

І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини
Харківського національного медичного університету

Пантопразол у клінічній практиці



І.І. Князькова

Застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) – найефективніший спосіб зменшити секрецію соляної кислоти в шлунку. Ці препарати високоефективні, добре переносяться, а також економічно доступні. Короткочасне та тривале лікування ІПП є одним із найчастіше застосовуваних клінічних підходів, загалом ці препарати приймають 10-20% населення. Пантопразол, представник ІПП другого покоління, є одним із найбільш використовуваних препаратів цієї групи з 1997 року.

Механізм антисекреторного ефекту

Протонна помпа (H^+/K^+ -АТФаза) є невід'ємною частиною мембрани парієтальних клітин шлунка. Протонна помпа складається з двох субодиниць, α та β (гетеродимер), і її функція полягає в обміні протона на катіон калію, при цьому протони надходять у просвіт, а калій – у клітину. Водночас секреція соляної кислоти залежить від хлоридно-калієвого обмінника – насоса, що транспортує катіони калію разом з аніонами хлориду в просвіт шлунка. Хлоридні аніони взаємодіють із катіонами водню (протонами), утворюючи соляну кислоту. Катіони калію транспортуються знову до парієтальної клітини за допомогою H^+/K^+ -АТФази (рис.).

Пантопразол, як й інші ІПП, є проліками. У цьому неактивному й електрично нейтральному стані він легко проникає крізь біологічні мембрани. Ця вихідна сполука має характер слабкої основи з константою дисоціації (рК) близько 3,8. У результаті пантопразол накопичується в дуже кислому середовищі секреторних каналців парієтальної клітини.

За фізіологічних умов, коли рН у секреторному каналці становить близько 1,0, локальна концентрація пантопразолу в місці дії є приблизно в 1000 разів вищою, ніж у плазмі. Кисле середовище має важливе значення не тільки для досягнення високої концентрації, а й для активації молекули лікарського засобу, зокрема утворення сульфенаміду з активною сульфгідрильною групою, що ковалентно зв'язується з білком екстрацітоплазматичної частини α -субодиниці протонної помпи. ІПП здатні пригнічувати базальну та стимульовану секрецію соляної кислоти.

Фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості

Оскільки інгібітори H^+/K^+ -АТФази активуються в кислому середовищі, їх треба приймати за 30 хв до їди, щоби до часу максимальної активації всіх pomp у парієтальних клітинах (після їди) лікарський засіб уже був присутнім у крові. Популярність субстанції пантопразолу пояснюється наявністю в нього високої та постійної біодоступності незалежно від їди – 77%.

Серед найчастіше застосовуваних ІПП пантопразол найменшою мірою пригнічує печінковий фермент CYP2C19. Останній бере участь у метаболізмі значної кількості лікарських препаратів, тому велике практичне значення надають впливу ІПП саме на цю субодиницю P450. Також пантопразол має найнижчу афінність до системи цитохрому P450 загалом, оскільки відразу після I фази детоксикації за участю CYP2C19 і CYP3A4 він вступає в II фазу – утворення сульфату, що відбувається в цитоплазмі й різко знижує реактогенність [1]. Цю реакцію кон'югації, котра є відносно ненасичуваним шляхом метаболізму лікарських засобів, часто розцінюють як причину низької здатності пантопразолу вступати в лікарські взаємодії порівняно з іншими ІПП. Це дає змогу призначати пантопразол пацієнтам із коморбідними станами, такими як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, хворим, яким показаний прийом антикоагулянтів. Пантопразол комбінується з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), карбамазепіном,

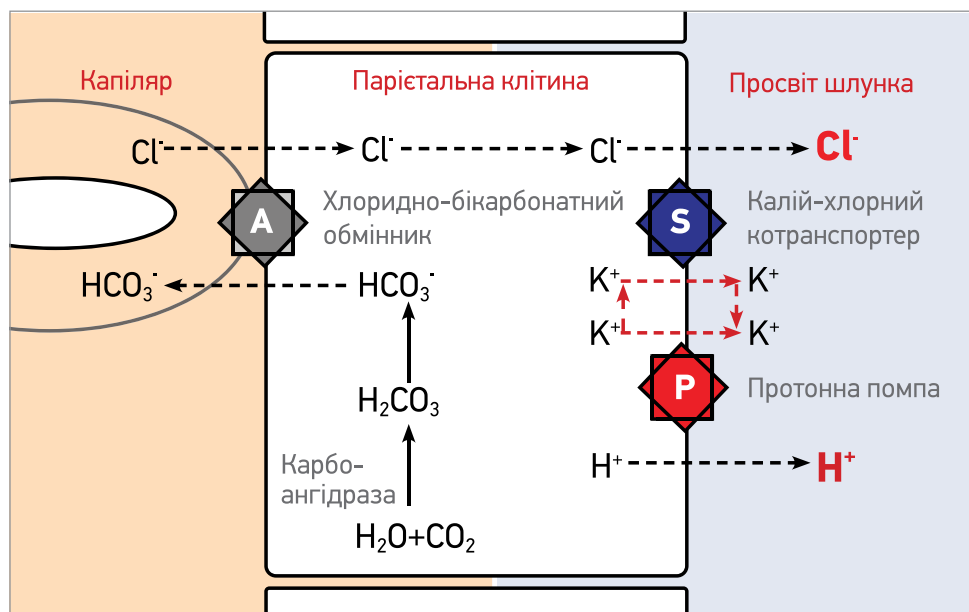


Рис. Механізм секреції хлористоводневої кислоти парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка

кларитроміцином, не впливає на ефективність гормональних контрацептивів; тобто перевагою пантопразолу є низький рівень лікарської взаємодії.

Діапазон рН, за якого відбувається активація ІПП, зумовлений особливостями їхньої молекули. Швидкість активації пантопразолу при підвищенні рН до 3 падає вдвічі та практично припиняється при рівні рН 4,0, тоді як активація інших ІПП триває за вищого рН. Ця особливість дає змогу розглядати пантопразол як препарат, селективний для парієтальних клітин шлунка, в яких рН досягає найнижчих значень. Фармакодинаміка пантопразолу не передбачає блокади H^+/K^+ - та H^+/Na^+ -АТФаз клітин інших типів – білірного епітелію, гематоенцефалічного бар'єра, кишкового епітелію, ниркових каналців, епітелію рогівки, м'язів, імунокомпетентних клітин, остеокластів тощо. Вибірковість дії означає меншу ймовірність розвитку небажаних явищ, особливо за тривалого застосування. Отже, важливою характеристикою пантопразолу є висока селективність до парієтальних клітин шлунка.

Істотною відмінністю пантопразолу від інших ІПП є триваліше зв'язування з протонною помпою за рахунок утворення міцного ковалентного зв'язку з додатковим залишком цистеїну в положенні 822, який локалізований значно глибше в клітинній мембрані порівняно з таким у положенні 813, з яким з'єднуються інші ІПП. Завдяки такій дії реалізується тривалий кислотознижувальний ефект: пантопразол блокує шлункову секрецію впродовж 46 год [2, 3].

Клінічне застосування пантопразолу

Оригінальний пантопразол (Контролок) був упроваджений у клінічну практику понад 20 років тому. У деяких країнах нещодавно завершилися контрольовані клінічні випробування IV фази, орієнтовані на оцінку ефективності та безпеки короткочасного прийому пантопразолу в пацієнтів із гастроєзофагальною рефлексною хворобою (ГЕРХ). Обидва варіанти рефлексної хвороби стравоходу, тобто ендоскопічно негативна (неерозивна) ГЕРХ та ерозивний езофагіт, є провідними показаннями для тривалої терапії ІПП. Моніторинг пацієнтів, які отримували пантопразол

із приводу ГЕРХ, чітко підтвердив, що продовження терапії з 4 до 8 тиж є корисним, оскільки значно збільшується частка хворих із відповіддю на лікування за одночасного суттєвого покращення якості життя [4, 5].

Дані багатоцентрових клінічних досліджень щодо застосування ІПП у лікуванні симптоматичних, у тому числі спричинених прийомом ульцерогенних препаратів, виразок слизової оболонки шлунка дали змогу встановити більшу ефективність ІПП порівняно з H_2 -блокаторами та синтетичними простагландинами (мізопрофол). Прийом ІПП у звичайних дозах упродовж 8 тиж дає можливість досягати загоєння ерозивно-виразкового ураження шлунка у 83-97% хворих, які приймали НПЗП, а ерозивно-виразкового ураження дванадцятипалої кишки – у 93% пацієнтів [6]. Профілактично ІПП призначають на тлі терапії основного захворювання пацієнтам, які мають підвищений ризик розвитку ерозивно-виразкового ураження шлунково-кишкового тракту (літні пацієнти, хворі з виразковою хворобою в анамнезі, при зловживанні алкоголем та ін.).

Особливо слід підкреслити таку важливу властивість пантопразолу, як відсутність необхідності корекції дози в пацієнтів літнього віку, а також у разі ниркової та печінкової недостатності. Саме ця обставина дає змогу вважати пантопразол препаратом вибору при стресових виразках [7].

Безпека та переносимість

Побічні ефекти пантопразолу є рідкісними, препарат добре переноситься. На відміну від омепразолу, пантопразол не впливає на активність ферменту CYP2C19 і не має теоретичного потенціалу впливати на ефективність інших одночасно введених препаратів (зокрема, клопидогрелю). Проте слід пам'ятати, що підвищення рН у проксимальній частині тонкої кишки може вплинути на біодоступність окремих препаратів, полегшуючи або обмежуючи їх усмоктування. При застосуванні будь-яких ІПП повідомлялося про зниження абсорбції, приміром, кетоконазолу, леводопи, L-тироксину та збільшення абсорбції дигоксину чи ніфедипіну. Інші несприятливі ефекти за тривалого введення однакові для всієї групи ІПП і включають ризик розвитку структурних змін слизової оболонки

шлунка, атрофічного пангастриту, синдрому надмірного бактеріального росту. Такі обговорювані побічні ефекти ІПП, як остеопороз, гіпомagneмія, гіповітаміноз B₁₂, міопатія, демєнція тощо, не мають значної підтримки науковими доказами [5, 8].

