

ПАНТОПРАЗОЛ: ДОСТОЙНЫЙ СРЕДИ СИЛЬНЕЙШИХ

Современную медицину невозможно представить без ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые широко применяются в гастроэнтерологии, кардиологии, пульмонологии, ревматологии. ИПП, бесспорно, доказали свою эффективность в лечении кислотозависимых заболеваний и их осложнений и преимущество перед препаратами других классов [1,2]. Пять основных ИПП в практике врача – это омепразол, эзомепразол, рабепразол, лансопразол и пантопразол.

ИПП различаются по скорости наступления и продолжительности антисекреторного действия, особенностям метаболизма, форме выпуска (в капсулах, таблетках, покрытых энтеросолюбильной оболочкой – МАПС (Multiple Unit Pellet System)), в виде раствора для внутривенного введения) [2]. После приема внутрь ИПП высвобождаются и всасываются в тонкой кишке. Действующее вещество накапливается в зонах с наиболее низкими значениями pH; в области секреторных канальцев париетальных клеток, где $\text{pH}=1\div 2$, концентрация ИПП почти в 1000 раз превышает таковую в крови. В этих условиях происходит протонирование ИПП, и они превращаются в активную форму – сульфенамид. Последний необратимо связывается с цистеиновым остатком $\text{H}^+/\text{K}^+ \text{--ATP}$ азы (протонной помпы) и блокирует ее функцию. Это сопровождается подавлением базальной и стимулированной секреции соляной кислоты (независимо от природы раздражителя). Кислотопродукция восстанавливается по мере встраивания вновь синтезированных молекул $\text{H}^+/\text{K}^+ \text{--ATP}$ азы в мембрану париетальных клеток.

Диапазон pH, при котором происходит активация ИПП, обусловлен особенностями их молекулы. Скорость активации пантопразола при повышении pH до 3 падает вдвое и практически прекращается при $\text{pH}=4$. Активация других ИПП продолжается при более высоком pH: так, скорость образования сульфенамида изомерпразола, эзомепразола и лансопразола снижается в 2 раза при $\text{pH}=4$, рабепразола – при $\text{pH}=4,9$. Эта особенность позволяет рассматривать пантопразол как препарат, селективный для париетальных клеток желудка, в области которых pH достигает наиболее низких значений. Фармакодинамика пантопразола не предполагает возможности блокады $\text{H}^+/\text{K}^+ \text{--ATP}$ аз и $\text{H}^+/\text{Na}^+ \text{--ATP}$ аз клеток других типов – билиарного эпителия, гематоэнцефалического барьера, кишечного эпителия, почечных канальцев, эпителия роговицы, мышц, иммунокомпетентных клеток, остеокластов, а также влияния на органеллы с кислой средой – лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы, где $\text{pH}=4,5\text{--}5,0$. Избирательность действия предполагает меньшую вероятность нежелательных явлений, особенно при длительном применении [1,2]. ИПП метаболизируются в микросомах печени с участием субъединиц цитохрома P450 – CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. При этом они в разной степени угнетают окислительную активность ферментов CYP. Наибольшее значение имеет их взаимодействие с CYP2C19 и CYP3A4.

По результатам исследований *in vitro*, среди пяти наиболее часто применяющихся ИПП пантопразол в наименьшей степени подавляет CYP2C19 и в наибольшей степени – CYP3A4. По выраженности угнетения функции CYP2C19 за лансопразолом следуют омепразол, эзомепразол, рабепразол и пантопразол; по силе влияния на CYP3A4 за пантопразолом следуют омепразол, эзомепразол, рабепразол, лансопразол [1,2,3].

Ген CYP2C19 отличается полиморфностью, что оказывает влияние на терапевтический эффект ИПП. CYP2C19 участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов, поэтому большое практическое значение придается влиянию ИПП именно на эту субъединицу цитохрома P450. Пантопразол обладает наименьшим потенциалом взаимодействия с лекарствами, детоксикация которых протекает с участием CYP2C19. CYP3A4 также играет важную роль в метаболизме лекарств; ее активность существенно

