

Анджей Дабровски, кафедра гастроэнтерологии и внутренней медицины, Медицинский университет г. Белосток, Польша;
Борут Стабуч, кафедра гастроэнтерологии, факультет внутренней медицины, Медицинский центр Университета г. Любляна, Словения;
Леонид Лазебник, кафедра поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, РФ

Метаанализ эффективности и безопасности пантопразола в лечении и облегчении симптомов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — PAN-STAR

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — распространенное заболевание, в основе развития которого лежит гастроэзофагеальный рефлюкс, обуславливающий появление дискомфортных симптомов или осложнений. В соответствии с определением, приведенным в Монреальском консенсусе, диагноз ГЭРБ устанавливается при наличии характерных пищеводных и внепищеводных симптомов, которые пациент расценивает как дискомфортные (независимо от их продолжительности) [1]. Распространенность заболевания в индустриально развитых странах мира составляет около 20%. К развитию ГЭРБ в равной степени предрасположены лица обоих полов. От 20 до 40% лиц испытывают связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом симптомы как минимум ежемесячно, 12% — еженедельно, а 5% — ежедневно [1, 2]. Симптомы ГЭРБ влияют на многие аспекты жизни пациента, включая ее качество, физическое и психическое состояние, работоспособность [3]. Эпидемиологические доказательства свидетельствуют о том, что длительная персистенция симптомов ГЭРБ ассоциирована с развитием аденокарциномы пищевода [6].

Около 60% пациентов, которые обращаются за медицинской помощью к специалистам первичного звена здравоохранения по поводу тех или иных дискомфортных симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, не имеют эндоскопически видимых поврежденных слизистой оболочки пищевода, в то время как у 35% больных выявляют эрозивный рефлюкс-эзофагит (у 75% из них — легкий, соответствующий категориям А и В согласно Лос-Анджелесской классификации, а у 25% — тяжелый, соответствующий категории С или D). У 5-11% пациентов с ГЭРБ могут развиваться различные осложнения, такие как стриктура, язва пищевода либо пищевод Барретта [7]. Современное лечение ГЭРБ подразумевает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые быстро и успешно подавляют продукцию соляной кислоты в желудке, что приводит к скорому облегчению имеющейся симптоматики и обеспечивает высокие показатели частоты заживления слизистой оболочки пищевода [8, 9].

Данный метаанализ 3 клинических исследований с аналогичными протоколами (все они имеют одно и то же название — PAN-STAR, Efficacy and safety of PANToprazole in the treatment and SympTom relief in patients with gAstRoesophageal reflux disease), далее именуемых в тексте исследованиями PAN-STAR, направлен на дальнейшую оценку особенностей применения в клинической практике ИПП пантопразола (Нольпаза®).

Цель

Первичная цель исследований PAN-STAR заключалась в определении эффективности лечения пантопразолом в дозе 40 мг и оценке влияния длительности такой терапии на контроль симптоматики у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ) и неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ). Вторичная цель исследований заключалась в установлении влияния лечения на качество жизни пациентов с ЭРБ и НЭРБ. Также был выполнен анализ нежелательных явлений, возникавших на фоне лечения пантопразолом.

Исследования были спонсированы фармацевтической компанией KRKA. Однако KRKA не финансировала выполнение данного метаанализа.

Материал и методы

В 3 клинических исследованиях PAN-STAR, которые были положены в основу этого метаанализа, в целом приняли участие 252 взрослых пациента с ГЭРБ. Первый пациент был включен в исследование 1 ноября 2009 г., а последний — 6 декабря 2012 г. Все исследования представляли собой многоцентровые, проспективные открытые клинические испытания IV фазы, проводившиеся в 34 медицинских центрах Польши, Словении и Российской Федерации. На протяжении 4-8 недель (в зависимости от достижения критериев излечения) пациенты принимали пантопразол в форме гастроэзофагеальных таблеток (Нольпаза® производства KRKA, d. d. Novo mesto, Словения) в дозе 40 мг. Разжевывание либо дробление таблеток не допускалось — их следовало проглатывать целиком за один час до приема пищи, запивая водой.

