

Pantoprazol pro parenterální podání

Ivona Šimková¹, Karel Urbánek²

¹II. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická, LF UP a FN Olomouc

²Ústav farmakologie, LF UP a FN Olomouc

Pantoprazol je jeden z inhibitorů protonové pumpy, který je dostupný i v parenterální lékové formě. Od ostatních látek této skupiny se liší především absencí klinicky významných lékových interakcí. Je určen k použití ve všech indikacích PPI v případě, že je výhodnější parenterální podání.

Klíčová slova: pantoprazol, inhibitory protonové pumpy, parenterální podání, indikace.

Pantoprazole for parenteral use

Pantoprazole is one of the proton pump inhibitors, which is available in parenteral dosage form. It differs from other substances of this group by the absence of clinically significant drug interactions. It can be used in all indications of PPI if parenteral administration is preferable.

Key words: pantoprazole, proton pump inhibitors, parenteral administration, indications.

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou nejúčinnější dostupné antisekretoricky působící látky. Jedná se o substituované 2-pyridylmethylsulfonilbenzimidazoly. Jednotlivé látky této skupiny se liší substituenty navázanými na pyridinovou a benzimidazolovou část své molekuly (1). Prvním inhibitorem protonové pumpy zavedeným do klinické praxe už v roce 1989 byl omeprazol. Postupně byla vyvinuta řada příbuzných látek odlišujících se především farmakokinetickými vlastnostmi: pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol a dexlansoprazol. V parenterálních lékových formách jsou používány omeprazol, pantoprazol a esomeprazol. Vlastnosti pantoprazolu v této lékové formě se pokusíme shrnout v dalším textu.

Mechanismus účinku

Antisekretorický účinek pantoprazolu, stejně jako ostatních PPI, je založen na ireverzibilní inhibici H⁺/K⁺ adenosin trifosfatázy (H⁺/K⁺ ATPázy neboli protonové pumpy). Tento enzym tvořený alfa a beta podjednotkou je lokalizován na lumenální straně membrány parietálních buněk žaludeční sliznice. H⁺/K⁺ ATPáza zajišťuje elektroneutrální výměnu vodíkových a draselných iontů. Její aktivitou tak dochází k acidifikaci žaludečního obsahu (2).

Všechny PPI jsou lipofilní slabé báze. Po parenterálním podání jsou ve formě proléčiva transportována plazmou. V této podobě snadno pronikají biologickými membránami a rychle se distribuují. Disociační konstanta (pKa) mezi 3,8 a 4,1 vede ke koncentraci v oblastech s nízkým pH, tj. v kyselém prostředí sekrečních kanálků stimulovaných parietálních buněk. Zde potom dochází k přeměně (hydrogenaci) na aktivní sulfenamidy, které se kovalentně vážají na SH-skupiny extracy-

toplazmatické části katalytické podjednotky alfa protonové pumpy. I přes jejich krátký biologický poločas (cca 1 h) tak přetrvává dlouhodobý antisekretorický účinek (až 24 hodin). Sekrece další kyseliny nastává až po syntéze nových molekul protonové pumpy. PPI blokují jak bazální, tak stimulovanou sekreci kyseliny chlorovodíkové. Neexistuje závislost mezi stupněm inhibice sekrece a plazmatickou koncentrací léku (2, 3, 4).

Farmakokinetika

Při parenterálním podání je pantoprazol aplikován intravenózně, odpadá tedy fáze absorpce a cílových koncentrací v systémovém krevním řečišti je dosahováno okamžitě. Jak je uvedeno výše, PPI se rychle koncentrují v cílových strukturách parietálních buněk. Vazebná místa jednotlivých PPI na protonové pumpě se liší. Nicméně všechny tyto látky včetně pantoprazolu po aktivaci reagují s cysteinem 813 mezi transmembránovými segmenty TM5 a TM6 alfa podjednotky H⁺/K⁺ ATPázy. Takto udržují enzym v E2 konfiguraci (2).

Distribuční objem pantoprazolu je 0,15 mg/kg, vazba na plazmatické proteiny až 98 %. Pantoprazol má nižší pKa než omeprazol. Vykazuje větší stabilitu v kyselém prostředí a pomalejší aktivaci. Může se tak v ještě nezměněné podobě dostat do distální části kanálu protonové pumpy a reagovat také s cysteinem 822. Zde je vazba méně přístupná látkám inhibujícím vazbu (např. glutathionu). S tím může souviset delší trvání suprese kyselého žaludečního sekrece (2, 5, 6). Díky hodnotě disociační konstanty méně pravděpodobně nastává aktivace pantoprazolu v neutrálním či mírně kyselém prostředí (pH 3–5). To znamená menší pravděpodobnost aktivace v necílových oblastech a snad i méně nežádoucích účinků (4, 5, 6).

