

УДК 615.243.4.035

Безопасность пантопразола с позиций лекарственного взаимодействия

Е.В. Ших, Д.А. Сычев

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

Pantoprazole – safety in drug-drug interaction

E.V. Shikh, D.A. Sychev

Chair of clinical pharmacology and internal diseases propedeutics, State educational
government-financed institution of higher professional education Sechenov
First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development

Цель обзора. Провести сравнительный анализ путей метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП) с целью выявления препарата с минимальной степенью влияния на активность изофермента цитохрома CYP2C19 для повышения безопасности проведения комбинированной терапии с лекарственными средствами, метаболизирующимися этим изоферментом.

Основные положения. Пантопразол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4, однако из всех ИПП он обладает минимальной аффинностью к этим ферментам. Первичный метаболит пантопразола (4-гидроксипантопразол, образуемый под влиянием системы CYP) далее вступает во II фазу био-

The aim of review. To carry out comparative analysis of metabolic pathways of *proton pump inhibitors* (PPI), to determine the agent with lowest effect on activity of cytochrome CYP2C19 isoenzyme for improvement of safety of combined treatment by pharmaceuticals metabolized by this isoenzyme.

Key points. Pantoprazole is metabolized by CYP2C19 and CYP3A4, however, it has the lowest affinity to these enzymes of all PPIs. The primary metabolite of pantoprazole (the CYP system product 4-hydroxy-pantoprazole) enters next cytosolic phase of biotransformation i.e. conjugation to sulfate. Second phase of pantoprazole biotransformation does not depend on cytochrome system. It explains lower degree of interac-

Ших Евгения Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: chih@mail.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Shikh Evgeniya V. – MD, PhD, professor of the chair of clinical pharmacology and internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: chih@mail.ru; Russia 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, bld. 2, presidency of State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development.

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: Dmitry.Alex.Sychev@gmail.com; 109240, Москва, ул. Яузская, д.11, Городская клиническая больница № 23, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Sychev Dmitry A. – MD, PhD, professor of chair of clinical pharmacology and internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: Dmitry. Alex. Sychev@gmail.com; Russia 109240, Moscow, Yauzskaya street, 11, City hospital N 23, chair of clinical pharmacology and internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development.

трансформации, которая заключается в конъюгации с сульфатом и протекает в цитозоле. II фаза биотрансформации пантопразола не зависит от системы цитохромов. Этим объясняют более низкую способность пантопразола, по сравнению с другими ИПП, к взаимодействию с лекарственными препаратами, метаболизирующимися CYP2C19 и CYP3A4.

Подтверждением этого является относительная безопасность комбинации клопидогрела с пантопразолом у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, продемонстрированная в клинических наблюдениях последних лет.

Заключение. Имеющиеся на сегодняшний день данные исследований *in vitro* и *in vivo* позволяют считать пантопразол (Нольпаза) наиболее безопасным для применения в комплексной терапии с целью минимизации нежелательных реакций, возникающих в результате межлекарственного взаимодействия.

Ключевые слова: пантопразол, метаболизм, ингибиторы протонной помпы, лекарственные взаимодействия.

tion to CYP2C19 and CYP3A4-metabolized drugs for pantoprazole, in comparison to other PPIs.

This is proved by relative safety of clopidogrel to pantoprazole combination in patients with cardiovascular diseases, demonstrated in clinical studies of the last years.

Conclusion. Data of investigations, available for the present time, *in vitro* and *in vivo* allow to consider pantoprazole (Nolpaza) as the most safe drug for application in complex therapy to reduce the drug interaction-associated adverse effects.

Key words: pantoprazole,

Ингибиторы протонной помпы (ИПП, PPI – Proton Pump Inhibitors), или ингибиторы H^+-K^+-ATP азы – группа препаратов, блокирующих образование соляной кислоты на уровне мембраны париетальных клеток. Этот фармакологический класс превзошел все антисекреторные средства в отношении эффективности и безопасности. В 1979 г. был синтезирован первый ИПП – омепразол. Сегодня в группу ингибиторов протонного насоса входят:

- омепразол;
- лансопразол;
- пантопразол;
- рабепразол;
- эзомепразол.

ИПП высокоэффективны при лечении кислотозависимых состояний, в первую очередь дуоденальной язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Использование блокаторов гистаминовых рецепторов обеспечивает заживление язвенного дефекта примерно в 80% случаев, а применение ИПП – более чем в 95%.

