $p = 0,143$) [21]. Обращает на себя внимание, что применение пантопразола в стандартной тройной схеме также позволило превысить минимально допустимый уровень эффективности антихеликобактерной терапии при анализе per protocol.

Известно, что смертность, ассоциированная с осложнениями стресс-язв, высока, что требует проведения экстренных мероприятий для их профилактики и купирования. Причем сочетание выраженного и длительного антисекреторного действия с низким уровнем взаимодействия с другими лекарственными средствами, отсутствие кумулятивного эффекта, наличие лекарственной формы для парентерального введения позволяют использовать препарат в комплексе средств профилактики стресс-язв и кровотечений из них, способствуют их рубцеванию, улучшая выживаемость пациентов [2, 3, 22]. Так, после внутривенного введения пантопразол начинает действовать через 15 минут, причем введение 80 мг подавляет секрецию на 86% через 60 минут [23].

Соответственно вышеперечисленные качества делают лекарственную форму пантопразола для парентерального введения препаратом выбора для использования в комплексе средств профилактики язвенных кровотечений. В данном контексте мы хотим упомянуть два исследования, опубликованные в 2012 и 2010 гг., посвященные эффекту внутривенного введения различных доз пантопразола больным после эндоскопического гемостаза по поводу язвенного кровотечения. В ретроспективном исследовании «случай-контроль», включившем 413 пациентов, показано, что внутривенное введение пантопразола в невысоких дозах столь же эффективно для профилактики повторных кровотечений, как и использование высоких доз [24]. В рандомизированном контролируемом исследовании, включившем 120 пациентов, показан близкий высокий профилактический эффект внутривенного введения пантопразола в дозе 192 мг и 40 мг 4 раза в сутки в течение 3 дней [25]. Подобный «парадокс», вероятно, связан с высокой эффективностью препарата в обычных дозах.

В ретроспективном и наблюдательном исследовании, включившем 807 пациентов, перенесших язвенное кровотечение, отмечен одинаковый профилактический потенциал внутривенного введения пантопразола и омепразола в отношении повторного кровотечения. Однако использование пантопразола имело лучшие фармакоэкономические показатели [26].

Наблюдение за 164 пациентами, перенесшими кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта, не связанное с варикозным расширением вен пищевода, позволило сделать вывод, что эндоскопическое лечение в сочетании с внутривенным введением пантопразола 80 мг болюсом с последующим капельным введением со скоростью 8 мг в сутки в течение 3 дней имеет существенно более выраженный эффект, чем сочетание эндоскопического лечения и внутривенного введения омепразола в той же дозе. Так, повторное кровотечение было у 3,7% в группе пантопразола и у 10,2% в группе омепразола ($p = 0,022$), переливание крови проводилось в 25% и 50% случаев ($p < 0,001$), продолжительность пребывания в стационаре была $4,6 \pm 1,2$ и $7,1 \pm 0,8$ дней соответственно ($p < 0,001$). В хирургическом лечении по поводу неконтролируемого кровотечения нуждался 1 пациент из 81 и 4 из 83, летальный исход был в 1 и 2 случаях соответственно [27].

На наш взгляд, уместным было упомянуть о ряде исследований последних лет, подтверждающих описанные выше данные о высокой безопасности препарата, его низком метаболическом взаимодействии с другими лекарственными веществами.

В пилотном исследовании, выполненном по протоколу перекрестного, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования 10 пациентов, находившихся на гемодиализе, получали пантопразол в дозе 40 мг в сутки или плацебо в течение 6 недель. У пациентов, получавших пантопразол, уровни в плазме фосфатов, кальция, гидрокарбонатов и паратгормона не отличались от таковых у пациентов, которым давалось плацебо [27], однако малое число больных в выборке не позволяет делать однозначных выводов.

Одним из важнейших компонентов первичной, вторичной и третичной профилактики в кардиологии и кардиохирургии является постоянный прием антитромботических средств. В то же время ряд ИПП могут ухудшать

антитромботический эффект данных препаратов. Так, омепразол может значительно снижать ингибирующий эффект клопидогреля на рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂, увеличивая число пациентов, резистентных к клопидогрелю [28].

Безопасность сочетания антитромботических препаратов и пантопризола доказана при наблюдении за здоровыми волонтерами и кардиологическими больными. В проспективном, рандомизированном перекрестном исследовании, включившем 20 здоровых волонтеров, доза пантопризола составляла 80 мг в сутки, клопидогреля — 600 мг в качестве однократной нагрузочной дозы, затем 75 мг в сутки. Причем пантопризол, используемый в высоких дозах, совершенно не изменял фармакодинамические эффекты клопидогреля [28].