варьирует. Эта субъединица цитохрома P450 экспрессируется также на апикальной мембране кишечного эпителия, что может существенно влиять на биодоступность лекарств, внося свой вклад в «эффект первого прохождения». Вообще среди вышеперечисленных ИПП пантопразол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450, поскольку сразу после I фазы детоксикации с участием CYP2C19 и CYP3A4 он вступает во 2-ю фазу – образование сульфата, протекающую в цитозоле и резко снижающую реактогенность молекулы.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов с различной патологией не выявлено значимых взаимодействий между пантопразолом и антацидами, дигоксином, диазепамом, диклофенаком, этанолом, фенитоином, глибенкламидом, карбамазепином, кофеином, метопрололом, напроксеном, нифедипином, пироксикамом, теофиллином, пероральными контрацептивами, R-варфарином, кларитромицином, циклоспорином, такролимусом, натрия левотиноксином [1,2,3]. При одновременном приеме пантопразола и кумариновых антикоагулянтов необходим более внимательный контроль МНО. Взаимодействие пантопразола с метотрексатом изучено недостаточно [3]. Пантопразол представлен на российском рынке препаратом Нольпаза® (компания KRKA, Словения) в форме таблеток, покрытых энтеросолюбильной оболочкой. Они малы по размеру и удобны в употреблении.

Фармакокинетика пантопразола характеризуется быстрым всасыванием из желудочно-кишечного тракта; биодоступность при приеме внутрь составляет 77% и не зависит от приема пищи. Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме (C_{max}) при приеме внутрь составляет 2–2,5 ч. При регулярном приеме пантопразола значение C_{max} сохраняется постоянным. Показатель площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) и C_{max} также не зависят от приема пищи. AUC отражает количество препарата, достигшее мишени действия – молекул протонной помпы, и коррелирует с выраженностью антисекреторного эффекта. Для пантопразола AUC составляет 9,93 ммоль/л.ч, что сопоставимо с AUC для 40 мг эзомепразола. Существует форма для внутривенного введения пантопразола.

Пантопразол на 98% связывается белками плазмы. Период полувыведения (T_{1/2}) составляет 1 ч. 80% метаболитов выводится почками, 20% – с желчью. При хронической почечной недостаточности (в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе) не требуется изменения доз препарата. При тяжелых заболеваниях печени T_{1/2} увеличивается до 3–6 ч, AUC возрастает в 3–5 раз, C_{max} – в 1,3 раза по сравнению со здоровыми лицами, в связи с чем рекомендуется суточная доза пантопразола, не превышающая 20 мг. У пациентов пожилого возраста отмечается некоторое увеличение AUC и C_{max}, которое не имеет клинического значения [4].

Помимо узкого диапазона pH, при котором наблюдается активация препарата, отличием пантопразола от других ИПП является более длительное связывание с протонной помпой вследствие образования ковалентной связи с дополнительным цистеиновым остатком (Cys 822). Как результат – период полувыведения препарата не коррелирует с продолжительностью антисекреторного эффекта, и после прекращения приема пантопразола желудочная секреция восстанавливается спустя 46 ч.

Полагаем необходимым привести данные об эффективности и безопасности пантопразола по материалам исследований и обзоров самых последних лет. Эффективность пантопразола при ГЭРБ. ИПП прочно зарекомендовали себя как препараты первой линии в лечении ГЭРБ умеренно тяжелого и тяжелого течения. Эти препараты уменьшают объем желудочной секреции, повышают pH желудочного содержимого, препятствуя повреждению пищевода соляной кислотой, компонентами желчи и пищеварительными ферментами.

Рекомендуемая доза пантопразола при рефлюксной болезни, в зависимости от выраженности эзофагита и чувствительности к лечению, составляет 20–80 мг в сутки (в один или два приема). Доза 20 мг чаще назначается при более легких формах ГЭРБ. Доза 40 мг в лечении умеренно выраженного и тяжелого рефлюкс–эзофагита сопоставима по эффективности с омепразолом, лансопразолом, эзомепразолом [9].

Поддерживающее лечение пантопразолом в дозе 20–40 мг в сутки продолжительностью до двух лет предотвращает рецидивы рефлюкс–эзофагита у подавляющего большинства больных [9].