Однако в клинической практике врачу наиболее часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенту необходимо назначать одновременно ряд лекарственных средств (ЛС). Предпосылками к этому являются наличие нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и (или) безопасность монотерапии. Полипрагмазия встречается у 56% больных моложе 65 лет и у 73% старше 65 лет. Прием 2 препаратов приводит к неблагоприятным лекарственным реакциям (НЛР) вследствие межлекарственного взаимодействия у 6% пациентов, а применение 5 препаратов увеличивает их число до 50%. При приеме 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий

достигает 100% [5]. НЛР, связанные с межлекарственными взаимодействиями, могут быть причиной госпитализации в 16,6% всех поступлений в стационар [27]. У больных, принимающих более 6 ЛС, межлекарственные взаимодействия являлись причиной 59,1% всех выявленных НЛР [23].

Под *взаимодействием ЛС* подразумевается изменение эффективности и безопасности одного из них при одновременном или последовательном применении с другим препаратом [5].

Взаимодействие ЛС, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе *рационального комбинирования препаратов*. Однако их взаимодействие может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии, при этом говорят о *нерациональных комбинациях ЛС*. В основе таких *потенциально опасных комбинаций* лежат взаимодействия, приводящие к снижению безопасности лечения. Потенциально опасные комбинации препаратов считаются одной из серьезных клинических проблем.

Возможные механизмы лекарственных взаимодействий с участием ингибиторов протонной помпы

1. Модуляция желудочной кислотности

Повышение желудочного pH, вызванное введением ингибитора протонной помпы, является одним из возможных механизмов, лежащим в основе взаимодействий ингибиторов протонной помпы и других препаратов. Путем снижения желудочной кислотности ИПП потенциально могут изменять растворимость других лекарствен-

ных субстанций или влиять на высвобождение лекарства из препаратов, характеристики растворения которых зависят от значений pH. Этот вид взаимодействий — группоспецифический и таким образом присущ всем отдельным ингибиторам протонной помпы.

2. Взаимодействия на уровне метаболизма ингибиторов протонной помпы

2.1. Взаимодействие с трансмембранными транспортерами — системой транспортных белков, которые находятся на апикальных участках поверхностных цилиндрических клеток тонкой кишки, а также в других тканях (например, в клетках гематоэнцефалического барьера, в ткани почек или билиарной системы). В настоящее время известно большое количество лекарственных препаратов — субстратов, ингибиторов и индукторов этой транспортной системы. Наиболее изученным транспортером является Р-гликопротеин, осуществляющий «выкачивание» ЛС из энтероцита в просвет кишечника. Практически все ИПП являются субстратами Р-гликопротеина.

2.2. Взаимодействие с системой ферментов цитохрома P450 (CYP)

2.2.1. Взаимодействие с участием систем CYP в кишечнике. Угнетение активности CYP в кишечнике может вызывать изменения в пресистемном метаболизме. У человека в системе CYP кишечника преобладает изофермент CYP3A4, уровень активности которого считают важным фактором, определяющим степень биодоступности лекарств.

2.2.2. Взаимодействие с участием систем CYP в печени. Индукция или угнетение активности изоферментов CYP в печени может приводить к изменениям печеночного клиренса. ИПП метаболизируются в печени преимущественно с участием CYP2C19 и CYP3A4.

Естественно, что с клинической точки зрения исключительно важно установить: является ли взаимодействие на уровне метаболизма группоспецифическим и в равной ли степени это взаимодействие присуще каждому ингибитору протонной помпы.

Фармакокинетические взаимодействия на уровне метаболизма (биотрансформации)

Индукция ферментов метаболизма ЛС. Препараты, повышающие активность ферментов метаболизма (чаще всего изоферментов цитохрома P450), называются индукторами. Индукторы изоферментов цитохрома P450 ускоряют метаболизм ЛС, что приводит к снижению их концентрации и ослаблению фармакологических эффектов. Это требует либо повышения дозы применяемого совместно с индуктором ЛС, либо замены ЛС на препарат, метаболизирующийся другими изо-

ферментами. Индуцирующий эффект начинает развиваться уже через 2 дня после начала применения индуктора, достигая максимума на 7–10-й день [5].

Ингибирование ферментов метаболизма ЛС. Препараты, снижающие активность ферментов метаболизма (чаще всего изоферментов цитохрома P450), называются ингибиторами. Ингибиторы изоферментов цитохрома P450 замедляют метаболизм ЛС, что приводит к увеличению их концентрации и повышению риска НЛР. Это требует либо снижения дозы применяемого совместно с ингибитором ЛС, либо замены ЛС на препарат, метаболизирующийся другими изоферментами. Ингибирующий эффект начинает развиваться в течение первых суток после начала применения ингибитора, достигая максимума на 5–7-й день. «Универсальным» ингибитором (ингибирует все изоферменты цитохрома P450) является циметидин [5].