Klin Farmakol Farm 2012; 26 (4): 194–197

PPI jsou metabolizovány v játrech, nejdůležitější roli v I. fázi biotransformace hrají dvě izoformy cytochromu P450 – CYP2C19 a CYP3A4. Pantoprazol je zde rovněž metabolizován, ale má k těmto izoformám nižší afinitu než omeprazol. Iniciální metabolit pantoprazolu, 4-hydroxypantoprazol, podléhá na rozdíl od většiny ostatních iniciálních metabolitů PPI v II. fázi metabolismu sulfátové konjugací reakci v cytosolu. Těmito odlišnostmi v metabolismu se často vysvětluje menší výskyt lékových interakcí pantoprazolu (6, 7).

Eliminační poločas pantoprazolu je průměrně 1,1 hodiny. Jeho hlavní metabolit je farmakologicky inaktivní a plazmatický poločas tohoto metabolitu je okolo 1,5 hodiny. Téměř 80 % podané dávky pantoprazolu (ať již perorálně či intravenózně) se vylučuje do moči ve formě metabolitů, zbylá část je secernována do žluče a vylučuje se stolicí (8).

Parenterální forma a její dávkování

Obdobně jako u dalších PPI pro parenterální podání je pantoprazol v léčivém přípravku ve formě sodné soli. Injekční roztok se připravuje přidáním 10 ml izotonického roztoku chloridu sodného do lahvičky se suchou substancí (bílý až téměř bílý prášek). Aplikuje se přímo, nebo po naředění 100 mililitry izotonického roztoku chloridu sodného nebo roztoku 5 % glukózy. Aplikace má trvat 2–15 minut.

Dávkování parenterálního pantoprazolu je závislé na terapeutické indikaci. Obecně lze říci, že pokud se podává jako alternativa u pacientů, kterým nelze podat perorální formu PPI, dávkuje se 40 mg intravenózně jednou denně. U pacientů se Zollinger-Ellisonovým syndromem se doporučuje podat úvodní dávku 80 mg (je možné přechodně podávat až 160 mg denně). Pokud

je nutné podání dávky vyšší, než 80 mg denně, měla by být denní dávka rozdělena do dvou jednotlivých dávek. U pacientů s renální insuficiencí a starších osob není nutná úprava dávek. U nemocných s jaterní insuficiencí dochází k prodloužení plazmatického poločasu, proto by se neměla překračovat dávka 20 mg denně.

Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky pantoprazolu, jejichž výskyt je udáván mezi 1/100 – 1/1000 patří gastrointestinální příznaky, jmenovitě průjem, zácpa, bolesti břicha, nauzea, zvracení a flatulence. Dalším častým nežádoucím účinkem je bolest hlavy. Nejčastějším nežádoucím účinkem při parenterálním podání je tromboflebitida v místě aplikace. Všechny ostatní jsou výrazně méně časté.

Při užívání pantoprazolu, podobně jako dalších PPI, lze očekávat zvýšení počtu bakterií běžně se vyskytujících v horním gastrointestinálním traktu. Delší léčba parenterálním pantoprazolem může vést k mírnému zvýšení rizika výskytu gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi rodu *Salmonella* a *Campylobacter*.

Alergie patří k vzácným, ale v některých případech závažným, nežádoucím účinkům inhibitorů protonové pumpy. Ve většině případů se jedná o kožní projevy, nicméně může dojít i k rozvoji těžké anafylaxe. Předpokládají se dva různé typy alergie. První je podmíněn reakcí na pyridinový kruh, společný všem PPI. Je podkladem pro zkříženou reaktivitu. Druhý je způsoben reakcí na postranní řetězec a vyvolává selektivní hypersenzitivitu k lansoprazolu a rabeprazolu (9). Byly popsány také izolované případy leukopenie, agranulocytózy a trombocytopenie během terapie PPI. Během léčby se zřídka může objevit elevace jaterních enzymů.

Před zahájením dlouhodobé léčby PPI u *Helicobacter pylori* pozitivních pacientů je považováno za nezbytné provést jeho eradikaci. Jejich dlouhodobé podávání vede k hypergastrinémii, která je dle některých zdrojů potencoována právě přítomností helicobakterové infekce. Takto navozená hypergastrinémie bývá dávana do souvislosti s rozvojem hyperplazie slizničních žaludečních buněk a zkoumá se možný zvýšený výskyt neoplazií. Gastrin totiž stimuluje k růstu různé typy epitelů, včetně buněk žaludeční a střevní mukózy (10).