На момент включения в исследование всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с целью верификации наличия либо отсутствия ЭРБ. Во время исследования не допускался прием пациентами любых медикаментов, которые потенциально могли повлиять на его результаты (сукральфат, мизопростол, H₂-блокаторы, другие ИПП, кетоконазол, итраконазол). При необходимости пациентам разрешалось принимать антациды. В исследование не включались пациенты со злокачественными новообразованиями пищевода или желудка, нарушением почечной функции (уровень сывороточного креатинина >300 мкмоль/л), лица с положительным результатом анализа на наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пациенты с ГЭРБ, которые в течение 6 мес. предшествовавших включению в исследование, неэффективно лечились ИПП, пациенты с активной язвенной болезнью (язва желудка, двенадцатиперстной кишки) и пациенты, которые получали лечение ИПП, блокаторами H₂-рецепторов, сукральфатом или мизопростолом за 30 суток или менее до первого визита. В рамках исследования было запланировано проведение 3 визитов:

- неделя 0 (первый визит)** — всем пациентам выполнялась эндоскопия верхних отделов ЖКТ, в ходе которой устанавливалось наличие либо отсутствие ЭРБ. Все пациенты начинали лечение пантопразолом (Нольпаза®) в форме гастроэзофагеальных таблеток в дозе 40 мг/сут на протяжении 4 недель;

- неделя 4 (второй визит)** — оценивалось выполнение критериев излечения: отсутствие основного симптома (изжоги или регургитации) в течение последних 7 сут перед контрольным визитом или его наличие (в легкой форме) в течение не более чем 1 дня за последнюю неделю перед контрольным визитом; при этом ни один другой симптом не должен был быть более выраженным, чем в начале лечения и не должен был расцениваться как тяжелый самим пациентом. Лечение пантопразолом прекращали у всех пациентов, которые достигли данных критериев излечения. Визит с целью повторной оценки ремиссии был запланирован через 4 недели после прекращения лечения у данной группы. У всех пациентов, которые не достигли критериев излечения на данном этапе, было продолжено лечение пантопразолом в дозе 40 мг/сут в течение последующих 4 недель;

- неделя 8 (третий визит)** — окончание исследования. Во время этого последнего визита проводилось обследование пациентов в состоянии ремиссии, наступившей спустя 4 недели терапии, а также пациентов, получавших лечение пантопразолом в дозе 40 мг на протяжении 8 недель.

В анализ безопасности были включены данные всех 252 пациентов, в анализ эффективности — данные 249 пациентов (ввиду отсутствия данных о 3 пациентах). Степень тяжести симптомов оценивалась пациентами по балльной шкале от 0 до 3 баллов, где 0 означал отсутствие симптомов, 1 — легкие, редко возникающие симптомы; 2 — умеренно выраженные либо тяжелые симптомы; 3 — тяжелые симптомы. Общая тяжесть симптоматики оценивалась в виде суммарной балльной оценки (по шкале от 0 до 3 баллов для каждого симптома). Качество жизни, связанное с наличием ГЭРБ, оценивалось пациентами по шкале от 1 до 10 баллов, где 1 балл означал наихудшее качество жизни (состояние, значительно снижающее способность пациента осуществлять повседневную деятельность), а 10 баллов — высокое качество жизни (если ГЭРБ никак не влияла на повседневную жизнь пациента).

Результаты

Характеристики пациентов

Исследуемая популяция включала 96 (38%) мужчин и 156 (62%) женщин, средний возраст которых составлял 48,7±15,8 лет. Эзофагит степени А согласно Лос-Анджелесской классификации был выявлен у 92 (37%) пациентов, степени В — у 41 (16%), степени С — у 2 (1%). У 117 (46%) больных не было обнаружено каких-либо эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода. Грыжа диафрагмы была обнаружена у 114 (45%) пациентов, у 135 (54%) ее не было, а в отношении 3 (1%) пациентов такие данные отсутствовали.

