



В.М. Чернобровий, Н.М. Кізлова

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Стартовий кислотоблокувальний ефект «Золопенту» (пантопразол) за даними багатогодинного гастро-рН-моніторингу у хворих із пептичною стравохідно-шлунково- дуоденальною патологією

Ключові слова

Пантопразол, багатогодинний гастро-рН-моніторинг, стартовий кислотоблокувальний ефект, пептична стравохідно-шлунково-дуоденальна патологія.

У сучасному лікуванні пептичної стравохідно-шлунково-дуоденальної патології (ГЕРХ, ерозивно-виразкові та запальні гастродуоденальні захворювання), яка часто перебігає на тлі *Helicobacter pylori*-інфікованості, провідну роль відведено кислотосупресивній фармакотерапії [15, 17, 19, 20, 25]. Базовими лікарськими препаратами кислотосупресії є інгібітори H^+/K^+ -АТФази (інгібітори протонної помпи). Усі зареєстровані в Україні інгібітори протонної помпи (ІПП) за хімічною структурою є заміщеними бензimidазолами з різною структурою радикалів на піридинового та бензimidазольного кільцях. ІПП незворотно блокують H^+/K^+ -АТФазу, впливаючи таким чином на термінальну стадію секреції хлористоводневої кислоти. Кислотосупресивна, а отже, клінічна ефективність ІПП (усунення кислотозалежної симптоматики) зумовлена, зокрема, швидкістю стравохідно-шлунково-кишкового транзиту, особливостями всмоктування в тонкій кишці та первинного печінкового метаболізму, швидкістю проходження в незарядженому вигляді молекул ІПП крізь мембрани парієтальних клітин у внутрішньоклітинні секреторні каналці, накопиченням їх у секреторних каналцях, перетворенням ІПП-проліків на діючу речо-

вину (циклічний сульфенамід). Активація ІПП за певного діапазону рН (показник рК) спричиняє подальше незворотне блокування H^+/K^+ -АТФази, коли ІПП зв'язуються з активними центрами ферменту, а саме з цистеїном у різних положеннях. Відновлення секреції хлористоводневої кислоти відбувається лише після синтезу нових молекул H^+/K^+ -АТФази.

Серед інгібіторів H^+/K^+ -АТФази (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол) на певну увагу заслуговує пантопразол [1, 5–10, 12, 13]. Це пов'язано з тим, що пантопразол є препаратом з максимальною рН-селективністю [2], його активація відбувається лише при внутрішньоклітинному рН 3,00 на відміну від омепразолу (рН 4,13), лансопразолу (рН 4,01), рабепразолу (рН 4,13), езомепразолу (рН 5,0). Таким чином, при значеннях внутрішньоканального рН, які перевищують 3,0, а особливо 5,0, пантопразол, імовірно, поступається іншим ІПП, що дає підстави не вважати пантопразол швидкодіючим ІПП, хоча, з іншого боку, це є перевагою препарату, оскільки він менше впливає на неспецифічні кислоти за реакцією (рН < 5,0) компартменти клітин-мішеней (лізосоми, хромофільні гранули тощо), що збільшує толерант-

ність до лікування, зменшує вірогідність побічної дії пантопразолу. Відомо [16], що пік плазмової концентрації (C_{max}) для пантопразолу в середньому становить 2,1 мг/л і спостерігається в середньому через 2,7 год після прийому 40 мг препарату. Особливістю пантопразолу є його здатність зв'язуватися з цистеїном не лише у 813-му (як і решта ІПП), а й у 822-му положенні, що забезпечує хімічну стабільність зв'язку і продовжує тривалість кислотосупресивного ефекту.

У практичній гастроентерології, окрім оригінальних ІПП (брендів), використовують також препарати-генерики, як набагато дешевші, а отже, доступніші для більшості пацієнтів. У зв'язку з цим актуальним завданням є вивчення кислотосупресивної ефективності брендового препарату пантопразолу та його генеричних препаратів за даними гастро-рН-моніторингу [3, 4, 11, 18, 21–24].