Можно рекомендовать и прием 20–40 мг пантопразола «по требованию» – при возникновении изжоги и срыгивания [26]. В работе Scholten и соавт. показано, что применение «по требованию» пантопразола в дозе 20 мг или эзомепразола в дозе 20 мг одинаково эффективно в качестве длительного поддерживающего лечения неэрозивной ГЭРБ и стадий эзофагита А–В по Лос–Анджелесской классификации. На фоне приема пантопразола выраженность изжоги была меньше [27]. Пантопразол в дозе 40 мг обеспечивает достаточный контроль симптомов ночного рефлюкса и в этом отношении сопоставим с эзомепразолом [23].

В обзоре Lehmann FS. и Beglinger C. и других работах последних лет представлены данные о высокой эффективности пантопразола в лечении различных форм ГЭРБ и хорошей переносимости препарата [12,20,22,23,26]. На фоне лечения этим препаратом уменьшается частота осложнений и улучшается качество жизни больных рефлюксной болезнью [26]. Эффективность пантопразола зависит от генетически детерминированной активности CYP2C19 – S–мефенитоин 4′–гидроксилазы. В работе Sheu B.S. и соавт. 240 пациентов с рефлюкс–эзофагитом стадий С и D по Лос–Анджелесской классификации получали пантопразол в дозе 40 мг в сутки в течение полугода. Тем больным, у которых удалось достичь полного заживления эрозий и разрешения симптомов рефлюкса (n=200), было рекомендовано продолжить лечение пантопразолом 40 мг «по требованию» в течение года. Исходя из генотипа CYP2C19 выделяли «быстрых», «промежуточных» и «медленных метаболизаторов». Эффективность терапии «по требованию» оказалась выше у «медленных метаболизаторов»: они принимали в среднем 11,5 таблетки в месяц (против 16,3 у «промежуточных» и 18,6 у «быстрых метаболизаторов», $p<0,05$) [28]. У пациентов с избыточной массой тела назначение пантопразола в «двойной дозе» – по 40 мг 2 раза в сутки улучшает результаты лечения рефлюкс–эзофагита и позволяет быстрее перейти на режим приема «по требованию». Эффективность наращивания дозы особенно заметна у «быстрых метаболизаторов» [10].

В двух рандомизированных двойных слепых исследованиях оценивали скорость наступления клинического эффекта – облегчения симптомов неэрозивной рефлюксной болезни и рефлюкс–эзофагита 1 стадии по Savary–Miller – на фоне лечения пантопразолом в низкой дозе (20 мг в сутки) или блокаторами гистаминовых рецепторов 2 типа второго поколения (низатидином 150 мг 2 раза в сутки и ранитидином 150 мг 2 раза в сутки). Исследования проводились в параллельных группах, выраженность симптомов оценивалась по 4–балльной шкале. На фоне лечения пантопразолом значительно большая доля пациентов отмечала исчезновение изжоги уже на второй день лечения (39% против 14,5% в группе получавших низатидин, $p<0,01$). Достоверная разница в пропорции пациентов, которых изжога перестала беспокоить, сохранялась в течение первой недели, а затем препараты показали равную эффективность [14].

ГЭРБ нередко сопутствуют расстройства сна. В когортном исследовании изучалось влияние пантопразола на самочувствие пациентов с симптомами рефлюксной болезни и обструктивным апноэ во сне. Пациенты получали 40 мг пантопразола в сутки в течение 3 месяцев. На фоне терапии отмечено существенное улучшение состояния: уменьшение

сонливости в дневное время ($p=0,002$), эпизодов пробуждения от симптомов рефлюкса ($p<0,0001$), выраженности храпа ($p=0,03$) [29].

В другой работе у 84% пациентов с ГЭРБ, не страдавших избыточной массой тела, зарегистрированы расстройства сна: симптомы рефлюкса в положении на спине и в утренние часы, трудность засыпания, прерывистый сон, утренняя слабость. На фоне лечения пантопразолом в течение в среднем 1,4 месяца у 75% обследованных существенно улучшилось качество сна; у подавляющего большинства исчезли симптомы рефлюкса в ночное время [18].

Modolell I. и соавт., помимо оценки клинических признаков нарушения сна у подобных больных (храпа, апноэ, сонливости), проводили полисомнографическое исследование. Клинический и полисомнографический эффект на фоне приема пантопразола подтвержден у 78% больных [20].