В исследуемой популяции отмечались следующие признаки и симптомы ГЭРБ: у 247 (98%) пациентов — изжога, у 213 (85%) — регургитация, у 80 (32%) — дисфагия, у 114 (45%) — загрудинная боль, у 152 (60%) — боль в эпигастрии, у 152 (60%) — отрыжка, у 95 (38%) — тошнота, у 57 (23%) — кашель, у 4 (2%) — другие проявления заболевания. Ведущим симптомом считался тот, который пациент описывал как возникающий наиболее часто, наиболее дискомфортный и наиболее выраженный. При этом один пациент мог иметь 1 и более ведущих симптомов. Наиболее частым ведущим симптомом была изжога — ее отмечали 233 (92%) пациента, 150 (60%) пациентов в качестве ведущего симптома назвали регургитацию, 16 (6%) — дисфагию, 33 (13%) — загрудинную боль, 65 (26%) — боль в эпигастрии, 50 (20%) — отрыжку, 11 (4%) — тошноту, 11 (4%) — кашель, а 4 (2%) пациента — другие признаки. На момент начала исследования у 50 (20%) пациентов имел место только один ведущий симптом, у 108 (43%) — два ведущих симптома, у 76 (30%) — три ведущих симптома, у 11 (4%) — четыре ведущих симптома, а у 7 (3%) — пять ведущих симптомов.

Оценка лечения

Пациенты, достигшие критериев излечения

Через 4 недели терапии критериям излечения соответствовали 110 (44%) пациентов из 249, а через 8 недель лечения — 164 (66%) из 249. При исключении из анализа пациентов с неполными данными, через 4 недели критериям излечения соответствовали 110 (45%) пациентов из 246, а через 8 недель лечения — 164 (70%) пациента из 234. У 15 пациентов не было достаточных данных, на основании которых могло быть установлено соответствие критериям излечения. Через 8 недель терапии критериев излечения достигло достоверно больше ($p < 0,0001$) пациентов с эрозивным эзофагитом, чем пациентов с НЭРБ (рис. 1).

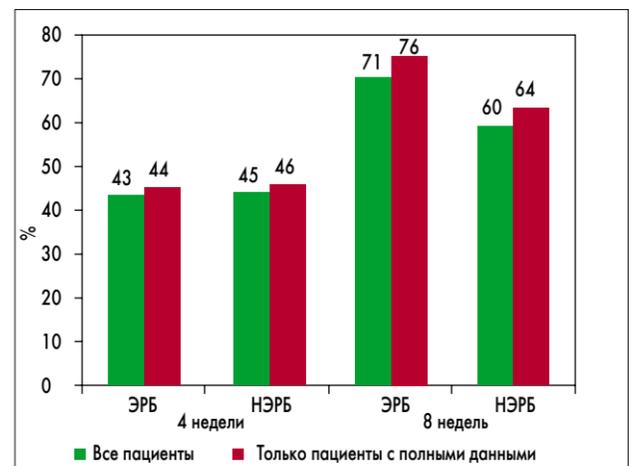


Рис. 1. Достижение критериев излечения у пациентов с ЭРБ и НЭРБ

Суммарная балльная оценка тяжести ведущих симптомов

Согласно опросу 249 пациентов, на момент первого визита суммарная балльная оценка степени тяжести ведущих симптомов составила $4,86 \pm 2,31$ (95% доверительный интервал — ДИ — 4,57-5,15); во время второго визита этот показатель составил $1,11 \pm 1,45$ (95% ДИ 0,92-1,29) по оценке 245 пациентов, а при третьем визите он равнялся $0,54 \pm 1,07$ (95% ДИ 0,4-0,67) согласно оценке 233 пациентов. Снижение суммарной балльной оценки степени тяжести ведущих симптомов являлось статистически значимым ($p < 0,0001$) в течение всего периода исследования, свидетельствуя о том, что пантопразол оказывал стойкое положительное влияние на тяжесть ведущих симптомов ГЭРБ на протяжении 8 недель лечения (рис. 2).