Мета дослідження – вивчення кислотосупресивної ефективності першої дози (40 мг) генеричного препарату пантопразолу – «Золопенту» (ТОВ «Кусум Фарм», Україна) та розробка рекомендацій з його застосування в гастроентерологічній практиці.

Матеріали та методи

Обстежено 16 хворих (3 чоловіків, 13 жінок) з пептичною стравохідно-шлунково-дуоденальною патологією, серед них з ГЕРХ (неерозивний езофагіт) – 1, з гастродуоденітом – 10, з ерозивним гастродуоденітом – 4, з гастродуоденальною виразкою – 1. За віком хворі розподілилися таким чином: від 20 до 39 років – 5, від 40 до 59 років – 6, понад 60 років – 5. *H. pylori*-інфікованих хворих серед обстежених було 5, без *H. pylori*-інфекції – 11.

У хворих аналізували клінічну семіотику, а саме кислотозалежну (печія, відрижка, регургітація кислим вмістом шлунка, біль в епігастрії, пілородуоденальній зоні, натще, вночі, вранці, через 1,5–2,0 год після їди).

Усім хворим проводили перед початком лікування езофагогастродуоденофіброскопію, у частини хворих – з постановкою швидкого уреазного тесту на *H. pylori*-інфікованість. У більшості хворих *H. pylori*-інфікованість визначали за допомогою уреазного дихального тесту з використанням інфрачервоного ізотопного аналізатора IRIS. За наявності *H. pylori*-інфікованості на початку лікування проводили ерадикацію *H. pylori* за схемою: «Золопент» (пантопразол) – 40 мг 2 рази на добу за півгодини до сніданку та вечері + кларитроміцин – 0,5 г 2 рази на добу під час сніданку та вечері + амоксицилін – 1 г 2 рази на добу під час сніданку та вечері протягом 10 днів.

Для оцінки кислотосупресивної ефективності «Золопенту» (пантопразол) застосовували багатогодинний гастро-рН-моніторинг з фармакопробою (40 мг – 1 таблетка «Золопенту») з використанням ацидогастрографа АГ-1рН-М, створеного медико-інженерним колективом під керівництвом проф. В.М. Чернوبرого (свідцтво про державну реєстрацію № 6226/2007 від 16.03.2007 р.). Тло внутрішньошлункового рН реєстрували протягом 1 год, після чого пацієнти приймали 40 мг «Золопенту», а реєстрацію внутрішньошлункового рН продовжували протягом наступних 4 год. Усього за 5 год дослідження за допомогою ацидогастрографа АГ-1рН-М автоматично реєструвалося 2250 замірів рН у тілі шлунка з інтервалом 8 с (за 1 год – 450 замірів). За результатами проведеного дослідження аналізували такі показники гастро-рН-моніторингу:

- рН_{min} – мінімальне значення рН;
- рН X-M – середньоарифметичне значення рН;
- ФІ рН 3–5 – блок функціональних інтервалів нормо-гіперацидності (рН 0,86–2,29);
- ФІ рН 0–1 – блок функціональних інтервалів анацидності – гіпоацидності вираженої (рН 3,60–8,50).

При оцінці даних гастро-рН-моніторингу визначали достатній кислотоінгібувальний ефект (ДКІЕ) – ФІ рН 0–1 \geq 75 % масиву замірів рН та недостатній кислотоінгібувальний ефект (НДКІЕ) «Золопенту» (пантопразол) – ФІ рН 0–1 < 75 % масиву замірів рН [14]:

- НДКІЕ I (ФІ рН 0–1 – 0–24,99 %);
- НДКІЕ II (ФІ рН 0–1 – 25–49,99 %);
- НДКІЕ III (ФІ рН 0–1 – 50–74,99 %).

Результати

Результати вивчення стартового кислотоблокувального ефекту «Золопенту» (пантопразол) 40 мг за даними багатогодинного гастро-рН-моніторингу у хворих з пептичною стравохідно-шлунково-дуоденальною патологією наведено у таблиці.

Як свідчать дані таблиці, достовірні ознаки стартового кислотоінгібувального впливу 40 мг «Золопенту» (пантопразол) з'являються на 1-й годині багатогодинного гастро-рН-моніторингу (за рН X-M), а на 4-й годині цей показник сягає $5,54 \pm 0,04$. Це ілюструють діаграми, наведені на рис. 1–3, а також кумулятивна рН-грама стартового кислотоінгібувального впливу «Золопенту» (рис. 4).

