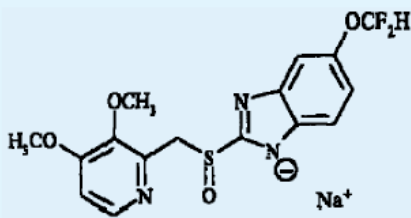


Pantoprazol

MUDr. Jiří Slíva

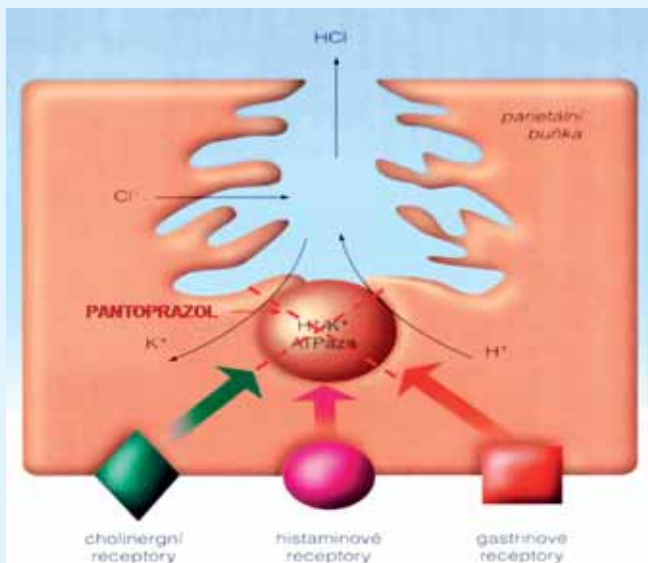
Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK

Pantoprazol jakožto substituovaný benzimidazol je velice významným zástupcem lékové skupiny souhrnně označované jako inhibitory protonové pumpy, PPI – proton pump inhibitors (z ostatních zmiňme např. omeprazol, lansoprazol, esomeprazol či rabeprazol), jejichž zavedení do běžné klinické praxe znamenalo zásadní pokrok ve farmakoterapii onemocnění trávicího ústrojí.



Mechanismus účinku

Hlavním místem účinku všech inhibitorů protonové pumpy je tzv. H^+/K^+ ATPáza, běžně označovaná spíše jako protonová pumpa. Všechny komerčně dostupné PPI jsou podávány ve formě prodrugs (tj. proléčiv), pro jejichž aktivaci je nutná pasáž přes parietální buňku žaludeční sliznice. V kanalikulárním systému žaludeční sliznice dochází díky nízkému pH k protonizaci takové prolátky na aktivní cyklický sulfonamid. Ten následně ireversibilně zablokuje protonovou pumpu vazbou na její SH-skupiny a tím i influx iontů draslíku spřažený s efluxem protonizo-



Obrázek 1 Mechanismus působení pantoprazolu

vaného vodíku – **obrázek 1**. Jeho výsledná deficeience v žaludečním lumen tak snižuje i množství tvořené kyseliny chlorovodíkové a výsledné pH žaludeční šťávy se zvyšuje. Podstatné pro všechny inhibitory protonové pumpy je ovlivnění bazální i stimulované syntézy kyseliny chlorovodíkové.

Podávání všech PPI je doprovázeno současným zpětnovazebním zvýšením uvolňování gastrinu, které však obvykle nenabývá klinické významnosti. Z hlediska ovlivnění bakterií *Helicobacter pylori* byla ve studiích in vitro při pH 4 stanovena minimální inhibiční koncentrace v rozmezí 0,064–0,25 mg/ml (v závislosti na kmeni), zatímco při pH 7 nebyl pozorován žádný inhibiční účinek pantoprazolu.

Farmakokinetika

V dávkovém rozmezí 10–80 mg je plasmatická kinetika pantoprazolu lineární po perorálním i intravenózním podání.

Po perorálním podání je pantoprazol poměrně rychle vstřebáván z trávicího ústrojí. Maximální plasmatické koncentrace 2–3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ je dosaženo přibližně za 2–3 hodiny po podání jednorázové dávky 40 mg, přičemž po opakovaném podání se tato koncentrace výrazněji nemění. Vazba na bílkoviny plasmy je obecně u PPI velmi vysoká, u pantoprazolu dosahuje hodnoty až 98 %. Rovněž biologická využitelnost je u pantoprazolu velmi vysoká – dosahuje až 77 % v porovnání např. se 40 % v případě omeprazolu. Maximální plasmatická koncentrace ani biologická využitelnost podaného pantoprazolu nejsou nikterak ovlivněny současným příjmem potravy. Distribuční objem odpovídá 0,15 l/kg a clearance se pohybuje kolem 0,1 l/hod na kg váhy. Metabolizace probíhá především v játrech prostřednictvím cytochromu P450 2C19, minoritně se uplatňuje též isoforma 3A4 (zejména desmethylpantoprazol) s následnou sulfatací; hlavní eliminační cestou jsou ledviny. Biologický poločas pantoprazolu, podobně jako ostatních inhibitorů protonové pumpy, je sice přibližně 1 hodina, avšak vzhledem k ireversibilitě účinku na SH-skupiny protonové pumpy nekoreluje s výslednou

dobou farmakologického účinku.

U pacientů s ledvinovým či jaterním selháním nebo u seniorů obvykle není třeba jakkoliv měnit dávku z důvodu pozmeněné farmakokinetiky.

Klinické využití a relevantní klinické studie

Pantoprazol je v současné době využíván především při léčbě gastroduodenálních vředů, k eradikaci *Helicobacter pylori* v kombinaci s antibiotiky, k léčbě refluxní esofagitidy či Zollinger-Ellisonova syndromu. S využitím PPI je možné se setkat rovněž při prevenci či léčbě gastropatie vyvolané nesteroidními antiflogistiky. Spíše jako kuriozita je popisována účinnost pantoprazolu u pacientů se Sjögrenovým syndromem, u nichž během jeho podávání došlo ke zvýšené produkci slin i slz.

Obecně je možné říci, že blokátory H_2 -receptorů (tj. cimetidin, ranitidin, famotidin aj.) je vesměs velice dobře možné nahradit ve všech jejich indikacích některou z látek ze skupiny inhibitorů protonové pumpy.

Bezpečnost a snášenlivost

Při volbě optimálního PPI je samozřejmě nutné hodnotit nejenom účinnost, která je u jednotlivých zástupců velice podobná, ale současně i bezpečnost. Všechny PPI jsou považovány za látky velmi bezpečné, avšak značné rozdíly se týkají možného nebezpečí lékových interakcí. Z tohoto hlediska je nejvýhodnější právě pantoprazol, neboť je pouze marginálně metabolizován majoritní isoformou cytochromu P450 3A4. Klinicky významnou interakci představuje kombinace PPI s antacidy, neboť ta nemalou měrou omezují aktivaci PPI a blokády protonové pumpy tak nemůže být optimálně dosaženo. Z nežádoucích účinků je možné očekávat bolest hlavy a zažívací potíže, které však jsou obvykle spíše nezávažného charakteru.

Situace v ČR

Pantoprazol je v České republice dostupný v originálním přípravku Controloc ve formě injekce či tablet určených pro podání per os (*Nycomed*), registrován je rovněž v generických přípravcích Nolpaza (*Krka*) a Pantoprazol Pharma či Pantoprazol Pliva (*Pliva Lachema*), vždy ve formě perorálních tablet (*dle AISLP, verze 2008.1*).