В группе пациентов в состоянии ремиссии, наступившей через 4 недели лечения (прекративших лечение через 4 недели), было продемонстрировано стойкое снижение суммарной балльной оценки тяжести ведущих симптомов при контрольном визите спустя 8 недель. Пациенты с ГЭРБ, получавшие терапию на протяжении 8 недель, достигали дальнейшего четкого снижения общего показателя степени тяжести ведущих симптомов через 8 недель лечения по сравнению с 4 неделями лечения (рис. 2). Суммарная балльная оценка степени тяжести ведущих симптомов в равной мере снижалась как у пациентов с ЭРБ, так и у больных НЭРБ.

Отдельные симптомы

Средняя балльная оценка степени выраженности изжоги составила:

- $2,17 \pm 0,82$ (95% ДИ 2,07-2,27) при первом визите (по оценке 249 пациентов);
- $0,55 \pm 0,71$ (95% ДИ 0,46-0,64) во время второго визита (по оценке 245 пациентов);
- $0,26 \pm 0,54$ (95% ДИ 0,19-0,33) на третьем визите (по оценке 233 пациентов).

Средняя балльная оценка степени выраженности регургитации составила:

- $1,6 \pm 0,99$ (95% ДИ 1,48-1,73) при первом визите (по оценке 249 пациентов);
- $0,44 \pm 0,66$ (95% ДИ 0,36-0,52) во время второго визита (по оценке 245 пациентов);
- $0,26 \pm 0,57$ (95% ДИ 0,18-0,33) на третьем визите (по оценке 233 пациентов).

Ослабление симптомов изжоги и регургитации было статистически значимым ($p < 0,0001$) в течение всего периода исследования. Это свидетельствует о том, что пантопразол также оказывал стойкое положительное влияние в течение 8 недель лечения. Наряду с такими симптомами, как изжога и регургитация, во время исследований PAN-STAR у пациентов также было отмечено достоверное уменьшение выраженности дисфагии, загрудинной боли, эпигастральной боли, отрыжки, тошноты и кашля.

Суммарная балльная оценка степени тяжести симптоматики в целом

Суммарная балльная оценка степени тяжести всех симптомов составила:

- $8 \pm 4,14$ (95% ДИ 7,49-8,52) при первом визите (по оценке 249 пациентов);
- $2,03 \pm 2,42$ (95% ДИ 1,73-2,33) в ходе второго визита (по оценке 245 пациентов);
- $1 \pm 1,8$ (95% ДИ 0,76-1,23) во время третьего визита (по оценке 233 пациентов).

Снижение балльной оценки степени тяжести всех симптомов было статистически значимым ($p < 0,0001$) в течение всего исследования. Это свидетельствует о непрерывном положительном влиянии пантопразола на выраженность всех симптомов в целом в течение 8 недель лечения (рис. 3).

В группе пациентов в состоянии ремиссии, лечение которых через 4 недели было прекращено, наблюдалось стойкое снижение

Продолжение на стр. 40.

Анджей Дабровски, кафедра гастроентерологии и внутренней медицины, Медицинский университет г. Белосток, Польша; Борут Стабуч, кафедра гастроентерологии, факультет внутренней медицины, Медицинский центр Университета г. Любляна, Словения; Леонид Лазебник, кафедра поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, РФ

Метаанализ эффективности и безопасности пантопразола в лечении и облегчении симптомов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — PAN-STAR

Продолжение. Начало на стр. 39.

балльной оценки степени тяжести симптоматики на контрольном визите спустя следующие 4 недели (уже без лечения). Пациенты с ГЭРБ, получавшие лечение на протяжении 8 недель, достигали четкого дальнейшего снижения суммарной балльной оценки степени тяжести симптоматики спустя 8 недель терапии по сравнению с 4 неделями лечения (рис. 3). Суммарная балльная оценка степени тяжести симптоматики в равной мере снижалась как у пациентов с ЭРБ, так и у больных НЭРБ.