Helicobakterová infekce je také častou příčinou vzniku chronické atrofické gastritidy, prekursoru žaludečních dysplazií a neoplazií. Během intenzivní léčby antisekretoriky pravděpodobně dochází k přesunu maximálního

výskytu tohoto patogenu z antra proximálním směrem za vzniku pangastritidy. Z tohoto důvodu některé zdroje doporučují eradikaci helicobakterové infekce před zahájením dlouhodobé léčby PPI (10). Nicméně nikdy nebyla prokázána asociace mezi terapií PPI a výskytem malignit, proto se mohou názory různých autorů na tuto otázku rozcházet.

Lékové interakce

Inkompatibility intravenózních PPI mohou nastat při užití nesprávného solventu k jejich ředění. K přípravě aplikovatelného roztoku lze užít pouze fyziologický roztok nebo roztok 5% glukózy, tak jak je uvedeno v SPC. PPI totiž reagují s jinými roztoky (zejména s balancovanými krystaloidy) a stávají se zřejmě zcela neúčinnými.

Většina lékových interakcí PPI ve fázi metabolismu je připisována inhibici izoformy CYP2C19, ke které vykazuje desetinásobně vyšší afinitu než k CYP3A4. Co se týká pantoprazolu, vzhledem k odlišnostem v metabolismu popsaným výše má oproti ostatním PPI výrazně menší interakční potenciál. Nevykazuje žádnou z uvedených interakcí omeprazolu. Díky těmto vlastnostem by měl být lékem volby u pacientů s vysokým rizikem lékových interakcí ve fázi metabolismu, především u pacientů léčených klopido-grelem (7, 11).

Klinické použití

Parenterální aplikace pantoprazolu je doporučena u všech pacientů, u kterých je indikace pro léčbu PPI, zároveň je ale z nějakých důvodů není možné léčit pomocí perorálních přípravků. Speciální otázkou představuje použití intravenózní lékové formy u akutního nevarikózního krvácení do GIT.

Doporučení týkající se podání intravenózních PPI v terapii krvácející vředové léze jsou založena na studiích s omeprazolem. Data pro využití pantoprazolu v této indikaci jsou dosud limitovaná. Na to reagují Wang et al. v metaanalýze z roku 2008. Vychází zde z 5 randomizovaných klinických studií, zahrnujících celkem 821 pacientů. Pacientům v kontrolních skupinách bylo podáváno placebo, H₂ blokátory či somatostatin. Výsledky potvrzují snížení počtu recidiv krvácení a nutnosti chirurgické intervence a zkrácení celkové doby hospitalizace u pacientů léčených intravenózním pantoprazolem po primární endoskopické hemostáze. Mortalita a počet podaných krevních transfuzí však nebyly signifikantně ovlivněny (12).

Dávkování pantoprazolu se v jednotlivých klinických studiích zahrnutých do zmíněné metaanalýzy liší (pantoprazol 80 mg i.v. bolus následovaný kontinuální infuzí 8 mg/h po 3 dny, pantoprazol

40 mg i.v. bolus následovaný 40 mg i.v. bolusem co 12 h po první 3 dny nebo pantoprazol 40 mg i.v. bolus následovaný kontinuální infuzí po 2 dny). Pouze jedna ze studií srovnávala bolusové a kontinuální podání intravenózního pantoprazolu. Oba režimy dosahovaly srovnatelných výsledků v parametrech celkové mortality, recidiv krvácení a požadavku krevních transfuzí (12).

Také Liang et al. ve své retrospektivní studii zahrnující 413 pacientů s krvácející peptickou ulcerací dochází k podobnému závěru. Hodnocenými výsledky byly mortalita, recidiva krvácení a nutnost chirurgické intervence. Pantoprazol v nízkých dávkách (80 mg i.v. bolus následovaný intravenózním podáním 80 mg denně) byl stejně efektivní jako podání vysokých dávek (80 mg i.v. bolusu následovaný 8 mg/h po první 3 dny). Tento závěr se týká pouze málo rizikových pacientů (Rockall skóre menší než 6), kteří podstoupili primární endoskopickou hemostázu a měli vysoce rizikovou lézi pro recidivu krvácení (13).