Дозування

Звичайна терапевтична доза становить 40 мг 1 р/добу переважно вранці за 20-30 хв до їди при виразці шлунка чи дванадцятипалої кишки, синдромі Золлінгера-Еллісона й інших гіперсекреторних патологічних станах. У схемах ерадикації *Helicobacter pylori* рекомендується доза 40 мг 2 р/добу. Доведено, що зниження кислотопродукції шлунка (підйом внутрішньошлункового рівня рН) підвищує ефективність ерадикаційної терапії, особливо при використанні амоксициліну та кларитроміцину [9].

Для підтримувального лікування ГЕРХ рекомендована доза становить 20 мг 1 р/день.

Пантопразол, як й інші ІПП, не можна жувати чи розкусувати; його слід ковтати цілим і запивати достатньою кількістю рідини.

У разі неможливості перорального застосування пантопразол (порошок для розчину для ін'єкцій 40 мг у флаконі) можна вводити внутрішньовенно.

При рефлюкс-езофагіті для довготривалого лікування підтримувальна доза пантопразолу становить 20 мг/добу, при загостренні захворювання можливе збільшення дози до 40 мг/добу.

Із метою профілактики виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинених тривалим прийомом неселективних НПЗП, у пацієнтів групи ризику рекомендована доза пантопразолу становить 20 мг/добу.

Література

1. Lukáš M., Bultas J. Léčiva určená k léčbě chorob trávicího ústrojí. In: Bultas J., Švihovec J. (eds). Farmakologie. [In press]. Praha: Grada Publishing. 2018: 523-557.
2. Sachs G., Marcus E., Wen Y., Munson K. Editorial: control of acid secretion. Aliment. Pharmacol. Ther. 2018.
3. Shin J., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. Current Gastroenterology Reports 10.6 (2008): 528-534.
4. Korthouwer R., Lebar N., Barbič-Žagar B. Clinical studies with Krka's proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease reviewed. Krka Med. Farm. 2014; 26 (38): 92-102.
5. Dabrowski A., Štabuc 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.
6. Scally B., Emberson J., Spata E. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2018 Apr; 3 (4): 231-241.
7. Bliesath H., Huber R., Hartmann M. et al. Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H^+/K^+ -ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1994 Jan; 32 (1): 44-50.
8. Malfertheiner P., Kandulski A., Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017; 14 (12): 697-710. doi: 10.1038/nrgastro.2017.117.
9. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017; 66 (1): 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

КОНТРОЛОК®



antoprazole

Надійний контроль кислотності*

Торгова назва: Контролок®. **Діюча речовина:** pantoprazole. **Лікарська форма.** Таблетки гастрорезистентні, що містять 22,57 або 45,1 мг пантопразолу сесквігідрату натрію (що еквівалентно 20,0 або 40,0 мг пантопразолу); порошок для розчину для ін'єкцій, 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу натрію (що еквівалентно 40,0 мг пантопразолу). **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Пантопразол. Код АТХ A02B C02. **Показання.** Таблетки 40 мг: Дорослі та діти віком від 12 років: рефлюкс-езофагіт. Дорослі: ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими виразками шлунка і дванадцятипалої кишки в комбінації з відповідними антибіотиками, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. Таблетки 20 мг: Дорослі та діти віком від 12 років: симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, тривале лікування і профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. Дорослі: профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ протягом тривалого часу. Порошок для розчину для ін'єкцій: Дорослі: Рефлюкс-езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. Діти: порошок для розчину для ін'єкцій не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дані щодо безпеки і ефективності препарату для цієї вікової категорії обмежені. Таблетки 40 та 20 мг: не рекомендується застосовувати у дітей віком до 12 років, оскільки дані щодо безпеки і ефективності препарату для цієї вікової категорії обмежені. Контролок® 40 мг показаний дітям віком від 12 років для лікування рефлюкс-езофагіту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензimidазолу або будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічної блокади протонних pomp парієтальних клітин. **Побічні реакції:** Найбільш часті – діарея, головний біль (виникали приблизно у 1% пацієнтів), поліпи з фундальних залоз (доброякісні), тромбобліт у місці введення (порошок для розчину для ін'єкцій). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Таблетки – Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Порошок для розчину для ін'єкцій – Такеда ГмбХ, Німеччина/Takeda GmbH, Germany. **Р. п. МОЗ України:** №UA/9054/01/01, №UA/0106/01/02, №UA/0106/02/01.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09.

* Кислотність шлункового соку.



ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua