



Нольпаза®

таблетки
20 мг, 40 мг

пантопразол

МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК



лекарственных
взаимодействий¹

СРОК ГОДНОСТИ



лет²

БОЛЬШАЯ УПАКОВКА



таблеток²

НАДЕЖНЫЙ СПУТНИК ТЕРАПИИ

Источники информации: 1. Исаков В. А. Лекарственные взаимодействия ингибиторов протонной помпы: обновленные данные. 2015.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Нольпаза®.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы: ООО "КРКА ФАРМА"

125212, г. Москва, Головинское ш., д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

 KRKA



Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью?

Ю.В. Евсютина*

Университетский кантональный госпиталь, Лозанна, Швейцария

Цель исследования: провести анализ основных фармакокинетических свойств ингибиторов протонной помпы (ИПП) и их значение в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Основные положения. Пантопразол обладает высокой биодоступностью, абсолютная биодоступность пантопразола в дозе 40 мг составляет 77 % начиная с первого приема и не изменяется при повторном применении. Пантопразол демонстрирует более быстрое начало действия в сравнении с омепразолом. Одновременный прием пищи не изменяет биодоступность пантопразола. Подавление продукции соляной кислоты на фоне приема пантопразола сопровождается достижением эндоскопической ремиссии ГЭРБ к 28-му дню у 91 % пациентов с рефлюкс-эзофагитом и к 56-му дню — у всех пациентов в исследованиях «PANSTAR». Пантопразол в сравнении с другими ИПП оказывает незначительное влияние на CYP2C19, что минимизирует риск межлекарственных взаимодействий. Пантопразол — наиболее pH-селективный ИПП, что обуславливает специфичность действия только в париетальных клетках желудка и наибольшую безопасность длительного приема у пациентов с коморбидной патологией.

Заключение. ИПП составляют основу терапии кислотозависимых заболеваний и, в частности, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. От других ИПП пантопразол отличается стойкая высокая биодоступность, продолжительный антисекреторный эффект, очень низкое сродство с цитохромом P450.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, париетальная клетка, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, биодоступность, межлекарственные взаимодействия

Конфликт интересов: опубликована при поддержке КРКА.

Для цитирования: Евсютина Ю.В. Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-68-76>

How to Make the Right Choice of Proton Pump Inhibitor for Patients with Gastroesophageal Reflux Disease?

Yulia V. Evsyutina*

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Switzerland

Aim: to analyze the main pharmacokinetic properties of proton pump inhibitors (PPIs) and their significance in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Key points. Pantoprazole has a high bioavailability, the absolute bioavailability of pantoprazole at a dose of 40 mg is 77 % from the first dose and does not change with repeated use. Pantoprazole shows a faster onset of action than omeprazole. Simultaneous food intake does not change the bioavailability of pantoprazole. Suppression of hydrochloric acid production while taking pantoprazole accompanies by the achievement of endoscopic remission of GERD by day 28 in 91 % of patients with reflux esophagitis and by day 56 in all patients in the PANSTAR studies. Pantoprazole has little effect on CYP2C19 compared to other PPIs, minimizing the risk of drug-drug interactions. Pantoprazole is the most pH-selective PPI, which determines the specificity of action only in the parietal cells of the stomach and the greatest safety of long-term use in patients with comorbid pathology.

Conclusion. PPIs form the basis of the therapy of acid-dependent diseases, and, in particular, gastroesophageal reflux disease. Pantoprazole is distinguished from other PPIs by its persistent high bioavailability, long-term antisecretory effect, and very low affinity for cytochrome P450.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, parietal cell, proton pump inhibitors, pantoprazole, bioavailability, drug-drug interactions

Conflict of interest: published with the support of Krka.

For citation: Evsyutina Yu.V. How to Make the Right Choice of Proton Pump Inhibitor for Patients with Gastroesophageal Reflux Disease? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):68–76. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-68-76>

Актуальность проблемы ГЭРБ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, для которого характерен регулярно повторяющийся заброс в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов (изжога, отрыжка, срыгивание, одинофагия, некардиальная боль в грудной клетке) и повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода [1].

В 2018 году был выполнен метаанализ, объединивший данные 108 исследований, которые включают более 460 тысяч участников. Согласно его результатам, мировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3 %. При этом частота заболевания достигает своего максимума в Греции (51,2 %) и минимума в Китае (2,5 %) [2]. К регионам с низкой распространенностью ГЭРБ относятся страны Азии (10 %), к регионам с высокой распространенностью — европейские страны (17,1 %) и страны Американского континента (Северная Америка 15,4 %, Южная Америка 17,6 % и Центральная Америка 19,6 %) [2].

Важно отметить, что распространенность ГЭРБ выше у пациентов старше 50 лет (на 32 %), с ожирением (на 73 %), курильщиков (на 26 %) и пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) / ацетилсалициловую кислоту (на 44 %), все перечисленные состояния являются факторами риска развития ГЭРБ [3]. Статистика распространенности ГЭРБ в РФ составляет от 11,3 до 23,6 % согласно исследованиям [3, 4]. Обращает на себя внимание неуклонная тенденция к росту заболеваемости ГЭРБ во всех регионах мира, что подтверждено в систематическом анализе, опубликованном в 2020 году, основанном на данных Global Burden of Disease Study 2017. По данным анализа, распространенность заболевания выросла на 18,1 % в период с 1990 по 2017 год: с 7859 до 9283 случаев на 100 000 человек [5].

ГЭРБ ассоциирована со снижением уровня качества жизни, сопоставимым с сахарным диабетом, артритом и сердечной недостаточностью, что объясняется хроническим течением и изнуряющими симптомами [6]. Снижение уровня качества жизни напрямую связано с нарушением сна, симптомами тревоги и депрессии, снижением работоспособности, снижением социальной активности, ухудшением сексуальной жизни и т. д. [6, 7]. Наибольшее влияние на снижение качества жизни оказывают ночные симптомы, встречающиеся у 70–75 % пациентов с клинической симптоматикой ГЭРБ [8, 9]. Следует отметить, что снижение работоспособности у пациентов с ГЭРБ сопоставимо с таковой у пациентов с головной болью или болью в спине [6]. Согласно результатам клинических исследований,

эффективная терапия ГЭРБ оказывает положительное влияние на качество жизни уже после 8 недель лечения [10].

Основы медикаментозной терапии ГЭРБ

В лечении ГЭРБ используют несколько классов препаратов, основными из которых являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), H₂-блокаторы, прокинетики и антациды/алгинаты. Однако только ИПП отвечают трем основным целям терапии, а именно устранению симптомов, заживлению эрозий и профилактике рецидивов, а у пациентов с пищеводом Барретта дополнительно способствуют профилактике прогрессирования и развития дисплазии и аденокарциномы пищевода [1]. Именно ИПП позволяют поддерживать внутрижелудочный pH > 4,0 более 18 ч в сутки, необходимый для заживления эрозий слизистой оболочки пищевода, а также pH > 6,0 в течение 18–24 ч в сутки, необходимый для осуществления эффективной эрадикационной терапии, остановки желудочно-кишечных кровотечений и предотвращения развития рецидивов язвенной болезни [11, 12].

ИПП признаны самыми эффективными препаратами в терапии ГЭРБ по результатам как отдельных исследований, так и крупных систематических обзоров и метаанализов. Курс терапии ИПП при единичных эрозиях пищевода (А степень эзофагита по Лос-Анджелесской классификации) составляет 4 недели, при множественных эрозиях пищевода (В–D степень эзофагита по Лос-Анджелесской классификации), а также осложненных форм ГЭРБ — 8 недель. ИПП назначается в стандартной терапевтической дозе, а именно пантопразол 40 мг в день, эзомепразол 40 мг в день, рабепразол 20 мг в день, лансопразол 30 мг в день, декслансопразол 60 мг в день и омепразол 20 мг 2 раза в день [1, 13].

Все ИПП имеют одинаковый механизм действия: подавляют активность фермента H⁺/K⁺ аденозинтрифосфатаза (H⁺/K⁺-АТФ-аза), расположенного на апикальной мембране париетальных клеток и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты (рис.). H⁺/K⁺-АТФ-аза обеспечивает транспорт протона (H⁺) из цитозоля париетальной клетки в просвет секреторного канала в обмен на ион K⁺. Транспорт осуществляется с затратой энергии АТФ против градиента концентрации, так как pH внутри париетальной клетки составляет 7,4, а в просвете секреторного канала — 0,8. Ионы Cl⁻ проникают из париетальной клетки через специфические хлорные каналы, взаимодействуя с протоном в просвете секреторного канала, в результате чего образуется соляная кислота [14–16]. Гистамин, гастрин и ацетилхолин являются основными веществами, стимулирующими образование соляной кислоты. Они действуют через специфические клеточные рецепторы, расположенные в базолатеральной мембране париетальных