Стартовий кислотоінгібувальний вплив стандартної дози 40 мг «Золопенту» (пантопразол) за результатами багатогодинного гастро-рН-моніторингу проілюстровано результатами обстеження хворої Д. (рис. 5–7).

Таблиця. Результати вивчення стартового кислотоблокувального ефекту «Золопенту» (пантопризол) 40 мг (1 таблетка) за даними багатогодинного гастро-рН-моніторингу у хворих з пептичною стравохідно-шлунково-дуоденальною патологією (n = 16)

Година дослідження	pH _{min}	pH X-M	ФІ рН 3–5	ФІ рН 0–1
0 (тло)	1,71 ± 0,13	2,6 ± 0,02	65,26 ± 11,9	14,62 ± 8,83
1	1,9 ± 0,37	2,88 ± 0,02	60,09 ± 12,24	18,88 ± 9,78
2	2,45 ± 0,63	3,55 ± 0,03	44,39 ± 12,42	30,81 ± 11,54
3	2,56 ± 0,51	4,57 ± 0,03	30,96 ± 11,56	42,98 ± 12,38
4	3,44 ± 0,56	5,54 ± 0,04	16,18 ± 9,21	72,88 ± 11,11

Достовірність відмінності (p)

Година дослідження	pH _{min}	pH X-M	ФІ рН 3–5	ФІ рН 0–1
0–1	p > 0,05	p < 0,001	p > 0,05	p > 0,05
0–2	p > 0,05	p < 0,0001	p > 0,05	p > 0,05
0–3	p > 0,05	p < 0,0001	p < 0,05	p > 0,05
0–4	p < 0,01	p < 0,0001	p < 0,01	p < 0,001
1–2	p > 0,05	p < 0,0001	p > 0,05	p > 0,05
1–3	p > 0,05	p < 0,0001	p > 0,05	p > 0,05
1–4	p < 0,01	p < 0,0001	p < 0,01	p < 0,01
2–3	p > 0,05	p < 0,0001	p > 0,05	p > 0,05
2–4	p > 0,05	p < 0,0001	p > 0,05	p < 0,05
3–4	p > 0,05	p < 0,0001	p > 0,05	p > 0,05

Висновки

Таким чином, проведені дослідження з вивчення стартового кислотосупресивного ефекту «Золопенту» (пантопризол) за даними багатогодинного гастро-рН-моніторингу у хворих з пептичною стравохідно-шлунково-дуоденальною пато-

логією дають підстави стверджувати, що цей генеричний препарат має прийнятні потенції щодо швидкості розвитку кислотосупресивного ефекту після прийому першої дози (40 мг) препарату, зокрема, згідно із середнім значенням рН під час гастро-рН-моніторингу вже на першій го-

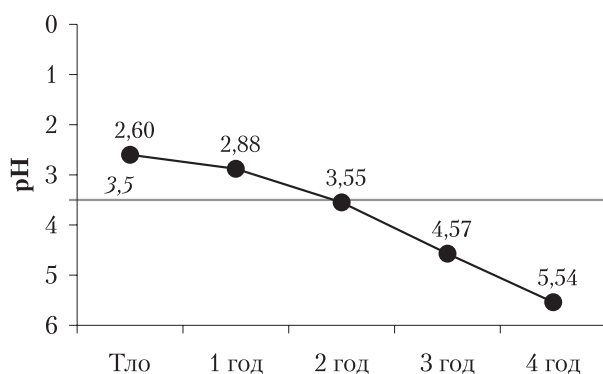


Рис. 1. Багатогодинний гастро-рН-моніторинг: стартовий кислотоінгібувальний вплив «Золопенту» (пантопризол) 40 мг (1 таблетка) за рН X-M у хворих з пептичною стравохідно-шлунково-дуоденальною патологією (n = 16)