Влияние лечения на качество жизни пациентов

Средняя балльная оценка качества жизни составила:

- 4,65±2,06 (95% ДИ 4,4-4,91) при первом визите (по оценке 249 пациентов);
- 7,61±2,01 (95% ДИ 7,36-7,86) во время второго визита (по оценке 245 пациентов);
- 8,41±1,83 (АСІ: 8,18; 8,65) на третьем визите (по оценке 234 пациентов).

Средняя балльная оценка качества жизни постепенно повышалась до окончания исследования. Увеличение было статистически значимым ($p < 0,0001$). Это свидетельствует о том, что пантопризол оказывал стойкое положительное влияние на качество жизни пациентов в течение 8 недель лечения (рис. 4).

В группе пациентов, у которых через 4 недели лечения наступила ремиссия и лечения которых было прекращено, продемонстрировано стойкое повышение качества жизни на контрольном визите спустя следующие 4 недели (уже без лечения). Пациенты с ГЭРБ, получавшие лечение на протяжении 8 недель, достигали четкого дальнейшего улучшения качества жизни через 8 недель лечения по сравнению с 4 неделями лечения (рис. 4). Качество жизни спустя 4 недели в равной мере повышалось у пациентов как с ЭРБ, так и с НЭРБ. Однако через 8 недель лечения было продемонстрировано достоверное различие в улучшении качества жизни ($p < 0,05$) пациентов с ЭРБ в сравнении с пациентами с НЭРБ (рис. 5).

Оценка безопасности

Критерием оценки безопасности служила общая частота нежелательных явлений, связанных с приемом лекарственного препарата

(нежелательные реакции). В анализ безопасности были включены данные всех 252 пациентов. В целом лечение пантопризолом в дозе 40 мг хорошо переносилось. Более чем у 90% пациентов в течение всего периода исследования не отмечалось каких-либо нежелательных явлений. Нежелательные реакции, имеющие причинную связь с приемом исследуемого препарата, развились у 18 пациентов (7,1%). Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись запор (5 пациентов, 2%), тошнота (4 пациента, 1,6%), флатуленция (3 пациента, 1,2%), гиперчувствительность (3 пациента, 1,2%) и головная боль (3 пациента, 1,2%). Лишь 4 пациента прекратили лечение после первого визита вследствие нежелательных реакций.

Обсуждение

В ходе ряда многоцентровых контролируемых рандомизированных исследований было продемонстрировано, что применение пантопризола в суточной дозе 40 мг в течение 4-8 недель является оптимальным режимом дозирования при НЭРБ и легкой/умеренной ЭРБ по сравнению с назначением H_2 -блокаторов [10-14]. Эндоскопическое исследование подтвердило, что частота излечения была достоверно выше у пациентов, получавших терапию пантопризолом, по сравнению с теми, кто принимал H_2 -блокаторы [10, 12, 15-19]. Пантопризол был одобрен в 2000 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США для лечения эрозивного эзофагита, ассоциированного с ГЭРБ. В настоящее время он применяется более чем в 100 различных странах мира [20].

Результаты исследований PAN-STAR подтверждают, что пантопризол в дозе 40 мг является высокоэффективным и безопасным в лечении ГЭРБ. В ходе анализа, в соответствии с исходно назначенным при рандомизации лечением (ИТТ-анализ), было установлено, что 44% пациентов достигли критериев излечения уже через 4 недели терапии, а еще после 4 недель лечения этот показатель увеличился до 66%. При исключении пациентов с неполными данными 110 (45%) пациентов из 246 удовлетворяли критериям излечения через 4 недели терапии и 164 (70%) пациента из 234 — через 8 недель лечения. Средний показатель балльной оценки общей тяжести симптоматики достоверно