Пантопразол нашел применение и в анестезиологии. Одно из наиболее опасных осложнений общей анестезии – аспирация желудочного сока; рН содержимого желудка 2,5 и его объем 25 мл (0,4 мл/кг массы тела) перед хирургическим вмешательством рассматриваются как показатели высокого риска. В двойном слепом исследовании показано, что пантопразол в дозе 40 мг существенно более эффективен, чем прокинетики эритромицин в дозе 250 мг, в снижении риска аспирационных осложнений (при однократном приеме, как минимум, за 1 час до анестезии) [8].

Вопрос об эффективности и безопасности ИПП у детей остается недостаточно изученным (накоплено недостаточно доказательных данных). Поэтому в инструкции к назначению пантопразола среди противопоказаний может фигурировать детский возраст [31]. Однако в педиатрии этому препарату посвящены некоторые исследования. При изучении фармакокинетики и безопасности пантопразола в суточной дозе 20–40 мг у детей 6–16 лет, страдающих ГЭРБ, не получено данных в пользу кумуляции пантопразола и не зафиксировано серьезных нежелательных явлений [32]. В двух работах изучались эффективность и безопасность различных доз препарата в лечении ГЭРБ у детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, включая недоношенных. Показана хорошая переносимость пантопразола, купирование симптомов и заживление эрозивных изменений пищевода к 8-й неделе лечения. Частота нежелательных явлений не нарастала с повышением дозы [17, 30]. Пантопразол в лечении язвенной болезни, функциональной диспепсии, лекарственной гастропатии. При язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки пантопразол применяется в дозе 40 мг 1–2 раза в сутки. В составе эрадикационной терапии (как правило, в комбинации с метронидазолом, кларитромицином или амоксициллином), без предварительного исследования устойчивости к антибиотикам, пантопразол в дозе по 40 мг 2 раза в сутки обеспечивает частоту эрадикации *Helicobacter pylori* 71–93,8% (анализ intent-to-treat). Тройная схема эрадикации с пантопразолом не уступает по эффективности таковой, включающей омепразол или лансопразол [9].

В малазийском исследовании оценивали частоту эрадикации, переносимость и приверженность пациентов к тройной антихеликобактерной терапии с пантопразолом. Среди участников были 26 пациентов с язвенной болезнью и 165 – с неязвенной диспепсией, инфицированных *H. pylori*. Больные в течение 7 дней получали стандартную тройную антихеликобактерную терапию с пантопразолом по 40 мг 2 раза в сутки. Эффективность эрадикации оценивали с помощью дыхательного уреазного теста. Лечение по протоколу завершили 84,4% больных, частота эрадикации составила 71,2%. В период лечения нежелательные явления зафиксированы у 68 (42,5%) участников: диспепсия, жидкий стул, головокружение, кожная сыпь. Ни в одном случае нежелательное явление не было заявлено как серьезное. Авторы делают вывод об очень хорошей переносимости тройной эрадикационной схемы с пантопразолом [25].

Пантопразол в суточной дозе 20 мг внутрь эффективен в профилактике гастропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9]. Для лечения лекарственных эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки пантопразол назначают по 40 мг 1–2 раза в сутки.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с общим числом участников 800 изучалась эффективность пантопразола в контроле симптомов при приеме НПВП и оценивалось влияние разных факторов (таких как пол, возраст, употребление алкоголя, курение, инфекция *Helicobacter pylori*) на лечебную эффективность. Пантопразол назначался в дозе 20 мг в сутки, длительность терапии – 4 недели. Выраженность диспепсических симптомов была существенно ниже в группе получавших пантопразол ($p < 0,0001$); эффект препарата стал наиболее отчетливым через 7 дней лечения, независимо от влияния основных факторов риска [15].

При высокой желудочной гиперсекреции, включая синдром Золлингера–Эллисона, пантопразол назначают в дозах от 80 до 160–240 мг в сутки внутрь или внутривенно; длительность лечения подбирается индивидуально [9].