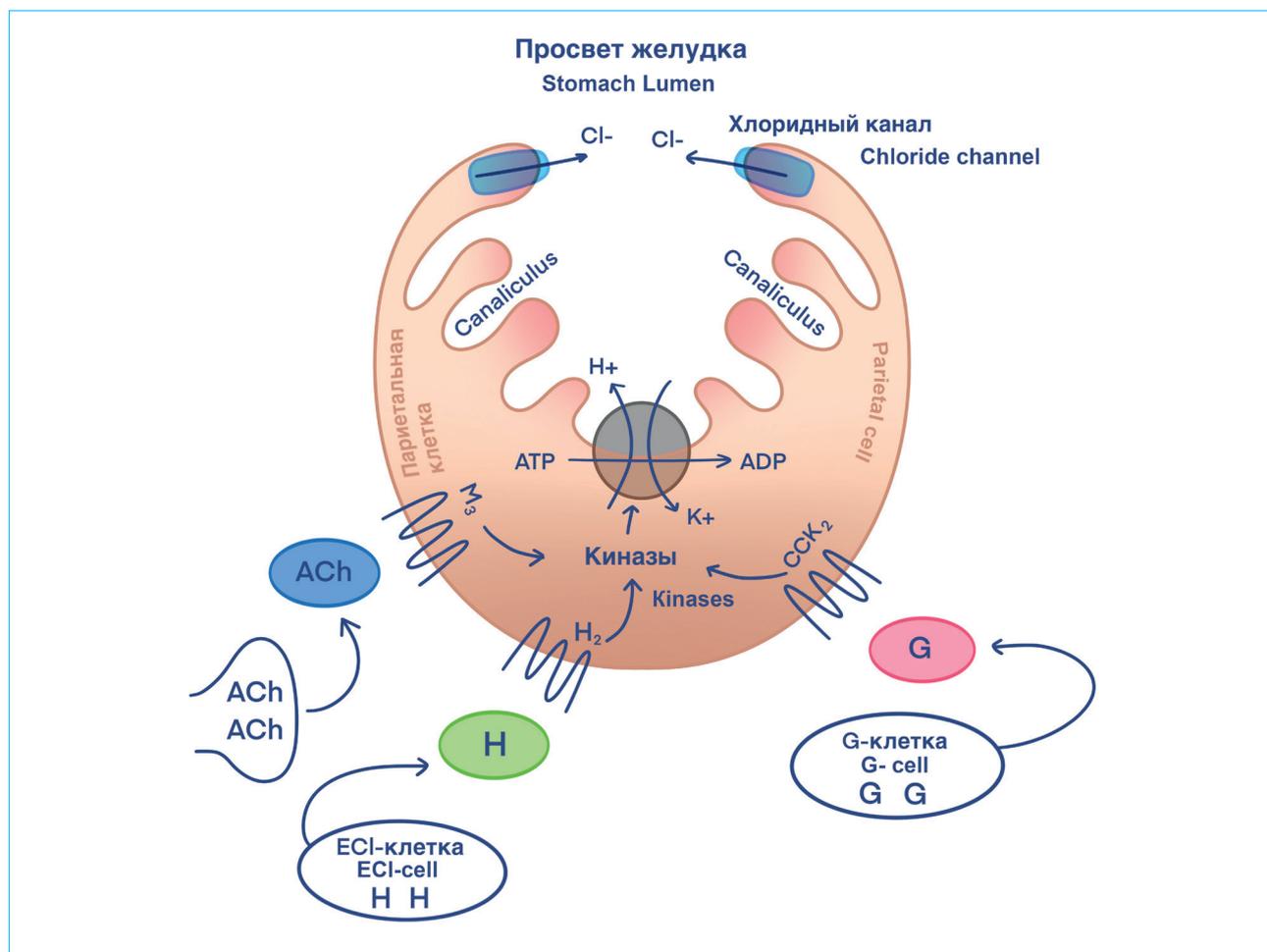


Рис. Строение париетальной клетки и механизм действия ИПП. Canaliculus — секреторный каналец; ACh — ацетилхолин; G — гастрин; H — гистамин; M_3 — M_3 мускариновые рецепторы ацетилхолина; H_2 — гистаминовые H_2 рецепторы; CCK_2 — рецептор холецистокинина; ECL cell — энтерохромаффиноподобные клетки

Fig. Anatomy of a parietal cell and PPI mode of action. Canaliculus — secretory duct; Ach — acetylcholine; G — gastrin; H — histamine; M_3 , M_3 — muscarinic ACh receptors; H_2 — histamine H_2 receptors; CCK_2 — cholecystikinin receptor; ECL cell — enterochromaffin-like cells

клеток, а именно ацетилхолина (M_3), гистамина (H_2) и холецистокинина (CCK_2) [14–16].

Несмотря на одинаковый механизм действия, ИПП различаются по фармакокинетическим свойствам. Эти различия объясняют неодинаковую скорость наступления и продолжительность антисекреторного эффекта и отличия в профиле безопасности, заслуживающие отдельного внимания.

Основными фармакокинетическими параметрами ИПП являются биодоступность, максимальная концентрация лекарственного препарата в крови (Cmax), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC) и период полувыведения (T1/2) (табл.) [17–19].

Биодоступность ИПП

Одним из важных фармакологических свойств лекарственных препаратов является биодоступность. Биодоступность отражает, в каком объеме и с какой скоростью активное вещество (исходный

лекарственный препарат или его метаболит) попадает в системный кровоток, достигая тем самым точки приложения. Данные о биодоступности различных ИПП представлены в таблице. Абсолютная биодоступность пантопразола в дозе 40 мг составляет 77 % начиная с первого приема и не изменяется при повторном применении [20]. Что касается других ИПП, то самая низкая биодоступность у омепразола, после первого приема она составляет около 30–40 % и возрастает до 60–65 % к седьмой дозе [21]. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что после 3 дней терапии пантопразолом в дозе 40 мг продукция соляной кислоты, стимулированная пищей, снизилась на 88 %, тогда как после приема омепразола 20 мг — всего на 70 %. Помимо этого, пантопразол продемонстрировал более быстрое начало действия в сравнении с омепразолом [22].

Возраст, пол, физическая активность, сопутствующая терапия, прием пищи и другие факторы

Таблица. Фармакокинетические свойства ИПП

Table. Pharmacokinetics of PPIs

Показатель Parameter	Омепразол 20 мг Omeprazole 20 mg	Пантопразол 40 мг Pantoprazole 40 mg	Лансопразол 30 мг Lansoprazole 30 mg	Рабепразол 20 мг Rabeprazole 20 mg	Эзомепразол 40 мг Esomeprazole 40 mg	Деклансо- празол 60 мг Dexlanso- prazole 60 mg
Биодоступность, % Bioavailability, %	30–65	77	80–85	52	64–89	76
C_{max} , ч C_{max} , h	0,5–1	2,5	1,5–2,2	3,5	1–2	Первый пик: 1–2 Второй пик 4–5* First peak: 1–2 Second peak 4–5*
AUC (мкмоль/Л×Ч) AUC (umol/L×h)	1,11	9,93	5,01	0,86	4,32	6,52
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	0,5–1,5	1	1,3–1,7	0,7–1,5	1,3	1–2
Зависимость дозы и AUC Relationship between the dose and AUC	Нелинейная Non-linear	Линейная Linear	Линейная Linear	Линейная Linear	Нелинейная Non-linear	Линейная Linear
Константа диссоциации (pKa) Dissociation constant (pKa)	4	3,8	4	5	4	3,9
Выведение с почками, % Renal excretion, %	77	80	14–23	90	80	51

Примечание.* Препарат с двумя фазами высвобождения активного вещества.
Note.* Product with two-phase active ingredient release.

могут повлиять на биодоступность. Но также важно знать, что одновременный прием пищи не изменяет биодоступность пантопразола [23].

Стойкая высокая биодоступность пантопразола, наблюдаемая уже с первого дня, обеспечивает быстрое и выраженное подавление продукции кислоты и, как следствие, купирование симптомов [17].

Как известно, приверженность терапии во многом зависит от скорости разрешения симптомов [24]. В метаанализе, включающем данные 3 мультицентровых проспективных исследований, PANSTAR, проводимых в Российской Федерации, Словении и Польше (252 пациента), продемонстрировано полное разрешение симптомов у большинства пациентов с эрозивным эзофагитом и неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) на фоне терапии пантопразолом (Нольпаза) 40 мг в день [10]. Мощное подавление продукции кислоты на фоне приема пантопразола сопровождалось достижением эндоскопической ремиссии ГЭРБ к 28 дню у 91 % пациентов с рефлюкс-эзофагитом и к 56 дню — у всех пациентов. Отличная переносимость терапии (об отсутствии побочных эффектов заявили 95 % пациентов) в сочетании с быстрым разрешением симптомов и полным заживлением эрозий сопровождалась достоверным повышением качества жизни после завершения курса пантопразола. Стоит обратить внимание,

что прекращение терапии после 4 недель (у пациентов с единичными эрозиями) не сопровождается ухудшением симптомов или негативным влиянием на качество жизни [10].

Выбор ИПП с учетом риска межлекарственных взаимодействий

Для пациентов с ГЭРБ характерна высокая частота коморбидных заболеваний. Среди хронических болезней, сопутствующих ГЭРБ, лидирующие позиции занимают артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, бронхиальная астма, депрессия и тревожные расстройства [25–30]. При этом более 60 % пациентов имеют более двух сочетанных заболеваний [25]. Важно отметить, что коморбидные заболевания можно чаще встретить у пациентов с НЭРБ и у лиц старшего возраста [25]. Соответственно, коморбидные пациенты принимают одновременно несколько препаратов, что чревато межлекарственными взаимодействиями, приводящими, с одной стороны, к изменению эффекта одного из препаратов, а с другой — к развитию нежелательных явлений. Так, одновременный прием двух препаратов приводит к их нежелательным взаимодействиям у 6 % пациентов, а назначение 5 препаратов повышает частоту до 50 % [29, 30].

Метаболизм ИПП в печени осуществляется с участием изоформ цитохрома P450: CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C8, CYP1A2 и CYP2C19 [31–33]. Наибольшее значение придается воздействию на уровне CYP2C19, так как этот изофермент участвует в метаболизме большого числа препаратов: антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, сертралин, амитриптилин), антитромботические (клопидогрел, R-варфарин), противогрибковые (вориконазол), противоопухолевые (циклофосфамид), противоэпилептические (карбамазепин, диазепам, фенитоин), а также пропранолол, нифедипин [33–35].

Продемонстрировано, что наиболее мощными ингибиторами CYP2C19 являются лансопразол и эзомепразол, за которыми следуют декслансопразол и омепразол. Рабепразол и пантопразол имеют наименьшее ингибирующее действие [31–35]. Однако не следует забывать, что тиоэфир рабепразола, образующийся в ходе неферментного метаболизма препарата, обладает выраженным ингибирующим эффектом в отношении CYP2C19. По данным исследования *in vitro* в модели с микросомами печени человека и рекомбинантным CYP2C19 было показано, что ингибирующая активность пантопразола в отношении этого изофермента более чем в 3 раза ниже, чем у рабепразола, и почти в 10 раз ниже, чем у омепразола [32]. Таким образом, среди ИПП пантопразол оказывает наименьшее влияние на CYP2C19, что минимизирует риск межлекарственных взаимодействий.

Говоря в общем о системе цитохрома P450, следует отметить, что пантопразол имеет к ней самое низкое сродство. Это объясняется тем фактом, что после исходного метаболизма при помощи CYP2C19 и CYP3A4 дальнейшая биотрансформация происходит при помощи сульфатрансферазы цитозоля [35, 36]. Многочисленные исследования не выявили значимых взаимодействий пантопразола с такими часто используемыми препаратами и веществами, как антациды, варфарин, кофеин, карбамазепин, кларитромицин, клопидогрел, диклофенак, этанол, левотиноксин натрия, метопролол, напроксен и оральные контрацептивы [36–47].

Правила приема ИПП с учетом особенностей строения протонной помпы

Период полураспада белка протонной помпы составляет 30–48 часов [48]. То есть не менее 20 % протонных помп синтезируются заново в течение 24 часов, при этом ночью синтез помп может идти активнее, чем в дневное время. Прием ИПП перед сном не будет способствовать ингибированию ночного прорыва кислоты, что связано, с одной стороны, с активным синтезом протонных помп, с другой стороны, с их более глубоким положением в париетальной клетке, которое изменяется в утренние часы, когда протонные помпы

«выходят наружу» и становятся более доступны для ИПП [48]. Учитывая короткий период полувыведения большинства ИПП, препарат исчезнет к тому времени, как ночная продукция кислоты наберет свои обороты. Так как около 70 % протонных насосов активируется к завтраку, чтобы достичь максимального эффекта кислотопродукции, ИПП следует принимать за 30–60 минут до завтрака в стандартной дозе [19].

Можно ли подавить продукцию соляной кислоты на 100 %? Согласно исследованиям, однократный прием препарата в терапевтической дозе позволяет добиться устойчивого подавления кислотопродукции, составляющей около 66 % от максимального значения. Увеличение дозы, то есть превышение терапевтической дозы, практически не оказывает влияния на этот показатель.

S. Müssig et al. оценили средний суточный внутрижелудочный pH на фоне приема пантопразола 40 мг однократно в утренние и вечерние часы [50]. Утренний прием пантопразола сопровождался большим увеличением показателя pH по сравнению с исходным значением, чем вечерний прием пантопразола ($P < 0,05$).

Учитывая вышеуказанные факты, оптимальным с позиции эффективности и безопасности будет однократный прием ИПП в терапевтической дозе утром.

Стабильность подавления секреции соляной кислоты

Восстановление секреции кислоты после ингибирования ИПП может происходить либо путем синтеза *de novo* белка протонной помпы, либо путем разрыва дисульфидной связи между ИПП и белком помпы [17].

В зависимости от химического строения ИПП связываются с различными цистеинами протонных помп. Так, омепразол связывается с цистеином 813 и цистеином 892, лансопразол связывается с цистеином 813 и цистеином 321, рабепразол связывается с цистеином 813, цистеином 892 и цистеином 321. Пантопразол единственный из всех ИПП связывается как с цистеином 813, так и с цистеином 822 [50, 51]. При переносе кислоты с помощью H^+/K^+ -АТФ-азы происходит присоединение второго протона, после чего соединение превращается в сульфеновую кислоту. Если этот метаболический процесс протекает быстро, как в случае омепразола или лансопразола, происходит реакция с цистеином 813 и/или цистеином 321 и ИПП не может получить доступ к цистеину 822, более глубокому в мембранном домене ТМ6. Однако если активация отложена, препарат может получить доступ к цистеину 822 до превращения в сульфеновую кислоту. Дополнительная связь пантопразола с цистеином 822 обуславливает восстановление секреции кислоты только после синтеза нового белка протонной помпы и, как следствие, обеспечивает

наиболее продолжительный эффект препарата [50, 51]. У пантопразола этот период максимальный среди всех ИПП и составляет 46 часов, тогда как у рабепразола 28 часов, а у омепразола 24 часа [52].

рН-селективность

ИПП являются слабыми липофильными основаниями, ионизирующимися и активирующимися при низком уровне рН. Скорость накопления ИПП в канальцах париетальных клеток определяется показателем константы ионизации (диссоциации). Значение константы диссоциации (рКа), варьирующее от 3,8 до 5 у разных ИПП, позволяет препарату избирательно накапливаться в секреторных канальцах париетальных клеток, где рН составляет 0,8. рКа определяет рН, при котором половина препарата протонируется, переходит в активную форму — сульфенамид. Чем выше значение рКа, тем менее стабилен препарат и тем быстрее он протонируется. Для пантопразола рКа составляет 3,8, для омепразола, эзомепразола, лансопразола и декслансопразола — 4, для рабепразола — 5 (табл.). Таким образом, пантопразол рассматривается как наиболее рН-селективный, а рабепразол — как наименее рН-селективный ИПП.

