

Выбор ингибитора протонной помпы для пациентов с коморбидной патологией

Значительный прогресс в фармакотерапии различных заболеваний способствовал увеличению средней продолжительности жизни. Все большее количество пациентов доживают до пожилого возраста, имея при этом несколько хронических заболеваний. В связи с этим увеличивается частота одновременного применения нескольких фармакологических препаратов. При этом зачастую врачи не учитывают такой фактор, как полипрагмазия, и недооценивают ее опасность.

! Полипрагмазия — широко распространенное явление, особенно среди пациентов старшей возрастной группы: она встречается у 56% больных <65 лет и у 73% >65 лет. Пациенты в возрасте ≥65 лет в среднем принимают от 3 до 8 препаратов, в том числе не назначенных врачом. Более 40% пожилых пациентов принимают как минимум еще одно лекарство, о котором не сообщают лечащему врачу.

Все это повышает вероятность возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий. Так, если при совместном приеме 2 препаратов частота межлекарственных взаимодействий составляет 5%, то при совместном приеме 5 препаратов они встречаются уже в каждом втором случае, а при совместном приеме 8 препаратов — всегда. Эти взаимодействия обусловлены тем, что большинство лекарственных средств метаболизируются ферментами системы цитохрома P450 в печени и тонком кишечнике. К препаратам, часто применяющимся в клинике и метаболизирующимся системой цитохрома P450, относятся ингибиторы протонной помпы (ИПП), диазепам, фенитоин, варфарин, бета-блокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, ацетаминофен и др. (Ших Е.В., Сычев Д.А., 2012; Ткач С.М., Онищук Л.А., 2015).

Цитохром P450, связанный с монооксидом углерода, имеет максимум поглощения света при длине волны 450 нм, что и определило его название,

а буква P в названии цитохрома P450 происходит от слова «пигмент». Система цитохрома P450 представляет собой многочисленное семейство изоферментов, обнаруживаемых преимущественно в гепатоцитах и энтероцитах тонкого кишечника. В человеческом организме метаболизм лекарств осуществляется в основном с участием шести изоферментов CYP: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Эти ферменты катализируют реакции биотрансформации, лежащие в основе большинства клинически значимых лекарственных взаимодействий. Эти взаимодействия возникают в результате конкурентного ингибирования, при котором два вещества конкурируют друг с другом за один участок связывания с изоферментом CYP. Выраженность взаимодействий и их последствия напрямую зависят от степени аффинности молекул лекарственных веществ к одному ферменту CYP (Blume H., Donath F. et al., 2008; Кляритская И.Л., Работягова Ю.С., 2013).

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), как и большинство других лекарств, метаболизируются в печени с участием ферментов системы цитохрома P450. ИПП могут изменять метаболизм других препаратов путем индукции или ингибирования изоферментов системы цитохрома P450, таких как CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2, осуществляющих печеночный окислительный метаболизм

многих ЛС. Значительную роль в метаболизме ИПП играет цитохром 2C19 (CYP2C19).

Наиболее часто использующиеся лекарственные вещества, активно метаболизирующиеся через систему CYP2C19:

- амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, циталопрам;
- диазепам, примидон, фенитоин, фенобарбитал, нордазепам, флуоксетин, карбамазепин;
- омепразол, пантопризол, лансопризол, рабепразол, эзомепразол;
- диклофенак и индометацин;
- варфарин, клопидогрель;
- пропранолол;
- преднизолон;
- циклофосфамид, нелфинавир;
- прогестерон, тенипозид;
- рифампицин;
- кетоконазол, вориконазол и др. (Кляритская И.Л., Работягова Ю.С., 2013)

Такие ИПП, как омепразол, эзомепразол и лансопризол, обладают большим потенциалом нежелательных межлекарственных взаимодействий с антиконвульсантами, седативными препаратами и миорелаксантами (например, фенитоином, мефенитоином, диазепамом, флунитразепамом, фенобарбиталом, гексобарбиталом и др.).

! К еще более важным субстратам CYP2C19 относятся многие антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин и моклобемид), а также некоторые другие лекарства, например, пропранолол, варфарин, прогестерон, тестостерон и циклофосфамид (табл. 1).

В отличие от омепразола, эзомепразола и лансопризола пантопризол демонстрирует существенно более низкий потенциал лекарственного взаимодействия и наиболее хорошо изучен в этом отношении. Пантопризол метаболизируется с участием CYP2C19 и CYP3A4, но по сравнению с другими ИПП обладает значительно меньшей аффинностью к этим ферментам. В отличие от большинства продуктов, образующихся в фазе I биотрансформации других ИПП, первоначальный метаболит пантопризола (4-гидроксипантопризол), образуемый в результате воздействия системы CYP, проходит затем вторичную (фаза II) биотрансформацию посредством конъюгации с сульфатом в цитозоле. Эта реакция конъюгации и обеспечивает более низкую способность пантопризола вступать в лекарственные взаимодействия по сравнению с другими ИПП (табл. 2).