Пантопразол безопасен при длительном применении [4]. В британском исследовании изучалась эффективность и переносимость 5-летнего применения пантопразола у 150 пациентов, страдающих кислото-зависимыми заболеваниями (язвенной болезнью или эрозивным рефлюкс-эзофагитом), протекавшими с частыми обострениями и устойчивыми к лечению H₂-блокаторами. При обострении заболеваний суточная доза пантопразола составляла 80 мг, при ее неэффективности в течение 12 недель дозу увеличивали до 120 мг, а при заживлении снижали до 40 мг. В числе прочих оценивались такие параметры, как гистологические изменения, уровень гастрина в сыворотке крови, популяция энтерохромаффинных клеток в слизистой оболочке. Доля пациентов в состоянии стойкой ремиссии по истечении одного года составила 82%, двух лет – 75%, трех лет – 72%, четырех лет – 70%, пяти лет – 68%. Продолжительность ремиссии при рефлюксной болезни не зависела от инфицированности *H. pylori*. В процессе лечения уровень сывороточного гастрина увеличился в 1,5–2 раза (особенно высокие значения отмечались при хеликобактерной инфекции). У отдельных больных зарегистрированы эпизодические подъемы гастрина >500 нг/л. У пациентов, инфицированных *H. pylori*, отмечалось уменьшение выраженности гастрита в антруме и нарастание – в теле желудка, с появлением признаков атрофии. Количество энтерохромаффинных клеток в антруме за 5 лет изменилось незначительно, но в теле желудка уменьшилось примерно на треть. Нежелательные явления, определенно связанные с приемом пантопразола, зафиксированы у 4 пациентов. Таким образом, переносимость длительного лечения пантопразолом в целом соответствует таковой при приеме других ИПП [7]. Пантопразол и клопидогрел. В последние годы остро встал вопрос о лекарственном взаимодействии ИПП и клопидогрела, которое сопровождается уменьшением лечебного и профилактического действия антиагреганта, повышением склонности к артериальным тромбозам у больных групп риска. ИПП нередко назначают таким больным для предотвращения лекарственной гастропатии и кровотечения.

Основанием для тревоги послужили, в частности, результаты когортного ретроспективного исследования, в котором проанализировано течение болезни у 16 690 пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий и получавших терапию клопидогрелом (9862 больных) или клопидогрелом в сочетании с ИПП (6828 больных) с высокой приверженностью к лечению. В качестве первичной конечной точки оценивалась частота «больших сердечно-сосудистых событий» (инсульт, транзиторная ишемическая атака с госпитализацией, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация, смерть вследствие сердечно-сосудистой патологии) за 12 месяцев после стентирования. В когорте

больных, получавших только клопидогрел, частота «больших сердечно–сосудистых событий» составила 17,9%, в когорте получавших клопидогрел и ИПП – 25% (скорректированное отношение опасности 1,51, 95%–й доверительный интервал (ДИ) 1,39–1,64, $p < 0,0001$). В данной работе не обнаружено существенных различий риска при приеме отдельных ИПП [19].

Пролекарство клопидогрел превращается в активный метаболит с участием CYP2C19 печени. Поскольку большинство ИПП подавляет активность этой субъединицы цитохрома P450, это может уменьшать лечебный и профилактический эффект клопидогрела: сопровождаться повышением реактивности тромбоцитов и склонности к артериальным тромбозам. Так, омепразол снижает AUC активного метаболита клопидогрела на 50% [1,2]. Возможно также существование других механизмов влияния ИПП на активность клопидогрела.