Высокая рН-селективность характеризует низкую вероятность ингибирования протонных помп в тканях с менее кислой рН, т.е. обуславливает специфичность действия только в париетальных клетках желудка и наибольшую безопасность длительного приема у пациентов с коморбидной патологией. Эти данные были подтверждены в исследовании с периодом наблюдения до 15 лет, где 142 пациента с тяжелыми кислотозависимыми заболеваниями (язвенная болезнь и рефлюкс-эзофагит) получали поддерживающую терапию пантопразолом в дозе 40–160 мг/день [53]. За 15 лет не выявлено ни одного серьезного нежелательного явления, отчетливо или потенциально связанного с приемом пантопразола. Умеренное повышение уровня гастрина (следствие подавления кислотопродукции) не сопровождалось клинически значимыми изменениями слизистой на протяжении всего периода наблюдения. Таким образом, длительная терапия пантопразолом не вызывает опасений с точки зрения безопасности.

Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время»

Важно знать, что Стах и степень подавления кислотообразования слабо коррелируют между собой, тогда как показатель AUC «концентрация — время» коррелирует с мощностью кислотосупрессивного эффекта [19]. Как видно из таблицы, наибольший показатель AUC «концентрация — время» характерен для пантопразола. Мощный кислотоподавляющий эффект в сочетании с продолжительным антисекреторным эффектом обеспечивают победу пантопразола в поединке с кислотозависимыми заболеваниями.

Как было отмечено выше, эффективность заживления эрозий пищевода напрямую зависит от уровня интрагастрального рН. В этой связи интересны результаты плацебо-контролируемого клинического исследования, в котором сравнивалось повышение рН в желудке на фоне применения 40 мг пантопразола и 20 мг омепразола [35]. Анализ показал, что на фоне первого приема пантопразола отмечалось статистически более значимое повышение уровня внутрижелудочного рН — как в среднем за сутки (1,45 против 1,3; $p < 0,05$), так и в дневное время (1,6 против 1,3; $p < 0,01$). Повторный прием пантопразола приводил к более значимому повышению рН в желудке в сравнении с омепразолом (3,15 против 2,05, $p < 0,01$ — при анализе среднего рН за сутки; 3,8 против 2,65; $p < 0,05$ — при анализе среднего рН в дневное время) [35].

Применение ИПП в период пандемии COVID-19

Пандемия коронавирусной инфекции заставила пересмотреть наши взгляды на лечение ряда заболеваний, отдавая предпочтение лекарствам, не предрасполагающим к развитию COVID-19 и имеющим минимальный риск межлекарственных взаимодействий.

Результаты недавнего метаанализа с включением данных более 83 тысяч пациентов с SARS-CoV-2 продемонстрировали отсутствие повышения риска инфицирования и смертности на фоне терапии ИПП [54]. Вероятность инфицирования коронавирусной инфекцией на фоне терапии ИПП была ниже, что подтверждено в систематическом обзоре и метаанализе, включающем 12 исследований с более чем 290 тысяч пациентов [55].

Особенности ведения коморбидных пациентов в период коронавирусной инфекции отражены в Национальном Консенсусе 2020 [56]. Так, для купирования симптомов заболевания, ассоциированных с гиперацидностью, следует использовать ИПП с минимальным риском межлекарственных взаимодействий, а именно пантопразол 40 мг/сутки или рабепразол 20 мг/сутки. У пациентов с COVID-19 для контроля симптомов рефлюкс-эзофагита и при лечении хронического гастрита, а также проявлений поражения желудка на фоне COVID-19 также следует отдать предпочтение пантопразолу или рабепразолу [56].

Заключение

Ингибиторы протонной помпы составляют основу терапии кислотозависимых заболеваний, в частности, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. ИПП, обладая одинаковым механизмом действия, а именно, подавление активности фермента H^+/K^+-ATP -аза, ответственного за последний этап синтеза соляной кислоты, различаются по фармакокинетическим свойствам. Эти различия находят свое отражение в скорости наступления

и продолжительности антисекреторного эффекта и в профиле безопасности.

От других ИПП пантопразол отличается стойкая высокая биодоступность, наблюдаемая уже с первого дня, что обеспечивает быстрое и выраженное подавление кислотопродукции и, как следствие, купирование симптомов. Пантопразол — это ИПП с наиболее продолжительным антисекреторным эффектом, объясняемым связыванием молекулы с глубоколежащим цистеином 822, что приводит к восстановлению секреции соляной кислоты только после синтеза нового белка протонной помпы. Безопасность пантопразола связана, с одной

стороны, с высокой рН-селективностью препарата, что обеспечивает специфичность действия только в париетальных клетках желудка, с другой стороны, с низкой аффинностью к цитохрому P450. Очень низкое сродство пантопразола с цитохромом P450 минимизирует риск межлекарственных взаимодействий, что делает обоснованным выбор препарата у коморбидных пациентов, в том числе в период пандемии COVID-19.