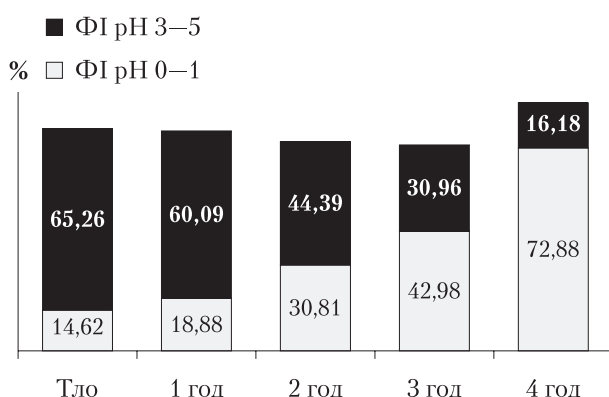


Рис. 2. Багатогодинний гастро-рН-моніторинг: стартовий кислотоінгібувальний вплив «Золопенту» (пантопризол) 40 мг (1 таблетка) за ФІ рН у хворих з пептичною стравохідно-шлунково-дуоденальною патологією (n = 16)

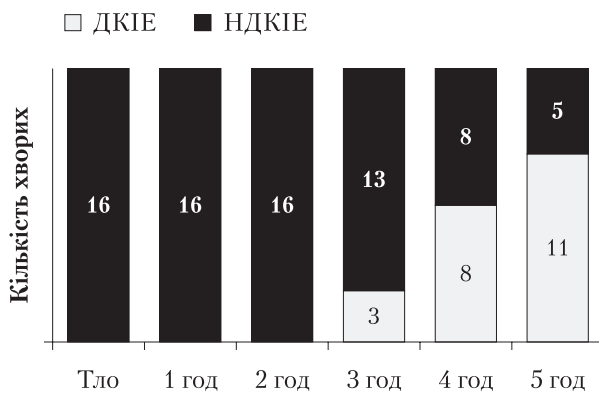


Рис. 3. Багатогадинний гастро-рН-моніторинг: настання стартового ДКІЕ «Золопенту» (пантопразол) 40 мг (1 таблетка) у хворих з пептичною стравохідно-шлунково-дуоденальною патологією (n = 16)

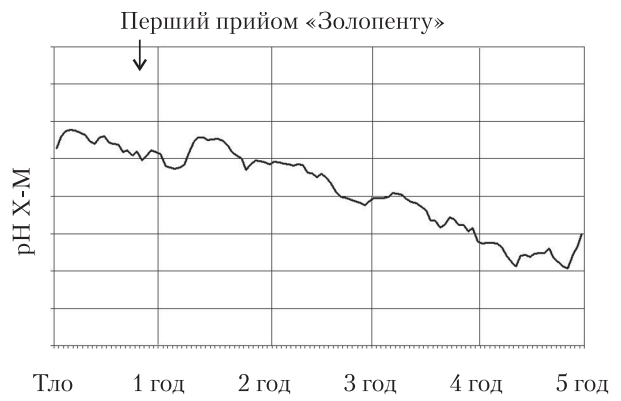


Рис. 4. Кумулятивна рН-грама (багатогадинний гастро-рН-моніторинг): стартовий кислотоінгібувальний вплив «Золопенту» (пантопразол) 40 мг (1 таблетка) у хворих з пептичною стравохідно-шлунково-дуоденальною патологією (n = 16)

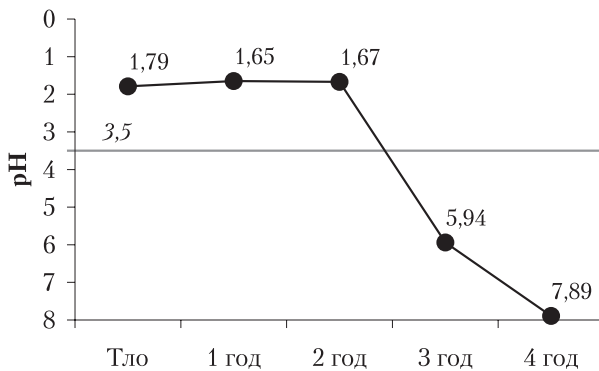


Рис. 5. Багатогадинний гастро-рН-моніторинг: стартовий кислотоінгібувальний вплив «Золопенту» (пантопразол) 40 мг (1 таблетка) за рН X-M у хворій Д. (діагноз: хронічний гастродуоденіт, *H. pylori*-позитивний)