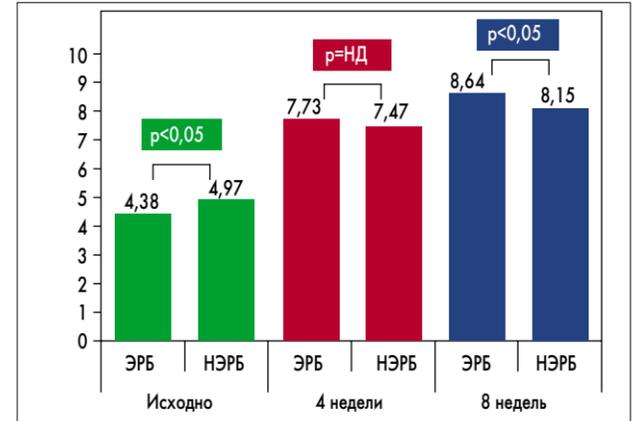


Рис. 5. Качество жизни пациентов с ЭРБ и НЭРБ

снижился через 4 недели лечения и в дальнейшем еще в большей степени — через 8 недель (включая 40% пациентов в состоянии ремиссии, которые прекратили лечение пантопризолом через 4 недели терапии). Средний показатель балльной оценки тяжести симптомов на момент включения в исследование составлял 2,03 (по шкале 0-3 балла) и 1,00 — через 8 недель. У 98,4% пациентов, получавших пантопризол на протяжении 4 недель, отмечалось значимое облегчение ведущих симптомов — средний показатель балльной оценки составил 1,11 балла. Через 8 недель лечения 93,6% пациентов сообщили о снижении среднего показателя балльной оценки ведущего симптома — он составил 0,54 балла. Оба периода лечения (4 и 8 недель) были ассоциированы со значимым улучшением качества жизни. На фоне лечения пантопризолом в дозе 40 мг в течение 8 недель было продемонстрировано стойкое облегчение симптоматики и повышение качества жизни пациентов с ГЭРБ. Это указывает на то, что пациенты с персистирующими симптомами ГЭРБ получают преимущество от увеличения продолжительности терапии до 8 недель. В то же время у пациентов, которые достигли критериев излечения через 4 недели терапии, не было обнаружено значимого усиления симптоматики и ухудшения качества жизни через 4 недели после прекращения приема препарата. Частота полного исчезновения симптомов через 4 и 8 недель, также как и показатели улучшения качества жизни, были ниже у пациентов с НЭРБ в сравнении с пациентами с эзофагитом. В ходе нескольких других недавних исследований сообщалось об аналогичных результатах. Возможно, это свидетельствует о том, что пациенты с НЭРБ представляют собой более гетерогенную популяцию, чем пациенты с ЭРБ [30, 31].

ИПП в целом очень хорошо переносятся, их применение редко ассоциируется с нежелательными реакциями. Наиболее частыми нежелательными эффектами лечения в этой группе лекарственных средств являются головная боль, тошнота, диарея, абдоминальная боль, утомляемость и головокружение [32]. В течение 1-го года лечения пантопризолом диарея наблюдалась у 4,5% пациентов, тошнота — у 2,7%, рвота — у 2,3%, а головокружение — у 1,8% [33]. В ходе проведенного в Великобритании пострегистрационного мониторингового исследования с участием 11 541 пациента было продемонстрировано, что пантопризол характеризуется благоприятным профилем переносимости: возникновении нежелательных явлений сообщалось лишь у 107 пациентов. Наиболее значимыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, головная боль и головокружение [34]. Недавно опубликованные данные продемонстрировали, что ежедневная поддерживающая терапия пантопризолом на протяжении вплоть до 15 лет, назначенная по поводу тяжелой кислотозависимой патологии, является эффективной и хорошо переносится. Индуцированная пантопризолом умеренная гипергастринемия не ассоциировалась с какими-либо значимыми изменениями слизистой оболочки желудка [35]. Результаты настоящего метаанализа согласуются с этими данными. Более чем у 90% пациентов не отмечалось каких-либо нежелательных явлений в течение всего периода исследования.