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза подчеркивается, что хотя клиническое значение взаимодействия ИПП и клопидогрела окончательно не определено, производитель оригинального клопидогрела не рекомендует его одновременный прием с препаратами, подавляющими CYP2C19 [5]. На конгрессе Европейского общества кардиологов в августе 2011 года в Париже были представлены новые рекомендации по лечению ОКС без подъема сегмента ST, согласно которым для лечения ОКС рекомендовано применение новых антитромбоцитарных препаратов прасугрела и тикагрелора. Лечение клопидогрелом обосновано только в тех случаях, когда назначение первых двух препаратов невозможно. Больным, получающим двойную антитромбоцитарную терапию, показано лечение ингибитором протонной помпы (предпочтительно не омепразолом) при наличии желудочно–кишечного кровотечения или язвенной болезни в анамнезе, а также при наличии нескольких факторов риска желудочно–кишечного кровотечения. Следует отметить, что влияние пантопразола на активность CYP2C19 существенно слабее, чем у других ИПП. Его нейтральность по отношению к клопидогрелу продемонстрирована в популяционном исследовании по типу «случай–контроль», включавшем 13 636 больных, которым после перенесенного инфаркта миокарда был рекомендован прием этого антиагреганта. В исследовании изучались частота рецидивирующего или повторного инфаркта в пределах 90 дней после выписки из стационара и ее связь с приемом ИПП. Статистический анализ показал, что одновременный (в пределах 30 предшествующих дней) прием ИПП ассоциирован с повышенным риском рецидивирующего/повторного инфаркта миокарда (отношение шансов 1,27, 95% ДИ 1,03–1,57). Не обнаружено связи с приемом ИПП более чем за 30 дней до повторного коронарного события. При стратифицированном анализе показано, что прием пантопразола не подавлял профилактическое действие клопидогрела и не повышал риск рецидивирующего/повторного инфаркта миокарда (отношение шансов 1,02, 95% ДИ 0,70–1,47) [16]. Для более углубленного изучения взаимодействия клопидогрела, омепразола и пантопразола проведено 4 рандомизированных плацебо–контролируемых исследования с перекрестным дизайном; в них участвовали 282 здоровых добровольца. Клопидогрел назначали в нагрузочной дозе 300 мг, затем в поддерживающей дозе 75 мг в сутки, омепразол 80 мг одновременно (исследование 1); затем с интервалом в 12 ч (исследование 2). Изучались также эффект повышения дозы клопидогрела до 600 мг (нагрузочная) и 150 мг (поддерживающая) (исследование 3) и взаимодействие с пантопразолом (в дозе 80 мг) (исследование 4). Исследование показало, что присоединение омепразола приводило к снижению площади под фармакокинетической кривой (AUC) для активного метаболита клопидогрела, а также повышению агрегации тромбоцитов в присутствии аденозиндифосфата, повышало реактивность тромбоцитов. Пантопразол не оказывал

влияния на фармакодинамику и эффект клопидогрела [6]. Изучению взаимодействия клопидогрела и пантопразола в двойной дозе посвящено другое рандомизированное исследование с перекрестным дизайном. 20 здоровых добровольцев в течение недели получали клопидогрел (600 мг – нагрузочная доза и 75 мг в сутки – поддерживающая доза) и пантопразол (80 мг в сутки). Пантопразол назначали одновременно с клопидогрелом или с разрывом в 8 или 12 ч. До процедуры рандомизации обследуемые в течение недели получали только клопидогрел. Различными методами оценивалась функция тромбоцитов в разные временные точки. Было показано, что пантопразол в высокой дозе не оказывает влияния на фармакодинамические эффекты клопидогрела, независимо от режима приема [13]. Таким образом, пантопразол (Нольпаза®) характеризуется высокой эффективностью в лечении кислотозависимых заболеваний, сопоставимой с эффективностью других современных ИПП, хорошей переносимостью даже при длительном применении. Высокая селективность рН-опосредованной активации пантопразола предполагает меньшее системное действие препарата. Этот вопрос требует проведения специальных сравнительных исследований.

Препарат безопасен в пожилом возрасте; не противопоказан при тяжелой патологии печени и почек. Несомненным преимуществом пантопразола служит низкий потенциал взаимодействия с другими лекарственными веществами, что особенно важно в лечении пожилых пациентов, которые могут принимать несколько препаратов или получать лекарства с узким «терапевтическим коридором» [3]. У больных, принимающих клопидогрел, пантопразол зарекомендовал себя как средство, существенно не влияющее на действие антиагреганта [2].

Литература

1. Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Consilium Medicum*. – 2010. – Том 12. – № 8.
2. Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? // *Медицинский альманах*. – 2010. – № 1(10) март. – С. 127–130.
3. Блюме Х., Донат Ф., Варнке А., Шуг Б.С. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы. *Русский медицинский журнал*. 2009; том 17; № 9 ; стр. 622–631.
4. Исаков В.А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2004. – №13(1).
5. Национальные рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(6), Приложение 6.
6. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S et al. 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 Jan;89(1):65–74.
7. Bardhan KD., Bishop AE., Polak JM. et al. Pantoprazole in severe acid-peptic disease: the effectiveness and safety of 5 years' continuous treatment. *Digestive and Liver Disease* 2005; 37 (1); 10–22.
8. Bhatia N, Palta S, Arora K. Comparison of the effect of a single dose of erythromycin with pantoprazole on gastric content volume and acidity in elective general surgery patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011 Apr;27(2):195–8.
9. Cheer SM, Prakash A, Faulds D, Lamb HM. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs*.