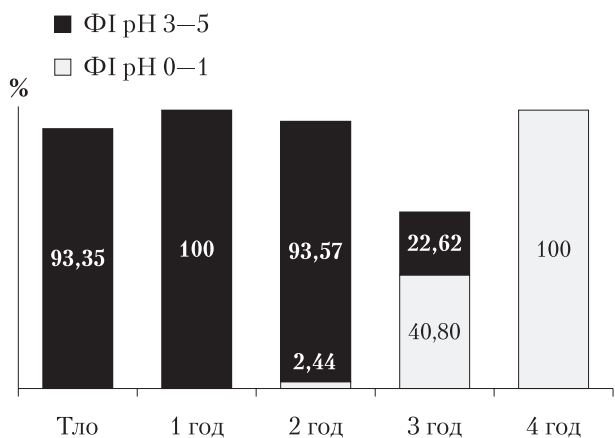


Рис. 6. Багатогадинний гастро-рН-моніторинг: стартовий кислотоінгібувальний вплив «Золопенту» (пантопразол) 40 мг (1 таблетка) за ФІ рН у хворій Д. (діагноз: хронічний гастродуоденіт, *H. pylori*-позитивний)

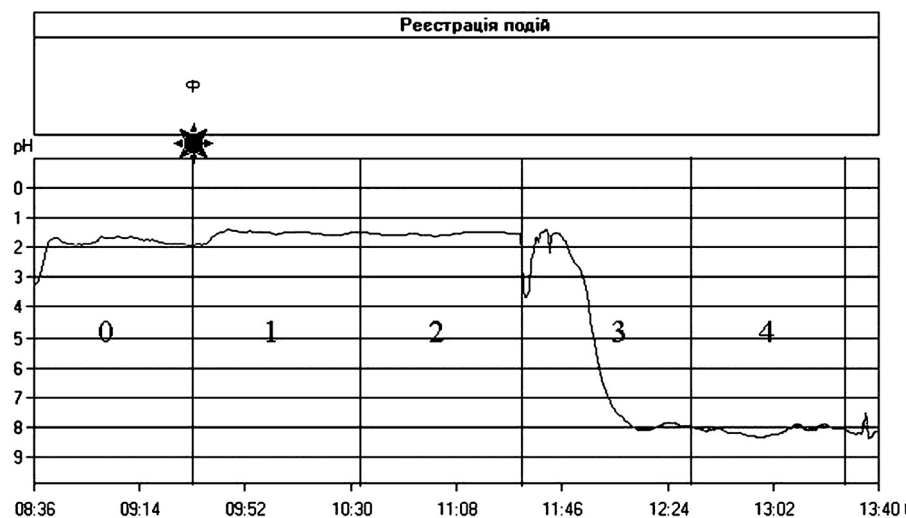


Рис. 7. Багатогадинний гастро-рН-моніторинг: стартовий кислотоінгібувальний вплив «Золопенту» (пантопразол) 40 мг (1 таблетка) у хворій Д. (діагноз: хронічний гастродуоденіт, *H. pylori*-позитивний)

дині спостереження є достовірні ознаки кислотосупресії, які нарастають. Так, на 4-й годині рН X-M становить $5,54 \pm 0,4$, ФІ рН 3–5 (потенція ацидифікації шлунка) зменшується з $(65,26 \pm 11,19)$ до $(16,18 \pm 9,21)$ % ($p < 0,01$), а потенція кислотосупресії (ФІ рН 0–1) зростає з $(14,62 \pm 8,83)$ до $(72,88 \pm 11,11)$ % ($p < 0,001$). Виходячи з отриманих даних і результатів порівняння їх з даними літератури, можна дійти висновку, що пантопризол («Золопент») усупереч повідомленням не є повільно діючим засобом кислотосупресії після прийому першої дози (40 мг), тобто він відповідає вимогам сучасної практичної гастроентерології.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні кислотосупресивної дії стандартної та подвійної стандартної дози «Золопенту» (пантопризол) за даними експрес-гастро-рН-моніторингу, добового гастро-рН-моніторингу, а також у дослідженні особливостей кислотосупресивної ефективності «Золопенту» (пантопризол) у комбінації з блокатором H_2 -гістамінорецепторів — ранітидином (за даними добового гастро-рН-моніторингу). Заплановано також вивчення кислотосупресивної та антирефлюксної ефективності «Золопенту» (пантопризол) у комбінації з домперидоном за даними добового езофаго-рН-моніторингу та імпаданс-рН-моніторингу.