Продолжением вышеописанной работы явилось рандомизированное перекрестное исследование, включившее 34 пациента, перенесших за месяц до начала наблюдения острый инфаркт миокарда. После месяца «отмывки» больные получали в течение месяца 40 мг омепразола или пантопризола, после месяца «отмывки» — ИПП назначались в перекрестном дизайне. Наблюдалось значительное снижение эффекта клопидогреля на фоне приема омепразола, единицы реакции P2Y₁₂ (PRU) увеличились с 202 ± 52 до 235 ± 58 ($p < 0,001$). На фоне приема пантопризола эффективность клопидогреля сохранялась (PRU = 215 ± 54 , $p = 0,16$). В период без ИПП 26% пациентов были резистентны к клопидогрелю (PRU > 240), на фоне приема омепразола величина показателя у них увеличилась на 45% против 23% на фоне употребления пантопризола. Был сделан вывод, что, в отличие от омепразола, пантопризол не вступает в лекарственные взаимодействия с клопидогрелем [29].

В завершение темы необходимо упомянуть сравнительное исследование, включившее 44 пациента со стабильной стенокардией после чрескожной имплантации стентов, получавших стандартную двойную терапию Аспирином и клопидогрелем. 23 пациента наряду со стандартной терапией получали 20 мг пантопризола в течение месяца. 21 больному назначалась только стандартная двойная антитромботическая терапия. Функция тромбоцитов оценивалась с помощью импедансной агрегометрии. Анализ полученных данных вывел совершенное отсутствие влияния пантопризола на эффект антитромботической терапии [30].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании изучалось взаимодействие однократно введенного внутривенно диазепама на фоне 11-дневного приема 40 мг/сут эзомепразола или пантопризола у здоровых. У лиц, получавших эзомепразол, величины AUC, C_{max} и t_{1/2} диазепама были выше на 28,0%, 31,4% и 41,1% соответственно, по сравнению с принимавшими пантопризол. Фармакодинамические параметры, определенные окулодинамическим исследованием, в группе эзомепразола были значительно и достоверно хуже по сравнению с группой пантопризола. Авторы сделали вывод о возможности нежелательного взаимодействия эзомепразола и дилтиазема и высоком профиле безопасности пантопризола [31].

Вышеперечисленные данные позволяют нам сделать ряд выводов. Пантопризол является высокоэффективным и безопасным средством лечения кислотозависимых заболеваний. Длительный и выраженный антисекреторный эффект, наряду с обеспечением выраженного клинического эффекта, позволяет избежать такого «минуса», как ночной кислотный прорыв, или резкого повышения продукции соляной кислоты у забывчивых пациентов (пропуск планового приема препарата). Данный препарат можно расценивать как средство выбора у больных, получающих одновременно несколько препаратов, тяжелых больных, особенно при невозможности перорального приема лекарств, у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, пожилых лиц, для профилактики и купирования стресс-язв, язвенных кровотечений. Данный препарат не ухудшает антитромботический эффект у кардиологических больных, перенесших кардиохирургические вмешательства. Доказана высокая эффективность препарата для купирования не только пищеводных, но и внепищеводных проявлений ГЭРБ.

Литература

1. Антоненко О. М. Место ингибиторов протонной помпы в профилактике стрессовых повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // Consillium medicum. 2009, № 1.