2003;63(1):101–33.

10. Chen WY, Chang WL, Tsai YC, Cheng HC, Lu CC, Sheu BS. 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 May;105(5):1046–52.
11. Cummins CL, Jacobsen W, Benet LZ. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 1036–45.
12. de Bortoli N, Martinucci I, Piaggi P et al. Randomised clinical trial: twice daily esomeprazole 40 mg vs. pantoprazole 40 mg in Barrett's oesophagus for 1 year. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 May;33(9):1019–27.
13. Ferreiro JL, Ueno M, Tomasello SD et al. Pharmacodynamic evaluation of pantoprazole therapy on clopidogrel effects: results of a prospective, randomized, crossover study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011 Jun;4(3):273–9.
14. Haag S, Holtmann G. Onset of relief of symptoms of gastroesophageal reflux disease: post hoc analysis of two previously published studies comparing pantoprazole 20 mg once daily with nizatidine or ranitidine 150 mg twice daily. *Clin Ther*. 2010 Apr;32(4):678–90.
15. Holtmann G, van Rensburg C, Schwan T et al. Improvement of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal Symptoms during Proton Pump Inhibitor Treatment: Are G-Protein β_3 Subunit Genotype, Helicobacter pylori Status, and Environmental Factors Response Modifiers? *Digestion*. 2011 Oct 26;84(4):289–298].
16. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180 (7): 713–8.
17. Kierkus J, Furmaga-Jablonska W, Sullivan JE et al. Pharmacodynamics and safety of pantoprazole in neonates, preterm infants, and infants aged 1 through 11 months with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2011 Feb;56(2):425–34.
18. 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 Mar 18 [Epub ahead of print – <http://www.pubmed.com>].
19. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy*. 2010 Aug;30(8):787–96.
20. Modolell I, Esteller E, Segarra F, Mearin F. Proton-pump inhibitors in sleep-related breathing disorders: clinical response and predictive factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;23(10):852–8.
21. Morgan D, Pandolfino J, Katz PO, Goldstein JL, Barker PN, Illueca M. Clinical trial: gastric acid suppression in Hispanic adults with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease – comparator study of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jul;32(2):200–8.
22. Lehmann FS., Beglinger C. Role of pantoprazole in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Expert opinion pharmacother.*, 2005; 6: 93–104.
23. Orr WC. Night-time gastro-oesophageal reflux disease: prevalence, hazards, and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jan;17(1):113–20.
24. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, et al. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001; 364: 551–7.
25. Qua Ch.-S., Manikam J., Goh Kh.-L. Efficacy of 1-week proton pump inhibitor triple therapy as first-line Helicobacter pylori eradication regimen in Asian patients: Is it still effective 10 years on? *Journal of Digestive Diseases* 2010; 11; 244–248.
26. Scholten T. Long-term management of gastroesophageal reflux disease with pantoprazole. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Jun;3(2):231–43.

27. Scholten T, Teutsch I, Bohuschke M, Gatz G. Pantoprazole on-demand effectively treats symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Drug Investig.* 2007;27(4):287–96.
28. Sheu BS, Cheng HC, Yeh YC, Chang WL. CYP2C19 Genotypes Determine the Efficacy of On-demand Therapy of Pantoprazole for Reflux Esophagitis as Los-Angeles Grade C & D. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jul 20 [Epub ahead of print – <http://www.pubmed.com>].
29. Steward DL. Pantoprasole for sleepness associated with acid reflux and obstructive sleep disordered breathing. *Laryngoscope* 2004; 114: 1525–8.
30. Tammara BK, Sullivan JE, Adcock KG, Kierkus J, Giblin J, Rath N, Meng X, Maguire MK, Comer GM, Ward RM. Randomized, open-label, multicentre pharmacokinetic studies of two dose levels of pantoprazole granules in infants and children aged 1 month through <6 years with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Aug 1;50(8):541–50.
31. van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics.* 2011 May;127(5):925–35.
32. Ward RM, Kearns GL, Tammara B et al. A multicenter, randomized, open-label, pharmacokinetics and safety study of pantoprazole tablets in children and adolescents aged 6 through 16 years with gastroesophageal reflux disease. *J Clin Pharmacol.* 2011 Jun;51(6):876–87.