Прогнозировать указанные механизмы фармакокинетического взаимодействия при метаболизме ЛС можно, учитывая информацию о субстратах, ингибиторах и индукторах изоферментов цитохрома P450 (см. таблицу).

Лекарственные взаимодействия могут являться также результатом *конкуренции субстратов*, при котором два препарата соперничают друг с другом за связывание с одним и тем же сайтом изофермента CYP. Характер и последствия такого взаимодействия зависят от относительной аффинности обоих субстратов (лекарственных средств) к сайту связывания фермента CYP: препарат с более высокой аффинностью связывается с белком, препятствуя тем самым биотрансформации субстрата с меньшей аффинностью [20]. Большинство лекарственных взаимодействий, возникающих как следствие конкурентного ингибирования цитохромов, опосредованы изоферментами двух основных локусов — тонкой кишки и печени.

Метаболизм ИПП

Метаболизм лекарственных препаратов (рис. 1) позволяет сделать их более гидрофильными и легче секретлируемыми с мочой или желчью. Большинство медикаментозных средств подвергаются I фазе метаболизма, реакции которой катализируют белки системы CYP; в результате образуются продукты биотрансформации, которые либо сразу элиминируются через почки, либо трансформируются в ходе II фазы и лишь затем выводятся [21].

Белки системы CYP представляют собой обширное семейство изоферментов, которые обнаруживаются преимущественно в гепатоцитах и энтероцитах тонкой кишки, а также в ткани почек, легких, головного мозга и других органов. Большинство реакций метаболизма лекарственных препаратов у человека опосредованы 6 изо-

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся с участием изоферментов цитохрома CYP2C19

Лекарственное средство	Метаболизирующий изофермент цитохрома P450	Ингибируемый изофермент цитохрома P450	Индуклируемый изофермент цитохрома P450
R-варфарин	CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19	—	—
S-варфарин	CYP2C9	—	—
S-мефенитоин	CYP2B6, CYP2C19	—	—
Амитриптилин	CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19	—	—
Вальпроевая кислота	CYP2C19	—	—
Гексобарбитал	CYP2C19, CYP2C9	—	—
Диазепам	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8, CYP3A4	—	—
Имипрамин	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	—	—
Индометацин	CYP2C9, CYP2C19	CYP2C9	—
Карбамазепин	CYP3A4	—	CYP3A4, CYP2C19
Кетоконазол	CYP3A4	CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19	—
Кломипрамин	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6	—
Лансопризол	CYP2C19, CYP3A4	—	—
Мефенитоин	CYP2C19	—	—
Нелфинавир	CYP3A4, CYP2C19	CYP3A4	—
Пароксетин	CYP2D6	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	—
Преднизон	CYP3A4	—	CYP2C19
Прогестерон	CYP3A4, CYP2C19	—	—
Прогуанил	CYP2C18, CYP2C19	—	—
Пропранолол	CYP1A2, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	—	—
Ритонавир	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP1A2
Рифампин	CYP3A4	—	CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, CYP2C19
Толбутамид	CYP2C8, CYP2C9	CYP2C19	—
Фенитоин	CYP2C19, CYP2C9	—	CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5
Флувоксамин	CYP2D6	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	—
Хлорамфеникол	—	CYP3A4, CYP2C19	—

ферментами CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Результаты недавних исследований позволяют предположить, что эти ферменты катализируют процессы биотрансформации, лежащие в основе большинства клинически значимых лекарственных взаимодействий [25].

Омепразол метаболизируется практически полностью, т. е. в неизменном виде этот препарат почти не экскретируется с мочой или калом [13]. Ключевой реакцией I фазы метаболизма является образование 5-гидроксимепразола,

катализируемое CYP2C19 и CYP3A4. Кроме того, под действием CYP2C19 омепразол превращается в омепразола гидросульфен, а под действием CYP3A4 — в омепразола сульфен [7]. По данным исследований *in vitro* аффинность омепразола к CYP2C19 почти в 10 раз больше, чем к CYP3A4. Также установлено, что омепразол является слабым ингибитором CYP2D6 [19].

Эзомепразол, являясь первым ингибитором протонной помпы, созданным как моноизомер, существенно отличается по метаболизму от других