Выводы

Результаты метаанализа клинических исследований PAN-STAR показывают, что терапия пантопризолом в дозе 40 мг ассоциирована с купированием симптомов у большинства пациентов с ЭРБ и НЭРБ. У пациентов, не достигших полного устранения симптомов, достоверно снизилась степень их тяжести. Более того, терапия пантопризолом (Нольпаза®) в дозе 40 мг значительно улучшала качество жизни пациентов и прекрасно переносилась в течение всего периода исследования. Таким образом, результаты этого метаанализа свидетельствуют о том, что прием пантопризола в дозе 40 мг 1 раз в сутки является эффективным и обоснованным с точки зрения переносимости вариантом терапии, направленной на облегчение симптоматики у пациентов с ГЭРБ.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Dabrowski A., Stabuc B., Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease — PAN-STAR. Gastroenterology Rev 2018; 13 (1): 6-15.

Перевела с англ. Елена Терещенко

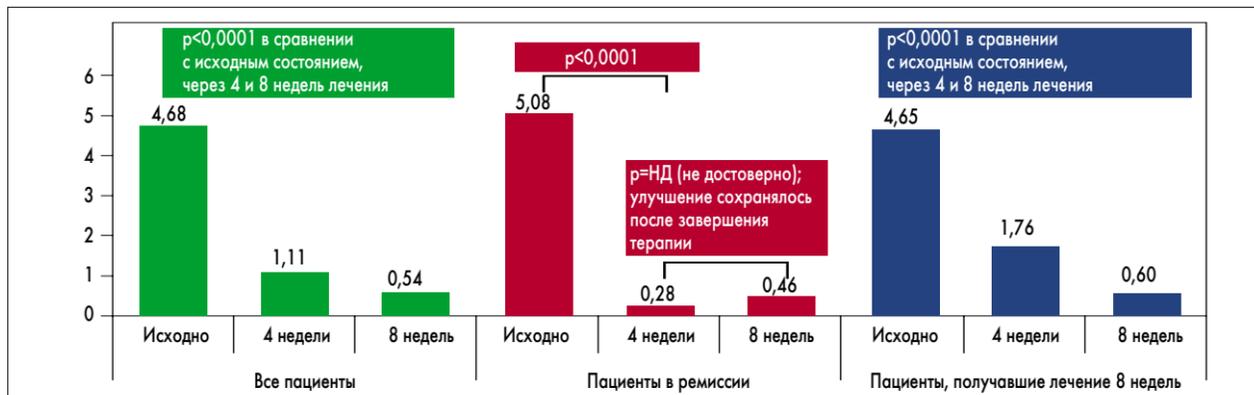


Рис. 2. Общая балльная оценка степени тяжести ведущих симптомов: сравнение между группами



Рис. 3. Общая балльная оценка тяжести симптоматики в целом: сравнение между группами