Список літератури

1. Демина Е.И., Белова И.И. Изменение физического статуса и качества жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне лечения пантопризолом // Гастроэнтерология.— 2010.— № 1.— С. 14–18.
2. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии.— М.: ИКЦ «Академ-книга», 2001.— 304 с.
3. Курилович С.А., Решетников О.В., Шлыкова Л.Г. и др. Суточное мониторирование внутрижелудочного рН: место в практической и научной гастроэнтерологии // Сибир. журн. гастроэнтерол. и гепатол.— 1998.— № 6–7.— С. 313–314.
4. Курилович С.А., Черношейкина Л.Е. Антисекреторный потенциал пантопризола (Санпраза) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2008.— № 7.— С. 119–122.
5. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Эффективность пантопризола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2007.— № 2.— С. 1–3.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Пантопризол: значение и место в терапии кислотозависимых заболеваний // РМЖ.— 2010.— Т. 18, № 28.— С. 28–34.
7. Машарова А.А., Бордин Д.С., Кожурина Т.С. и др. Преимущества пантопризола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Лечащий врач.— 2010.— № 7.— С. 24–29.
8. Передерий В.Г., Ткач С.М., Григоренко А.А. и др. Эффективность контролока в процессе лечения гастродуоденальной патологии // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 3.— С. 64–67.
9. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Дударь Л.В. Опыт применения препарата «Пульцет» для лечения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 1 (39).— С. 83–86.
10. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Дударь Л.В. Опыт применения препарата «Пульцет» для лечения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 2 (52).— С. 70–73.
11. Решетников О.В., Курилович С.А., Шлыкова Л.Г. Почему необходимо суточное мониторирование внутрижелудочного рН? // Консилиум.— 1999.— № 4.— С. 37–40.
12. Ткач С.М. Сходства и различия ингибиторов протонной помпы: какой препарат считать оптимальным? // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 2.— С. 89–93.
13. Шульпекова Ю.О. Пантопризол: достойный среди сильнейших // РМЖ.— 2011.— Т. 19, № 28.— С. 21–27.
14. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Role of the acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // Gut.— 1992.— Vol. 33.— P. 118–124.
15. Chen W.Y., Chang W.L., Tsai Y.C. et al. Double-dosed pantoprazole accelerates the sustained symptomatic response in overweight and obese patients with reflux esophagitis in Los Angeles grades A and B // Am. J. Gastroenterol.— 2010.— N 105 (5).— P. 1046–1052.
16. Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // Drugs.— 1996.— Vol. 51 (3).— P. 460–482.
17. Gillessen A. Efficacy and tolerability of pantoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease // MMW Fortschr Med.— 2010.— Vol. 152 (suppl. 1).— P. 21–29.
18. Hannan A., Weil J., Broom C., Walt R.P. Effects of oral pantoprazole on 24-hour intragastric acidity and plasma gastrin profiles // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1992.— N 6.— P. 373–380.
19. Heading R.C., Monnikes H., Tholen A., Schmitt H. Prediction of response to PPI therapy and factors influencing treatment outcome in patients with GORD: a prospective pragmatic trial using pantoprazole // BMC Gastroenterol.— 2011.— N 11.— P. 52–64.
20. Kindt S., Imschoot J., Tack J. Prevalence of and impact of pantoprazole on nocturnal heartburn and associated sleep complaints in patients with erosive esophagitis // Dis. Esophagus.— 2011.— Vol. 24 (8).— P. 531–537.
21. Koop H., Kuly S., Flug M. et al. Intragastric pH and serum gastrin during administration of different doses of pantoprazole in healthy subjects // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— N 8.— P. 915–918.
22. Londong W. Effect of pantoprazole on 24-h intragastric pH and serum gastrin in humans // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1994.— N 8 (suppl. 1).— P. 39–46.
23. Reil R., Erhardt F., Fisher R., Huber R., Londong W. Dose-response of pantoprazole 20, 40 and 80 mg on 24-hour intragastric pH serum gastrin in man (abstract) // Gut.— 1993.— Vol. 34 (suppl. 4).— P. 251.
24. Tutian R., Katz P.O., Bochenek W., Castell D.O. Dose-dependent control of intragastric pH by pantoprazole, 10, 20 or 40mg, in healthy volunteers // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2002.— N 16.— P. 829–836.
25. van Rensburg C., Berghofer P., Enns R. et al. Efficacy and safety of pantoprazole 20 mg once daily treatment in patients with ulcer-like functional dyspepsia // Curr. Med. Res. Opin.— 2008.— N 24 (7).— P. 2009–2018.