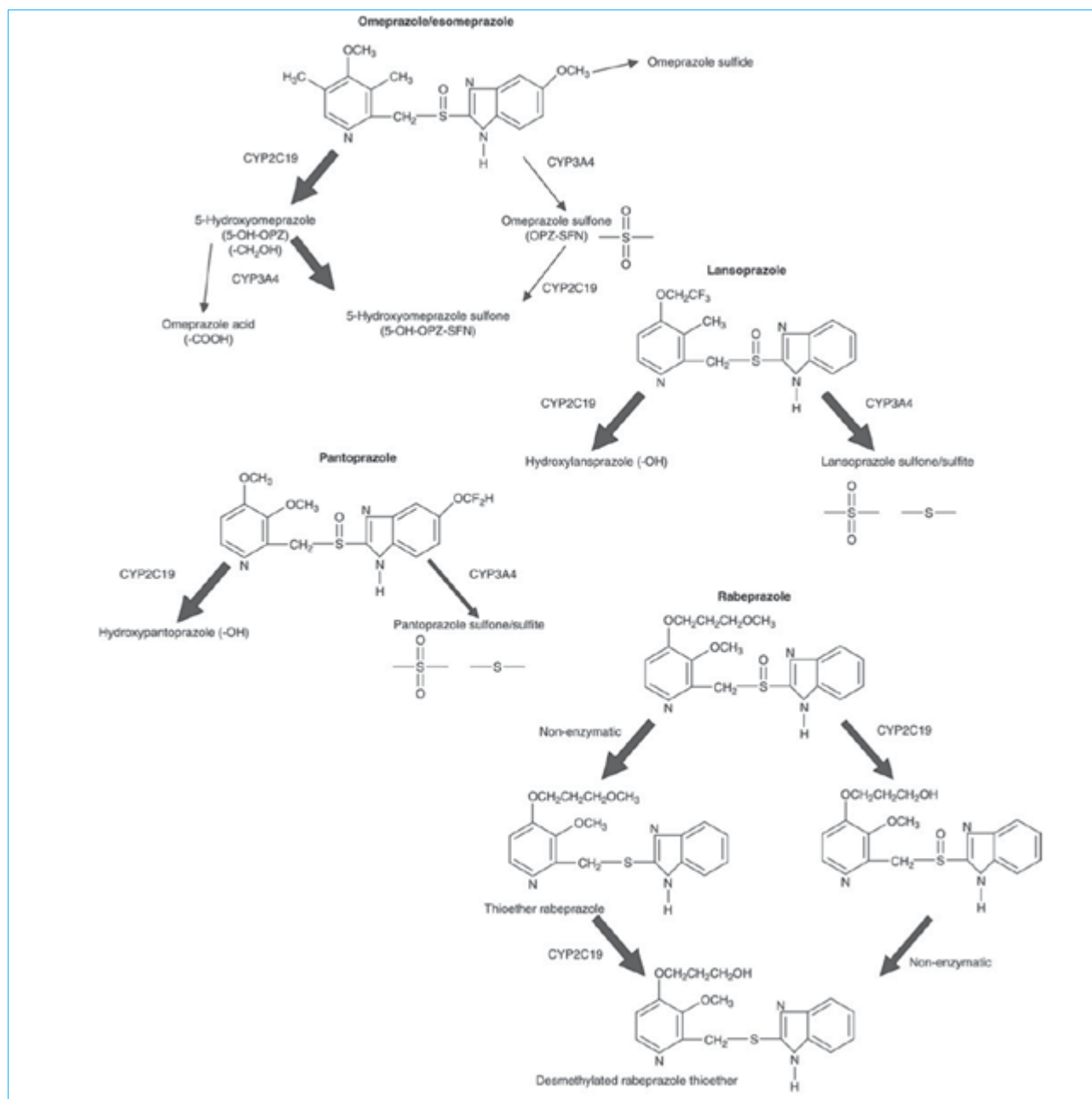


Рис. 1. Особенности метаболизма различных ИПП

препаратов этого класса. Стереои́зомеры (соединения, молекулы которых имеют одинаковую последовательность химических связей атомов, но различное расположение этих атомов относительно друг друга в пространстве) могут отличаться по биологической активности.

Для описания пары энантиомеров (стереоизомеров, молекулы которых относятся между собой как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение) существует общепринятая номенклатура, опирающаяся на расположение химических групп вокруг специального атома в молекуле (так называемого хирального центра). Пары оптических изомеров обозначаются как R (rectus,

«правый или по часовой стрелке») и S (sinister, «левый или против часовой стрелки»).

Эзомепразол – это S-изомер омепразола, единственный из имеющихся в настоящее время ингибиторов протонной помпы, существующий как чистый оптический изомер. Все другие представители этого класса являются смесью R- и S-изомеров в равной пропорции (рацемат). Важно отметить, что взаимодействие фермента и субстрата стереоселективно, и метаболизм ингибиторов протонной помпы также стереоселективен. Являющийся S-изомером эзомепразол метаболизируется CYP2C19 на 73%. При этом 27% препарата превращается в 5-гидрокси-метаболит, а

46% — в 5-О-десметил-метаболит. Остальные 27% метаболизируются через CYP3A4 до сульфона.

Эзомепразол (и в меньшей степени рацемический омепразол) ингибирует собственный метаболизм под действием CYP2C19 [11], что необходимо принимать во внимание, оценивая возможные лекарственные взаимодействия с участием этого ИПП.

Пантопразол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4, но из всех ИПП он обладает минимальной аффинностью к этим ферментам [26]. Несмотря на то, что первый метаболический шаг пантопразола, как и других ИПП, связан с CYP2C19 и CYP3A4, впоследствии его метаболизм имеет свои особенности. В отличие от большинства продуктов биотрансформации I фазы других ИПП первичный метаболит пантопразола (4-гидроксипантопразол, образуемый под влиянием системы CYP) далее вступает во II фазу биотрансформации, которая заключается в конъюгации с сульфатом и протекает в цитозоле. II фаза биотрансформации пантопразола не зависит от системы цитохромов. Такой конъюгацией (относительно ненасыщаемый путь метаболизма лекарств) зачастую объясняют более низкую способность пантопразола (по сравнению с другими ИПП) к взаимодействию с лекарственными препаратами, метаболизирующимися CYP2C19 и CYP3A4 [20].

Х.О. Li и соавт. сравнивали эффективность и специфичность пяти используемых сегодня в клинической практике ИПП как ингибиторов четырех ферментов CYP (2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) на препаратах печеночных микросом человека, обработанных рекомбинантным CYP2C19. Профиль супрессии во всех случаях оказался одинаковым, при этом лансопразол проявил себя как наиболее мощный ингибитор CYP2C19, а пантопразол — как наименее мощный. В данном исследовании пантопразол зарекомендовал себя как относительно мощный ингибитор CYP2C9 ($K_i = 6$ мкМ [17]).

Однако экспериментально установленное наличие мощного конкурентного ингибирования CYP2C9 под действием пантопразола (продемонстрированное с помощью 4'-гидроксилирования диклофенака как маркерной реакции на активность CYP2C9) никак не проявляется клинически. Доказано, что *in vivo* пантопразол не оказывает влияния на фармакокинетику диклофенака ни за счет конкурентного ингибирования с CYP2C9, ни за счет ослабления секреции соляной кислоты. Диклофенак также не затрагивает фармакокинетику пантопразола [8].

Исследования с кофеином подтвердили отсутствие индукции пантопразолом CYP1A2.

Курсовой прием пантопразола здоровыми добровольцами в течение недели в дозе 40 мг не привел к значимому изменению экскреции с мочой D-глюкуровой кислоты и 6-кортизола, что

подтверждает отсутствие влияния пантопразола на активность CYP3A [16].

Лансопразол метаболизируется преимущественно изоферментами CYP2C19 и CYP3A4 [22]. Согласно данным опытов *in vitro*, лансопразол и омепразол конкурентно ингибируют CYP2C19 в равной степени.

Кроме того, показано, что лансопразол может достаточно сильно ингибировать CYP2D6 [15], что теоретически делает возможным его взаимодействие с лекарственными средствами, метаболизирующимися этим цитохромом.

Рабепразол. Основной путь метаболизма рабепразола — неферментативное восстановление до тиоэфира [12]. Следовательно, реакции окислительного метаболизма, катализируемые CYP2C19 и CYP3A4, играют минимальную роль в процессах биотрансформации этого препарата. Более того, результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что рабепразол обладает достаточно низким потенциалом блокировать CYP2C19. Однако при изучении ингибирующего потенциала ИПП на CYP2C19 с использованием модели микросом печени человека и рекомбинантных установлено, что ингибирующая концентрация пантопразола более чем в 3 раза превышает ингибирующую концентрацию рабепразола (S-mephenytoin). Эти экспериментальные данные позволяют предположить наличие более высокой способности рабепразола по сравнению с пантопразолом участвовать во взаимодействии с лекарственными средствами, метаболизирующимися CYP2C19 [7, 17].

Таким образом, особенности метаболизма пантопразола позволяют сделать предположение о том, что среди ИПП именно пантопразол является наиболее безопасным препаратом при необходимости проведения комбинированной лекарственной терапии [14].

Взаимодействие пантопразола на уровне метаболизма при применении в сочетании с другими лекарственными средствами

В исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев и пациентов, продемонстрировано отсутствие значимых взаимодействий на уровне метаболизма при применении пантопразола в комбинации с антацидами, феназоном (антипиринном), кофеином, карбамазепином, цинакальцетом, кларитромицином, циклоспорином, диазепамом, диклофенаком, β -ацетилдигоксидом, этанолом, глибенкламидом, натрия левотироксина, метопрололом, напроксеном, нифедипином замедленного высвобождения, пероральными контрацептивами, фенпрокумоном, фенитоином, пироксикамом, такролимусом, теофиллином или варфарином [2].