В исследовании, проведенном G.M. Ferron и соавт. (1999), показано незначительное взаимодействие между пантопризолом в дозе 40 мг и цизапридом 20 мг, которое не имело клинически значимых эффектов. Зафиксирован случай тяжелой миалгии после инъекций метотрексата в дозе 15 мг у пациента с лимфомой, принимавшего пантопризол в дозе 20 мг/сут по поводу пищевода Баррета. Вместе с тем остается неясным, обусловлен ли этот эффект приемом ИПП или другими факторами, так как отсутствуют другие сообщения о подобных случаях при применении пантопризола. В остальных клинических исследованиях пантопризол не проявлял никаких негативных взаимодействий с другими лекарственными веществами.

Одной из важных проблем применения ИПП у пожилых пациентов с коморбидной патологией остается снижение эффекта клопидогреля на фоне приема ИПП.

Клопидогрель назначают в сочетании с аспирином при остром

Таблица 1. Наиболее важные межлекарственные взаимодействия при применении ИПП (адаптировано Ткач С.М., Онищук Л.А., 2015)				
Препарат		Сопутствующая терапия	Изменение эффекта	Клиническое значение
Все ИПП		Кетоконазол	↓	↓ антимикотического эффекта
		Дигоксин	↑	↑ риска токсичности
		Метотрексат		
Омепразол	CYP2C19-взаимодействия	Нифедипин	↑ эффекта ИПП	↑ антисекреторного эффекта
		Тиклопидин		
		Оральные контрацептивы		
		Варфарин	↑	↑ риска кровотечений
		Диазепам		↑ седативного эффекта
		Клопидогрель	↓ метаболитов	↓ антитромбоцитарного эффекта
	CYP3A4-взаимодействия	Кетоконазол	↑ эффекта ИПП	↑ антисекреторного эффекта
		Кларитромицин		
		Циклоспорин	↑	↑ токсичности
Лансопризол		Теофиллин	↓	↑ риска токсичности
		Кларитромицин	↑ эффекта ИПП	↑ антисекреторного эффекта
		Такролимус	↑	↑ риска токсичности
Пантопризол		Метотрексат	↑	↑ риска токсичности
Рабепразол		Кларитромицин	↑ эффекта ИПП, антибактериального эффекта	↑ процента эрадикации <i>Helicobacter pylori</i>
Эзомепразол		Диазепам	↑	↑ седативного эффекта
		Варфарин	↑	↑ риска кровотечений
		Кларитромицин	↑ эффекта ИПП	↑ антисекреторного эффекта

Таблица 2. Межлекарственные взаимодействия современных ИПП с другими препаратами (Ткач С.М., Онищук Л.А., 2015)					
Препараты	Омепразол	Эзомепразол	Лансопризол	Рабепразол	Пантопризол
Антациды	0	-	+	0	0
Карбамазепин	+	-	-	-	0
Контрацептивы	-	-	±	0	0
Диазепам	+	+	0	-	0
Диклофенак	0	-	-	+	0
Дигоксин	0	-	-	-	0
Этанол	0	-	0	-	0
Глибенкламид	-	-	-	-	0
Метопролол	0	-	-	-	0
Кларитромицин	±	-	-	-	0
Нифедипин	+	-	-	-	0
Фенитоин	+	+	0	-	0
Пироксикам	0	-	-	0	0
Теофиллин	0	-	+	0	0
Варфарин	+	0	0	0	0

Примечания: «+» – взаимодействия зафиксированы; «-» – нет данных; «±» – противоречивые результаты; «0» – взаимодействий нет.

коронарном синдроме, знижуючи ризик виникнення нових ішемічних подій. А для запобігання побічних ефектів зі сторони шлунково-кишкового тракту рекомендується одночасне застосування ІПП. По тому прийом ІПП, метаболізується тим же цитохромом, що і клопидогрель, може знизити активацію і антиагрегантний ефект клопидогреля. Кожен із ІПП в основному метаболізується внутрішньочеревною системою цитохрома Р450, особливо СYP2C19 і частково СYP3A4. Пантопразол, який має відмінний від інших ІПП метаболічний шлях, не викликає негативного впливу на ефект клопидогреля при спільному прийомі цих двох препаратів (Клярітська І.Л., Работягова Ю.С., 2013).

