

УДК 615.015.2

Лопатин Н.А.

Студент

5 курс, лечебный факультет

Пермский Государственный Медицинский Университет

им. ак. Е.А. Вагнера

РФ, г. Пермь

Брацун А.Д.

Студентка

5 курс, лечебный факультет

Пермский Государственный Медицинский Университет

им. ак. Е.А. Вагнера

РФ, г. Пермь

Колесникова Ю.А.

Студентка

5 курс, лечебный факультет

Пермский Государственный Медицинский Университет

им. ак. Е.А. Вагнера

РФ, г. Пермь

Гордеев А.А.

Студент

5 курс, лечебный факультет

Пермский Государственный Медицинский Университет

им. ак. Е.А. Вагнера

РФ, г. Пермь

**ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОМЕПРАЗОЛА ЧЕРЕЗ
CYP2C19–ЗАВИСИМЫЕ РЕАКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА**

Аннотация: Произведен анализ встречаемости различных межлекарственных взаимодействий с участием омепразола; выполнено сопоставление полученных данных между собой и с данными научной литературы. Выявлены случаи полифармации, при которых необходимо отказаться от омепразола и отдать предпочтение современным представителям ИПП.

Ключевые слова: омепразол, ингибиторы протонной помпы, межлекарственное взаимодействие.

Annotation: The analysis of the occurrence of various drug interactions with the participation of omeprazole was carried out; the obtained data were compared with each other and with the data of scientific literature. Cases of polypharmacy have been clarified, in which it is necessary to abandon omeprazole and give preference to modern proton-pump inhibitors representatives.

Keywords: omeprazole, proton-pump inhibitors, drug interactions.

Введение. Межлекарственные взаимодействия ИПП с другими препаратами, имеющие клиническое значение, встречаются крайне редко (<1/млн.), что характеризует ИПП как один из самых безопасных классов лекарственных средств [1]. Но полностью исключать возникновение клинически значимых взаимодействий лекарств на фоне использования ИПП, особенно препаратов с узким терапевтическим индексом, нельзя. В частности, это касается родоначальника класса – омепразола, который по сей день, несмотря на все преимущества его последователей, является самым распространенным представителем ИПП в государственных медицинских учреждениях Российской Федерации.

Цель исследования. Изучить научную литературу о рисках возникновения межлекарственных взаимодействий через CYP2C19-зависимые реакции метаболизма при приеме омепразола и рассмотреть

возможность его замены на современные препараты из группы ИПП в конкретных случаях.

Материалы и методы. Материалами исследования являются литературные источники, научные публикации и ретроспективные исследования по данной теме. Методы – научный поиск, обработка, анализ и обобщение полученных данных.

Результаты. Частота встречаемости межлекарственного взаимодействия способна изменяться в зависимости от количества используемых препаратов, генетики, возраста, схемы терапии и характера метаболизма лекарственных препаратов [2]. Очевидно, что полифармация более свойственна пожилым коморбидным пациентам, поэтому данной группе больных необходим качественный динамический контроль за подбираемой терапией.

Многие реакции метаболизма лекарственных препаратов опосредованы системой CYP, представляющей собой семейство изоферментов, находящихся в основном в гепатоцитах и энтероцитах тонкого кишечника. ИПП в основном метаболизируются в гепатоцитах изоферментами CYP2C19 и CYP3A4, причем аффинность омепразола к CYP2C19 почти в 10 раз больше, чем к CYP3A4 [3]. В связи с распространенностью других лекарственных препаратов, являющихся субстратами или ингибиторами CYP2C19, найдены лекарственные взаимодействия, опосредованные данным путем метаболизма.

Диазепам. Омепразол в дозе 20 мг в сутки вызывает замедление клиренса диазепама у «быстрых метаболизаторов» путем конкурентного ингибирования на 20–26%, что может приводить к повышению седативного эффекта [4,5]. Но такого взаимодействия не происходит у «медленных метаболизаторов», характеризующихся значительно сниженной активностью CYP2C19, так как метаболизм омепразола в таких случаях идет по CYP3A4–зависимому пути. Необходимо помнить о вероятности взаимодействия омепразола с другими бензодиазепинами, которые метаболизируются при

участии системы цитохрома P450 (клоназепам, мидазолам, алпразолам, хлордиазепоксид). Следовательно, для пациентов, длительно получающих терапию препаратами из группы бензодиазепинов (в частности, диазепамом), омепразол назначать не следует. В таких случаях препаратом выбора является пантопразол [6].

Моклобемид. Омепразол в дозе 40 мг в сутки у «экстенсивных метаболизаторов» тормозит CYP2C19–зависимые реакции метаболизма моклобемида (в дозе 300 мг) [9,4].

Варфарин. Омепразол в дозировке 20 мг в сутки препятствует CYP2C19–опосредованной трансформации R–энантиомера варфарина, незначительно увеличивая его содержание в крови. Имеются данные, что такое взаимодействие может привести к усилению антикоагулянтных свойств варфарина и повышению риска кровотечений [4,6,10]. При этом не обнаружено никакого влияния на S–энантиомер. Частота взаимодействия омепразола с варфарином, официально зарегистрированная FDA (США), составляет 0,09/млн. [1]. Такого взаимодействия не наблюдается при одновременном приеме других ИПП (лансопразола, рабепразола, пантопразола и эзомепразола).

Клопидогрел. По данным крупного американского исследования, в ходе которого анализировался риск осложнений при одновременном приеме ИПП и клопидогреля у больных, перенесших стентирование, риск возникновения больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарная смерть) у больных, принимавших ИПП совместно с клопидогрелем (n=9862), составил 25%, в то время как у не принимавших ИПП (n=6828) риск был ниже - 17,9% [8]. Это объясняется тем, что клопидогрель является пролекарством, биоактивация которого опосредована в основном изоферментом CYP2C19, сочетанный прием омепразола может

снизить активацию и антиагрегантный эффект клопидогреля. Этот эффект не наблюдается при одновременном приеме клопидогреля и пантопразола [6,8].

Комбинированные оральные контрацептивы (с этинилэстрадиолом) снижают активность CYP2C19 и увеличивают AUC омепразола, что ведет к повышению антисекреторного эффекта омепразола. [4,6]. В случае приема КОК, содержащих этинилэстрадиол, препаратами выбора будут служить рабепразол и пантопразол [6].

Далеко не все варианты межлекарственных взаимодействий, описанных при многочисленных исследованиях, проявляются клинически. По сравнению с другими представителями ИПП, большее число обнаруженных взаимодействий с участием омепразола (не только по CYP2C19–зависимым реакциям) можно связать с тем, что он применяется в клинической практике дольше всех ИПП. Но, несмотря на это, все таки стоит отдавать предпочтение современным антисекреторным препаратам из данной группы.

Выводы.

1. При назначении ИПП (в частности, омепразола) необходимо учитывать принимаемые пациентом препараты. У коморбидных возрастных пациентов, подверженных полифармации, наиболее безопасен пантопразол.

2. Пантопразол так же является препаратом выбора у пациентов, которые длительно получают терапию препаратами из группы бензодиазепинов.

3. Женщинам детородного возраста, принимающих комбинированные оральные контрацептивы с содержанием этинилэстрадиола, при назначении ИПП следует отдать предпочтение рабепразолу и пантопразолу.

Список литературы:

1. И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Н.Н. Ингибиторы протонной помпы: кроется ли опасность при длительной терапии? // Лечебное дело. – 2011. – №2. – С. 16-22.
2. Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: proteins, pumps, and P-450s. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 467–84.
3. Howden CW. Clinical pharmacology of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 38–49.
4. Е.Б. Третьяк (перевод, реферат) по материалам статьи Н. Blume, F. Donath, A. Warnke, B.S. Schug “Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors” *Drug Safety* 2006; 29(9): 769–784
5. Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G, et al. Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 79–85.
6. Ткач С.М., Онищук Л.А. Ингибиторы протонной помпы и риск межлекарственных взаимодействий // «Гастроэнтерология». – 2015. – № 2(56). – С. 91-98.
7. Andersson T, Lagerstrom PO, Unge P. A study of the interaction between omeprazole and phenytoin in epileptic patients. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 329–333.
8. Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? // Медицинский альманах. – 2010. – № 1(10) март. С. 127-130
9. Yu KS, Yim DS, Cho JY, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 266–273.
10. Sutfin T, Balmer K, Bostrom H, et al. Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in health men. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 176–84.