В исследовании, проведенном G.M. Ferron и соавт., показано незначительное взаимодействие между пантопразолом в дозе 40 мг и цизапридом — 20 мг, которое не имело клинически значимых эффектов [10].

Имеется сообщение о случае тяжелой миалгии после инъекций метотрексата в дозе 15 мг у пациента с лимфомой, принимавшего пантопразол в дозе 20 мг/сут по поводу пищевода Баррета. Авторы обнаружили, что общее воздействие (AUC₁₄₄) метаболита метотрексата — 7-гидроксиметотрексата увеличивалось приблизительно на 70% после введения препарата вместе с пантопразолом по сравнению с монотерапией метотрексатом. Период полувыведения этого метаболита удваивался (81,4 ч по сравнению с 36,4 ч), свидетельствуя о том, что данное лекарственное взаимодействие влияет на скорость выведения почками, а не на метаболизм [28]. Вместе с тем остается неясным, обусловлен ли этот эффект ингибитором протонной помпы или иными факторами. Отсутствуют и другие сообщения о подобных случаях при применении пантопразола.

Пантопразол не влиял на содержание циклоспорина у реципиентов почечных трансплантатов [18], его можно назначать им без риска влияния на иммуносупрессивную терапию циклоспорином.

В одной из недавно опубликованных работ сравнивали влияние многократного приема пантопразола в дозе 40 мг и эзомепразола — 40 мг на фармакокинетику диазепама после его однократного применения в дозе 0,1 мг/кг. AUC₁₂₀ для диазепама была на 28% выше при одновременном применении эзомепразола, чем пантопразола. В ранее проведенных исследованиях отмечено позднее (более 12 ч) повышение концентрации диазепама, но различия в значениях $C_{\max}$ указывали также на раннее увеличение (приблизительно на 34%) содержания диазепама в случае его приема с эзомепразолом — в отличие от приема с пантопразолом, что вызывало явные фармакодинамические эффекты. Клинические проявления, такие как изменение времени реакции выбора и частоты случаев микросна, были значительно более выражены при приеме вместе с эзомепразолом ($p < 0,0028$ и $p < 0,0073$ соответственно) [9].

Итак, результаты обширных исследований продемонстрировали низкую способность пантопразола вступать во взаимодействие с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма.

Прогнозируемые нежелательные взаимодействия ИПП и пути их минимизации

Все ИПП подвергаются интенсивному метаболизму в печени преимущественно под влиянием изофермента CYP2C19. Наряду с последним в их метаболизме принимают участие и другие изофер-

менты, в частности CYP3A4. Меньшее сродство к CYP2C19 и CYP3A4 по сравнению с другими ИПП имеет пантопразол [14]. Он трансформируется в основном под влиянием сульфотрансферазы — фермента, не относящегося к системе цитохрома P450. В связи с этим обоснованно предположение о том, что из числа ИПП именно пантопразол наиболее безопасен при необходимости проведения комбинированной терапии с назначением лекарственных препаратов, метаболизирующихся CYP2C19 (см. таблицу).

Подтверждением этого является относительная безопасность сочетания *клопидогрела* с пантопразолом при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, продемонстрированная в клинических наблюдениях последних лет.

Доказанная эффективность антитромбоцитарной терапии сделала ее необходимым компонентом долгосрочного лечения больных, перенесших острый коронарный синдром, и пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (стентирования коронарных сосудов). Традиционно с этой целью применяются ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, комбинированное назначение которых снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в том числе опасность повторного инфаркта миокарда, тромбоза стента и смерти.

Между тем двойная антитромбоцитарная терапия обладает не только преимуществами, но и недостатками, среди которых наиболее значимы осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, прежде всего гастроинтестинальные кровотечения. Как показали исследования, снизить вероятность гастроинтестинальных кровотечений, связанных с двойной антитромбоцитарной терапией, позволяет применение фармакологической защиты в виде ингибиторов протонной помпы.

На 32-й ежегодной конференции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions — SCAI) были представлены материалы, свидетельствующие о том, что использование клопидогрела под фармакологическим прикрытием некоторых ИПП значительно повышает риск возникновения у пациентов значительных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Вывод сделан по результатам широкомасштабного исследования, проведенного в США при анализе базы данных Medco, касавшихся риска осложнений при одновременном приеме ИПП и клопидогрела после проведенного стентирования.