Přímé srovnání parenterálního pantoprazolu a omeprazolu v léčbě nevarikózního krvácení do horní části GIT provedl Chahin a kol. v roce 2006 (14). Studie zahrnuje 164 pacientů s endoskopicky potvrzeným krvácením do horního GIT, kterým byl proveden opich krvácející léze adrenalinem. Potom byli randomizováni do dvou skupin – buď byl aplikován pantoprazol (80 mg bolus následovaný kontinuální infuzí 8 mg/h po dobu 3 dnů), nebo omeprazol (80 mg bolus následovaný kontinuální infuzí 8 mg/h po dobu 3 dnů). Hodnocen byl výskyt rekurence krvácení, potřeba transfuze, délka hospitalizace a potřeba chirurgického zákroku. Pantoprazol signifikantně snížil počet opakovaných krvácení (o 64 %), potřebu transfuzí (o 50 %) i potřebu chirurgických intervencí a zkrátit i dobu hospitalizace ve srovnání s omeprazolem (14).

Závěr

Pantoprazol je významným představitelem antisekretčních látek ze skupiny inhibitorů protonové pumpy. Vyznačuje se vysokou účinností a bezpečností. Od ostatních látek této skupiny se liší především významně menším výskytem klinicky významných lékových interakcí. Parenterální formu je možno použít ve všech indikacích PPI v případě, že je tento způsob podání výhodnější.

Literatura

1. Garnett WR. History of acid suppression: focus on the hospital setting. *Pharmacotherapy*. 2003; 23 (10 Pt 2): 565–605.
2. Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G. The gastric HK-AT-Pase: structure, function, and inhibition. *Pflügers Arch*. 2009; 457(3): 609–622.
3. Cheng HC, Sheu BS. Intravenous proton pump inhibitors for peptic ulcer bleeding: Clinical benefits and limits. *J Gastrointest Endosc*. 2011; 16; 3(3): 49–56.

4. Martínek J, Lukáš M. Inhibitory protonové pumpy-up to date. *Gastroent Hepatol* 2011; 65(6): 331–342.
5. Mathews S, Reid A, Tian C, Cai Q. An update on the use of pantoprazole as a treatment for gastroesophageal reflux disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2010; 3: 11–16.
6. Mayer O. Klinická farmakologie inhibitorů protonové pumpy se zaměřením na pantoprazol. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3): 112–115.
7. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 2006; 29(9): 769–784.
8. Kliem V, Bahlmann J, Hartmann M, Huber R, Lühmann R, Wurst W. Pharmacokinetics of pantoprazole in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13(5): 1189–1193.
9. Garrido Fernández S, Cumplido JA, Rábano A, Martínez D, Blanco C, Carrillo T. Allergy to proton pump inhibitors: diagnosis and assessment of cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18(2): 140–141.
10. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(4): 545–553.
11. Oh S. Proton pump inhibitors uncommon adverse effects. *Aust Fam Physician*. 2011; 40(9): 705–708.
12. Ricketson J, Kimel G, Spence J, Weir R. Acute allergic interstitial nephritis after use of pantoprazole. *CMAJ*. 2009; 180(5): 535–538.
13. Clark DW, Strandell J. Myopathy including polymyositis: a likely class adverse effect of proton pump inhibitors? *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62(6): 473–479.
14. El-Nujumi A, Williams C, Ardill JE, Oien K, McColl KE. Eradicating *Helicobacter pylori* reduces hypergastrinaemia during long-term omeprazole treatment. *Gut*. 1998; 42(2): 159–165.
15. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 2006; 29(9): 769–784.
16. Pang SH, Graham DY. A clinical guide to using intravenous proton-pump inhibitors in reflux and peptic ulcers. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010; 3(1): 11–22.
17. Andriulli A, Merla A, Bossa F, Gentile M, Biscaglia G, Caruso N. How evidence-based are current guidelines for managing patients with peptic ulcer bleeding? *J Gastrointest Surg*. 2010; 27; 2(1): 9–13.
18. Armstrong D. Intravenous proton pump inhibitor therapy: a rationale for use. *Rev Gastroenterol Disord*. 2005; 5(Suppl 2): S18–30.
19. Baker DE. Intravenous proton pump inhibitors. *Rev Gastroenterol Disord*. 2006; 6(1): 22–34.
20. Wang J, Yang K, Ma B, Tian J, Liu Y, Bai Z, Jiang L, Sun S, Li J, Liu R, Hao X, He X. Intravenous pantoprazole as an adjunct therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding. *Can J Gastroenterol*. 2009; 23(4): 287–299.
21. Liang CM, Lee JH, Kuo YH, et al. Intravenous Non-high-dose Pantoprazole is equally effective as High-dose Pantoprazole in Preventing Rebleeding among Low Risk Patients with a Bleeding Peptic Ulcer after Initial Endoscopic Hemostasis. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12(1): 28.

Článek přijat redakcí: 3. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 12. 2012

MUDr. Ivona Šimková

II. interní klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, Olomouc

Ivona.Simkova@fnol.cz