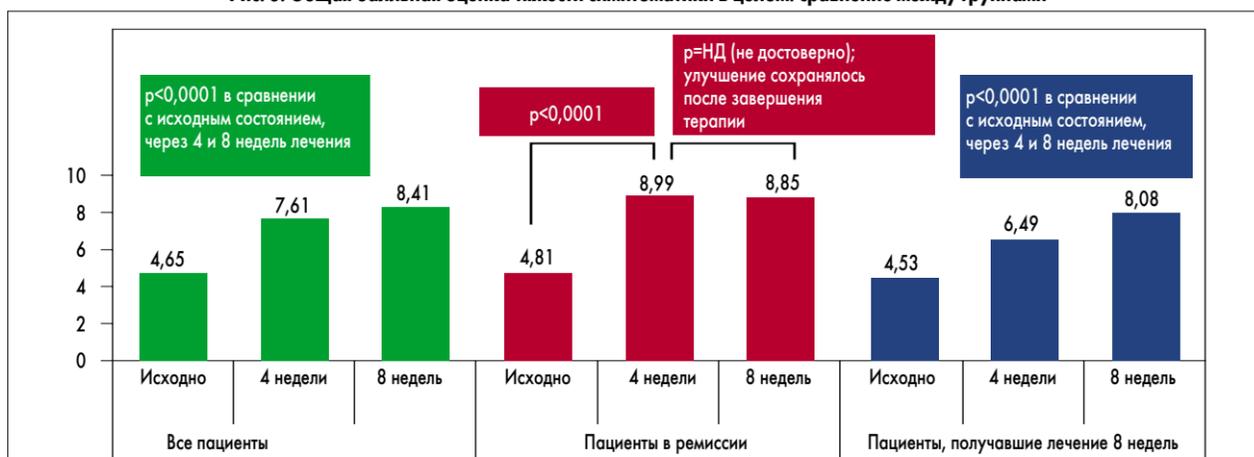


Рис. 4. Качество жизни: сравнение между группами



Препараты компании КРКА пользуются доверием врачей более чем в 70 странах мира⁽¹⁾

ЦЕНА СНИЖЕНА*



НОЛЬПАЗА®



Нольпаза® – прием препарата 1 раз в сутки снижает уровень кислотности в желудке⁽²⁾.

Действующее вещество: пантопразол; 1 таблетка гастрорезистентная содержит 20 или 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата; 1 флакон содержит 40 мг пантопразола в виде пантопразола натрия сесквигидрата. **Форма выпуска.** Гастрорезистентные таблетки по 20 и 40 мг пантопразола по 14 та 28 таблеток в упаковке; лиофилизат для раствора для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы. Код АТС А02ВС02. **Показания.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация *H. pylori* в комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами, синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния гиперсекреции. **Побочные эффекты.** Боль в эпигастрии, диарея, вздутие живота, запор или метеоризм, тошнота, рвота. Иногда могут возникать головная боль, расстройство сна; высыпания/экзантема, кожный зуд; тромбофлебит в месте инъекции, повышение уровня ферментов печени. В отдельных случаях встречались обмороки, расстройства зрения (нечеткость зрения), повышение температуры тела, периферические отеки, которые исчезали после отмены препарата. *Редко и очень редко:* тромбоцитопения, лейкопения, повышенная чувствительность (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), гиперлипидемия, изменение массы тела, гипонатриемия,

депрессия, дезориентации, галлюцинации: спутанность сознания (особенно у склонных к этому пациентов, а также ухудшение этих симптомов в случае их присутствия), сухость во рту, повышение уровня билирубина, гепатоцеллюлярное поражение печени, желтуха, гепатоцеллюлярная недостаточность, крапивница, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелл, полиморфная эритема, фоточувствительность, артралгия, миалгия, интерстициальный нефрит, гинекомастия, астения, утомление и дискомфорт. **Фармакологические свойства.** Пантопразол является замещенным бензимидазолом, который блокирует секрецию соляной кислоты в желудке через специфическое воздействие на протонную помпу париетальных клеток. Пантопразол трансформируется в активную форму в кислой среде париетальных клеток, где он блокирует фермент H^+/K^+ -АТФазу, а именно конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты в желудке. **Отпуск препарата из аптеки.** По рецепту.

Регистрационные свидетельства:

Нольпаза таблетки 20 мг № UA/7955/01/01 от 13.05.2013 до 13.05.2018;

40 мг № UA/7955/01/02 от 13.05.2013 до 13.05.2018;

Нольпаза лиофилизат для раствора для инъекций 40 мг № UA/7955/02/01 от 28.09.2017

1. KRKA, d.d., Novo Mesto, Annual report. 2010.

2. Инструкция по применению препарата.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для профессиональной деятельности специалистов здравоохранения и фармацевтических работников.

За подробной информацией обращайтесь:

ООО «КРКА Украина»: 01015, г. Киев, п/я 42, ул. Старонаводницкая, 13, оф. 127, тел. +38 044 354 26 68

*Под снижением цены подразумевается снижение цены на Нольпазу таблетки 20 мг № 14, 40 мг № 14, 20 мг № 28, 40 мг № 28 и Нольпазу флаконы - производитель КРКА д.д. Ново Место для дистрибьюторов на территории Украины с 01.09.2015



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.