Відсутність взаємодії пантопразолу з клопидогрелем було продемонстровано в дослідженні «случай – контроль», включивши 13 636 хворих, які після перенесеного інфаркту міокарда приймали клопидогрель. В дослідженні вивчали частоту виникнення повторного інфаркту в межах 90 днів після виписки зі стаціонару і його зв'язок з прийомом ІПП. При стратифікованому аналізі показано, що прийом пантопразолу не пригнічує профілактичний вплив клопидогреля і не підвищує ризик повторного інфаркту міокарда (відношення шансів 1,02, 95% ДІ 0,70–1,47) (Juurlink D.N., Gomes T. et al., 2009).

В рандомізованому перехресному дослідженні R. Fontes-Carvalho і співавт. (2010) спостерігали 34 пацієнтів, перенеслих за 1 міс до початку спостереження гострий інфаркт міокарда. Хворі отримували 40 мг омепразолу або пантопразолу впродовж 1 міс, потім ІПП призначали в перехресному дизайні. В ході дослідження спостерігалося значуще зниження дії клопидогреля на фоні прийому омепразолу, однак при поєднанні прийому з пантопразолом ефективність клопидогреля зберегалася.

В подальшому було виконано 4 рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження з перехресним дизайном. В випробуваннях прийняло участь 282 здорових добровольців, до яких призначали клопидогрель в навантажувальній дозі 300 мг, потім в підтримувальній дозі 75 мг/добу і омепразол в дозі 80 мг одночасно (дослідження 1); потім клопидогрель і омепразол в відповідних дозах, але з інтервалом в 12 ч (дослідження 2). Вивчали також ефект підвищення дози клопидогреля до 600 мг (навантажувальна) і 150 мг (підтримувальна) (дослідження 3) і взаємодію з пантопразолом (в дозі 80 мг) (дослідження 4). Отримані дані свідчать про те, що **ефективні антиагрегантні властивості тромбоцитів у пацієнтів, отримувалих омепразолом одночасно з клопидогрелем, не залежать від часу прийому омепразолу. Пантопразол не викликав впливу на фармакокінетику і ефект клопидогреля** (Angiolillo D.G., Gibson C.M. et al., 2011). В проспективному рандомізованому дослідженні В. Lai і співавт. (2012) з участю

здорових волонтерів пантопразол також призначали в дозі 80 мг в комбінації з клопидогрелем (600 мг в якості однократної навантажувальної дози, а потім по 75 мг/добу). **Пантопразол, який застосовують в високих дозах, не змінює фармакокінетичні ефекти клопидогреля. Ці дані дозволяють рекомендувати пантопразол як препарат вибору для лікування кислотно-залежних захворювань у пацієнтів з серцево-судинною патологією.**

В Україні компанією «Сандоз Фармасьютикалз д.д., Словенія» представлений препарат пантопразолу ПанГастро. ПанГастро – це

пантопразол європейського якості, ціна якого доступна українському покупцю і порівнянна з ціною на вітчизняні аналоги. ПанГастро випускається в двох лікарських формах: гастрорезистентні таблетки по 20 мг і 40 мг № 14 і № 28; порошок для розчину для ін'єкцій по 40 мг в флаконі № 1, № 5. Препарат виготовляється відповідно до європейськими стандартами і визнаний в ЄС і США.

Таким чином, при призначенні цих або інших лікарських засобів пацієнтам з коморбідною патологією лікар повинен враховувати можливі

міжлікарські взаємодії. Система цитохрома Р450 бере участь в метаболізмі більшості широко застосовуваних препаратів: антидепресантів, антибіотиків, протисудорожних засобів, оральних контрацептивів і в тому числі ІПП. Пантопразол є найбільш вивченим і найбільш безпечним в відношенні міжлікарських взаємодій ІПП, який може бути рекомендований для призначення пацієнтам з серцево-судинними захворюваннями. ПанГастро – це пантопразол європейського якості по українській ціні.

Підготувала **Марія Маковецька**



ПанГастро

Пантопразол

Європейський пантопразол за українською ціною!



1. <http://compendium.com.ua/prices> роздрібна ціна станом на грудень 2016.

РП № UA/13512/01/01, UA/13512/01/02 та UA/14142/01/01 видані МОЗ України на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування препарату.

Даний матеріал має виключно консультативний характер і не є підставою для призначення або відміни терапії. Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Для ознайомлення див. інструкцію для медичного застосування препаратів.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представнику заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua.

SANDOZ A Novartis Division

3-02-ПАН-РЕЦ-0317