В.Н. Чернобровый, Н.Н. Кизлова

Стартовый кислотоблокирующий эффект «Золопента» (пантопразол) по данным многочасового гастро-рН-мониторинга у больных с пептической пищеводно-желудочно-дуоденальной патологией

У 16 больных с пептической пищеводно-желудочно-дуоденальной патологией изучен стартовый кислотосупрессивный эффект «Золопента» (пантопразол) по данным многочасового гастро-рН-мониторинга. Результаты исследования позволяют утверждать, что данный генерический препарат имеет приемлемые потенции по скорости развития кислотосупрессивного эффекта после приема первой дозы (40 мг). В частности, согласно среднему значению рН во время гастро-рН-мониторинга (рН X-M) уже в первый час после приема препарата имеются достоверные признаки кислотосупрессии, которые нарастают. Так, на четвертый час наблюдения рН X-M составляет $5,54 \pm 0,4$, а ФИ рН 3–5 (потенция ацидификации желудка) уменьшается с $(65,26 \pm 11,19)$ до $(16,18 \pm 9,21)$ % ($p < 0,01$), потенция кислотосупрессии (ФИ рН 0–1) нарастает с $(14,62 \pm 8,83)$ до $(72,88 \pm 11,11)$ % ($p < 0,001$). Исходя из полученных данных и результатов сопоставления их с данными литературы, можно сделать вывод, что пантопразол («Золопент») вопреки сообщениям не является медленнодействующим средством кислотосупрессии после приема первой дозы (40 мг), то есть он соответствует современным требованиям практической гастроэнтерологии.

V.M. Chernobrovyi, N.M. Kizlova

The starting acid-blocking effects of Zolopent (pantoprazole) based on the to data of multi-hours intragastric-pH monitoring in patients with peptic esophageal and gastroduodenal disorders

The study has been held on 16 patients with peptic esophageal and gastroduodenal disorders to investigate the starting acid-blocking effects of *Zolopent* (pantoprazole) based on the multi-hours intragastric pH monitoring. The results of the study gave the confidence that this generic drug is acceptably potent as regards the rate of the development of acid inhibition effect after the first dose (40mg) of the drug. In particular, the significant and increasing signs of acid suppression have been revealed on the basis of the mean pH value during the intragastric-pH monitoring (pH X-M) as early as in the first hour after the drug administration. Thus, in the fourth hour of observation, pH X-M was 5.54 ± 0.4 ; and FI pH 3–5 (gastric acidification potency) decreased from (65.26 ± 11.19) to (16.18 ± 9.21) % ($p < 0.01$); and potency of acid suppression FI pH 0-1 (the) increased from (14.62 ± 8.83) to (72.88 ± 11.11) % ($p < 0.001$). Based on the obtained data and their comparison with the literature data, it can be concluded that pantoprazole (*Zolopent*) is not a slow-acting acid inhibitor after the first dose (40 mg), i. e. it complies with recent requirements of gastroenterological practice.

Контактна інформація

Чернобровий Вячеслав Миколайович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
21027, м. Вінниця-27, а/с 2879
E-mail: pavlova1963@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 7 лютого 2012 р.