Таким образом, пантопразол является безошибочным выбором среди ингибиторов протонной помпы, обеспечивающим быструю и стойкую победу в поединке с кислотозависимыми заболеваниями.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Липина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lipina T.L., Storono-va O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2020;30(4):70–97 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
2. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67(3):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
3. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus.* 2016;29(2):159–65. DOI: 10.1111/dote.12310
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив.* 2011;83(1):45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE) // *Terapevticheskii arkhiv.* 2011 ;83(1):45–50.
5. GBD 2017 Oesophageal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):582–97. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30007-8
6. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis.* 2004;22(2):108–14. doi: 10.1159/000080308.
7. Zhang L., Tu L., Chen J., Song J., Bai T., Xiang X.L., et al. Health-related quality of life in gastroesophageal reflux patients with noncardiac chest pain: Emphasis on the role of psychological distress. *World J Gastroenterol.* 2017;23(1):127–34. DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.127
8. Farup C., Kleinman L., Sloan S., Ganoczy D., Chee E., Lee C., Revicki D. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med.* 2001;161(1):45–52. DOI: 10.1001/archinte.161.1.45
9. Shaker R., Castell D.O., Schoenfeld P.S., Spechler S.J. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gas-troenterol.* 2003;98(7):1487–93. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07531.x
10. 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. *Prz Gastroenterol.* 2018;13(1):6–15. DOI: 10.5114/pg.2018.7455
11. Belt N.J.V., Burgef D., Howdenb C.W., Wilkinson J., Hun R.H. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51(1):59–67. DOI: 10.1159/000200917
12. Simadibrata D.M., Syam A.F., Lee Y.Y. A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(12):2217–28. DOI: 10.1111/jgh.16017
13. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
14. Lee M.W. Design and use of a proton pump inhibitor case to integrate physiology, pharmacology, and biochemistry. *Adv Physiol Educ.* 2014;38(1):104–7. DOI: 10.1152/advan.00104.2013
15. Prinz C., Kajimura M., Scott D., Helander H., Shin J., Besancon M., Bamberg K., Hersey S., Sachs G. Acid secretion and the H,K ATPase of stomach. *Yale J Biol Med.* 1992;65(6):577–96.
16. Лопина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2002;12(2):38–43. [Lopina O.D. Mechanism of proton pump inhibitors action. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2002;12(2):38–43 (In Russ.)].
17. Shin J.M., Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):25–35. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25
18. Strand D.S., Kim D., Peura D.A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver.* 2017;11(1):27–37. DOI: 10.5009/gnl15502
19. Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):528–34. DOI: 10.1007/s11894-008-0098-4
20. Huber R., Hartmann M., Bliesath H., Lühmann R., Steinijans V.W., Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(5):185–94.
21. Andersson T., Andrén K., Cederberg C., Lagerström P.O., Lundborg P., Skånberg I. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;29(5):557–63. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1990.tb03679.x
22. Dammann H.G., Burkhardt F. Pantoprazole versus omeprazole: influence on meal-stimulated gastric acid secretion. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(11):1277–82.

23. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014;37(4):201–11. DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0
24. Dal-Paz K., Moraes-Filho J.P., Navarro-Rodriguez T., Eisig J.N., Barbuti R., Quigley E.M. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2012;25(2):107–13. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01227.x
25. Moraes-Filho J.P.P., Navarro-Rodriguez T., J.N.Eisig, Barbuti R.C., Chinzon D., et al. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* 2009;64(8):785–90. DOI: 10.1590/S1807-59322009000800013
26. Paoletti G., Melone G., Ferri S., Puggioni F., Baiardini I., Racca F., Canonica G.W., Heffler E., Malpiero G. Gastroesophageal reflux and asthma: when, how, and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(1):52–8. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000705
27. Chen C.H., Lin C.L., Kao C.H. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(27):e4089. DOI: 10.1097/MD.00000000000004089
28. Sun X.M., Tan J.C., Zhu Y., Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(10):3085–92. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3085
29. Marengoni A., Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ.* 2015;350:h1059. DOI: 10.1136/bmj.h1059
30. Salazar J.A., Poon I., Nair M. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(6):695–704. DOI: 10.1517/14740338.6.6.695
31. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlström M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(8):821–7. DOI: 10.1124/dmd.32.8.821
32. Zvyaga T., Chang S.Y., Chen C., Yang Z., Vuppugala R., Hurley J., et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(9):1698–711. DOI: 10.1124/dmd.112.045575
33. Tornio A., Backman J.T. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol.* 2018;83:3–32. DOI: 10.1016/bs.apha.2018.04.007
34. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014;37(4):201–11. DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0
35. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs.* 2003;63(1):101–33.
36. Hartmann M., Bliesath H., Huber R., et al. Simultaneous intake of antacids has no influence on the pharmacokinetics of the gastric H⁺/K⁺-ATPase inhibitor pantoprazole. *Gut.* 1994;35(4):A76.
37. Duursema L., Müller F.O., Schall R., Middle M.V., Hundt H.K., Groenewoud G., Steinijs V.W., Bliesath H. Lack of effect of pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39(6):700–3. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1995.tb05732.x
38. Hartmann M., Zech K., Bliesath H., Steinijs V.W., Koch H., Wurst W., Mascher H. Pantoprazole lacks induction of CYP1A2 activity in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999;37(4):159–64.
39. Huber R., Bliesath H., Hartmann M., Steinijs V.W., Koch H., Mascher H., Wurst W. Pantoprazole does not interact with the pharmacokinetics of carbamazepine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36(10):521–4.
40. Calabresi L., Pazzucconi F., Ferrara S., Di Paolo A., Tacca M.D., Sirtori C. Pharmacokinetic interactions between omeprazole/pantoprazole and clarithromycin in health volunteers. *Pharmacol Res.* 2004;49(5):493–9. DOI: 10.1016/j.phrs.2003.10.010
41. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S., Ollier C., Nicolas O., Bergougnan L., Perrin L., LaCreta F.P., Hurbin F., Dubar M. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(1):65–74. DOI: 10.1038/clpt.2010.219
42. Bliesath H., Huber R., Steinijs V.W., Koch H.J., Wurst W., Mascher H. Lack of pharmacokinetic interaction between pantoprazole and diclofenac. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(4):152–6.
43. Heinze H., Fischer R., Pfutzer R., Teysen S., Singer M.V. Lack of interaction between pantoprazole and ethanol. *Clin Drug Invest.* 2001;21:345–51. DOI: 10.2165/00044011-200121050-00004
44. Dietrich J.W., Gieselbrecht K., Holl R.W., Boehm B.O. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res.* 2006;38(1):57–9. DOI: 10.1055/s-2006-924980
45. Koch H.J., Hartmann M., Bliesath H., Huber R., Steinijs V.W., Mascher H., Wurst W. Pantoprazole has no influence on steady state pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(10):420–3.
46. Hartmann M., Schulz H.U., Krupp S. Pantoprazole lacks interaction with the NSAID naproxen in man. *Gut.* 2000;47:A85.
47. Middle M.V., Muller F.O., Schall R., Hundt H.K.L., Mogilnicka E.M., Beneke P.C. Effect of pantoprazole on ovulation suppression by a low-dose hormonal contraceptive. *Clin Drug Invest.* 1995;9:54–6.
48. Modlin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. Schnetztor-Verlag GmbH Konstanz. 1998;368.
49. Müssig S., Witzel L., Lühmann R., Schneider A. Morning and evening administration of pantoprazole: a study to compare the effect on 24-hour intragastric pH. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9(6):599–602. DOI: 10.1097/00042737-199706000-00009
50. Sachs G., Shin J.M., Besancon M., Prinz C. The continuing development of gastric acid pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7(1):4–12, 29–31. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1993.tb00582.x
51. Shin J.M., Sachs G. Differences in binding properties of two proton pump inhibitors on the gastric H⁺/K⁺-ATPase *in vivo*. *Biochem Pharmacol.* 2004;68(11):2117–27. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.07.035. Erratum in: *Biochem Pharmacol.* 2005;70(4):648.
52. Ferron G.M., McKeand W., Mayer P.R. Pharmacodynamic modeling of pantoprazole's irreversible effect on gastric acid secretion in humans and rats. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(2):149–56. DOI: 10.1177/00912700122009953
53. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(1):37–47. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x
54. Israelsen S.B., Ernst M.T., Lundh A., Lundbo L.F., Sandholdt H., Hallas J., Benfield T. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Strongly Associated With SARS-CoV-2 Related Outcomes: A Nationwide Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(9):1845–54.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.011
55. Pranata R., Huang I., Lawrensia S., Henrina J., Lim M.A., Lukito A.A., Kuswardhani R.A.T., Wibawa I.D.N. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep.* 2021;73(6):1642–9. DOI: 10.1007/s43440-021-00263-x

56. *Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И.* и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус* 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. [Grinevich V.B.,

Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. *National Consensus Statement* 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630 (In Russ.]. DOI : 0.15829/1728-8800-2020-2630

Сведения об авторе

Евсютина Юлия Викторовна* — кандидат медицинских наук, магистр медицины, врач Университетского кантонального госпиталя, Лозанна, Швейцария
Контактная информация: evsyutina.yulia@gmail.com;
ул. Буньон 46, 1011, Швейцария, Лозанна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0139-9773>

Information about the author

Yulia V. Evsyutina* — Cand. Sci. (Med), master of medicine, physician of Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV).
Contact information: evsyutina.yulia@gmail.com;
Rue du Bugnon 46, 1011, Lausanne, Switzerland
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0139-9773>

Поступила: 22.11.2022 Принята: 15.01.2023 Опубликовано: 27.02.2023
Submitted: 22.11.2022 Accepted: 15.01.2023 Published: 27.02.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author