Установлено, что опасность возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений у больных, принимавших ИПП совместно с клопидогрелом ($n=9862$), достигала 25%, в то время как у не принимавших ИПП ($n=6828$) — 17,9%. В связи с этим SCAI выпустило официальное заявление, в котором говорится

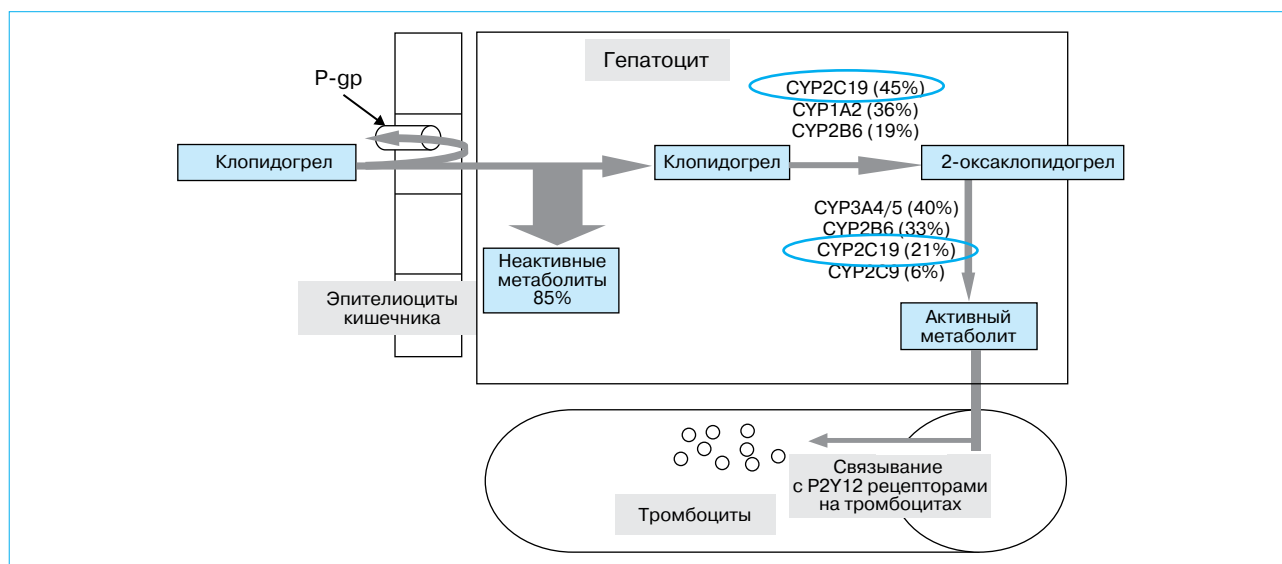


Рис. 2. Механизм взаимодействия клопидогрела с ИПП (омепразолом и эзоприазолом)

о необходимости дополнительного изучения данной проблемы.

Опубликованные в 2009 г. результаты популяционного когортного исследования типа случай—контроль среди жителей Онтарио в возрасте 66 лет и старше ($n=13\,636$), которые начали прием клопидогрела с ИПП после окончания стационарного лечения по поводу *острого инфаркта миокарда* (ОИМ), продемонстрировали отсутствие связи приема пантопразола с повторным ОИМ (ОШ 1,02, 95% ДИ 0,70–1,47). Напротив, прием других ИПП с клопидогрелом был ассоциирован с повышением риска рецидива ОИМ в течение 90 дней после выписки из стационара на 40% (ОШ 1,40, 95% ДИ 1,10–1,77).

FDA сообщает о вероятности уменьшения эффекта клопидогрела при приеме ИПП (омепразола) и о нежелательности использования такой комбинации. Поэтому сопутствующую терапию клопидогрелом и ИПП (кроме пантопразола) рекомендуется по возможности ограничить.

European Medicines Agency в опубликованном письме признает, что есть достаточно данных, свидетельствующих о том, что омепразол имеет значимое лекарственное взаимодействие с клопидогрелом, которое должно быть внесено в инструкцию по применению лекарственных средств [30].

Все используемые в настоящее время ИПП (омепразол, эзомепразол, пантопразол, рабепразол, лансопразол, декслансопразол) преобразуются в активные формы в кислой среде париетальных клеток желудка и метаболизируются системой цитохрома P450 (чаще всего изоферментами CYP2C19 и CYP3A4), конкурентно ингибируя активность этих ферментов в отношении других лекарственных препаратов [17]. Константы ингибирования метаболизма CYP3A4 для всех ИПП,

определенные *in vitro*, превышают плазменные концентрации, достигаемые препаратами *in vivo* [22, 24]. Поэтому клинически значимой является конкуренция клопидогрела и ИПП только за CYP2C19-опосредованный метаболизм. Именно CYP2C19 в печени является главным изоферментом, который преобразует клопидогрел (изначально не является активным соединением) в активный метаболит, который, попадая в кровь, блокирует рецепторы к АДФ на тромбоцитах и вызывает антиагрегантный эффект, который и способствует профилактике тромбозов.