2. Яковенко Э. П., Левчук А. Л., Яковенко А. В. и др. Стрессовые язвы: профилактика и лечение // Фарматека. 2009, № 2, с. 40–43.
3. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Илларионова и др. Пантопразол в терапии кислотозависимых заболеваний // Фарматека. 2012, № 2, с. 45–50.
4. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Пантопразол: значение и место в терапии кислотозависимых заболеваний // РМЖ. 2010, т. 18, № 28 (392), с. 1749–1753.
5. Маев И. В., Оганесян Т. С., Кучерявый Ю. А. Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии первой линии при использовании препаратов пантопразола и омепразола // Лечащий Врач. 2010; 2: 92–95.
6. *Modlin I. & Sachs G. Acid Related Diseases*, Schnetztor-Verlag GmbH, Konstanz, 1998.
7. *Gedda K., Besancon M., Lorentzon P., Sachs G.* Turnover of the gastric H⁺, K (+)-adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion // *Gastroenterology*. 1995. Vol. 109, p. 1134–1141.
8. *Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y. et al.* Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1998. Vol. 23 (1), p. 19–26.
9. *Sachs G., Shin J. M., Pratha V., Hogan D.* Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors // *Drugs Today (Barc)*. 2003. Vol. 39, Suppl A, p. 11–14.
10. *Wolfe M. M., Welage L. S., Sachs G.* Proton pump inhibitors and gastric acid secretion. *Am J Gastroenterol* // 2001. Vol. 96 (12), p. 3467–3468.
11. *Johnson A. G., Seidemann P., Day R. O.* NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994, Oct; 32 (10): 509–532.
12. Фарбер А. В., Никонов Е. Л. Применение ингибиторов протонного насоса off label // Фарматека. 2010, № 2, с. 94–99.
13. *Maton P., Burton M.* Clinician's Manual on Drug Interactions in Gastroenterology, Life Science Communication, 1996.
14. *Giannini E. G., Savarino V., Testa R.* Monitoring cytochrome P–450 activity during rabeprazole treatment in patients with gastroesophageal reflux disease // *Dig. Dis. Sci.* 2006. Vol. 51, p. 1602–1609.
15. *Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B. S.* Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // *Drug Safety*. 2006. Vol. 29 (9), p. 769–784.
16. *Scholten T., Gatz G., Hole U.* Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms // *Aliment Pharmacol Ther.* 2003, Sep 15; 18 (6): 587–594.
17. *Bardhan K. D.* Pantoprazole: a new proton pump inhibitor in the management of upper gastrointestinal disease // *Drugs Today (Barc)*. 1999. Vol. 35 (10), p. 773–808.
18. *Monnikes H., Heading R. C., Schmittand H., Doerfler H.* Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17 (27), p. 3235–3241.
19. *Karoui S., Bibani N., Sahtout S.* Effect of pantoprazole in patients with chronic laryngitis and pharyngitis related to gastroesophageal reflux disease: clinical, proximal, and distal pH monitoring results // *Dis. Esophagus*. 2010. Vol. 23 (4), p. 290–295.
20. *Modolell I., Esteller E., Segarra F., Mearin F.* Proton-pump inhibitors in sleep-related breathing disorders: clinical response and predictive factors // *Eur J Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 23 (10), p. 852–858.
21. *Kim Y. S., Kim S. J., Yoon J. H.* Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-ay sequential therapy vs. a 14-ay standard proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* in Korea // *Aliment Pharmacol Ther.* 2011. Vol. 34 (9), p. 1098–1105.
22. Золотовская Н. Б., Лейдерман И. Н. Профилактика стрессовых гастроинтестинальных кровотечений у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом // *Анестезиология и реаниматология*. 2011. № 6, с. 74–78.

23. *Simon B., Muller P., Bliesath H. et al.* Single intravenous administration of the H⁺, K⁺ (+)-ATPase inhibitor BY 1023/SK&F 96022— inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1990. Vol. 4 (3), p. 239–245.
 24. *Liang C. M., Lee J. H. Kuo Y. H. et al.* Intravenous non-high-dose pantoprazole is equally effective as high-dose pantoprazole in preventing rebleeding among low risk patients with a bleeding peptic ulcer after initial endoscopic hemostasis // *BMC Gastroenterol.* 2012. Vol. 28, p. 12: 28.
 25. *Hsu Y.-C., Perng C.-L., Yang T.-H. et al.* A randomized controlled trial comparing two different dosages of infusional pantoprazole in peptic ulcer bleeding // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 69 (3), p. 245–251.
 26. *Serrano A. G., Colomino I. I., Franch E. S. et al.* Prevalence of rebleeding from peptic ulcer in patients treated with proton pump inhibitors // *Med. Clin. (Barc).* 2010. Vol. 134 (13), p. 577–582.
 27. *Chahin N. J., Meli M., Zaca F.* Endoscopic injection plus continuous intravenous pantoprazole vs endoscopic injection plus continuous intravenous omeprazole for treatment of upper nonvariceal bleeding // *Can. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 20, Suppl A: 112.
 28. *Lai B., Cervelli M. J.* Effect of gastric acid suppression with pantoprazole on the efficacy of sevelamer hydrochloride as a phosphate binder in haemodialysis patients: a pilot study // *Nephrology (Carlton).* 2012. Vol. 17 (4), p. 402–406.
 29. *Fontes-Carvalho R., Albuquerque F.* Clopidogrel — proton pump inhibitors drug interaction: implications to clinical practice // *Rev. Port. Cardiol.* 2010. Vol. 29 (10), p. 1555–1567.
 30. *Fontes-Carvalho R., Albuquerque A., Araujo C. et al.* Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011. Vol. 23 (5), p. 396–404.
 31. *Mizia-Stec K., Haberka M., Mizia M. et al.* Effects of pantoprazole on dual antiplatelet therapy in stable angina pectoris patients after percutaneous coronary intervention // *Pharmacol. Rep.* 2012. Vol. 64 (2), p. 360–368.
 32. *Drewelow B., Schaffler K., Reitmeir P., Bethke T. D.* Effects of multiple-dose esomeprazole and pantoprazole on diazepam pharmacokinetic profile and pharmacodynamic effects on cognitive and psychomotor function in healthy volunteers // *Arzneimittelforschung.* 2010. Vol. 60 (8), p. 483–491.
-