В условиях применения вместе с клопидогрелом ИПП, которые имеют аффинность к CYP2C19, происходит угнетение образования активного метаболита клопидогрела и ослабление антиагрегантного действия. Конкретно этим обусловлен рост сердечно-сосудистых событий тромботического генеза при применении подобного рода комбинаций.

Однако степень аффинности разных представителей группы ИПП к CYP2C19 различна, что и обуславливает разную степень взаимодействия этих препаратов с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися данным изоферментом, и чем выше этот аффиннитет, тем более значимым является взаимодействие с клопидогрелом. Наибольший аффиннитет к CYP2C19 характерен для омепразола и эзоприазола, наименьший — для пантопразола [14]. В связи со сказанным FDA считает нецелесообразным совместный прием клопидогрела с омепразолом или эзоприазолом и в качестве альтернативы рекомендует применять пантопразол, который практически не взаимодействует с клопидогрелом [29]. Соответствующие предупреждения и рекомендации уже внесены в инструкцию по медицинскому применению клопидогрела (рис. 2).

Имеющиеся на сегодняшний день данные исследований *in vitro* и *in vivo* позволяют считать пантопразол наиболее безопасным для применения в комплексной терапии с целью уменьшения нежелательных реакций, возникающих в результате межлекарственного взаимодействия. Наиболее часто назначаемым на территории России пантопразолом является нольпаза.

Список литературы

1. Блюме Х., Донат Ф., Варнке А., Шуг Б.С. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы: Реф. канд. мед. наук. Е.Б. Третьяк.
1. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. «Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors»: Rev. Ye.B. Tretyak MD.
2. Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Consilium Medicum. — 2010. — Т. 12, № 8.
2. Bordin D.S. Treatment safety as criterion of proton pump inhibitor choice for gastroesophageal reflux disease // Consilium Medicum. — 2010. — Vol. 12, N 8.
3. Исаков В.А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении // Клин. фармакол. тер. — 2004. — № 13 (1).
3. Isakov V.A. Safety of proton pump inhibitors at long-term application // Klin. farmakol. ter. — 2004. — N 13 (1).
4. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 304 с.
4. Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramenskaya G.V. Metabolism of pharmaceuticals: scientific bases of the personalized medicine. — M.: GEOTAR-Media, 2008. — 304 p.
5. Милыхина Г. Безопасность антитромбоцитарной терапии: выбор ингибитора протонной помпы. Medicine Review 2012; 2 (20):42–5.
5. Milyukhina G. Safety of antiplatelet therapy: proton pump inhibitor choice. Medicine Review 2012; 2(20): 42-5.
6. Abelo A, Andersson TB, Antonsson M, et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. Drug Metab Dispos 2000; 972.
7. Andersson T, Miners JO, Veronese ME, et al. Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating omeprazole metabolism. Br J Clin Pharmacol 1993; 36:521–30.
8. Bliesath H, Huber R, Steinijans VW, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between pantoprazole and diclofenac. Int J Clin Pharmacol Ther 1996; 34:152–6.
9. Drewelow B, Schaffler K, Reitmeir P. Superior interaction profile of pantoprazole vs esomeprazole after single dose diazepam regarding pharmacodynamic (PD) and kinetic (PK) parameters. Can J Gastroenterol 2006; 20 suppl. A:144
10. Ferron GM, Paul JC, Fruncillo RJ, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between oral pantoprazole and cisapride in healthy adults. J Clin Pharmacol 1999; 39:945–50.
11. Hassan-lin M, Andersson T, Niazi M, et al. A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S-meprazole (esomeprazole) and R-meprazole, in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 2005; 60:779–84.
12. Horai Y, Kimura M, Furue H, et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP 2C19 genotypes. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15:793–803.
13. Howden CW. Clinical pharmacology of omeprazole. Clin Pharmacokinet 1991; 20:38–49.
14. Huber R, Hartmann M, Bliesath H, et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. Int J Clin Pharmacol Therapeut 1996; 34:185–94.
15. Ko J, Sukhova N, et al. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. Drug Metab Dispos 1997; 25 (7), 853–62.
16. Steinijans V.W., Huber R., Hartmann M. et al. Lack of pantoprazole drug interaction in man: an updated review. Int J Clin Pharmacol and Therapeutics 1996; 34, suppl 1, 33–50.
17. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos 2004; 32:821–7.
18. Lorf T, Ramadori G, Ringe B, et al. Pantoprazole does not affect ciclosporin A blood concentration in kidney-transplant patients. Eur J Clin Pharmacol 2000; 55:733–5.
19. Robinson M., Horn J. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. What the Practising Physician Needs to Know. Drugs 2003; 63 (24):2739–54.
20. Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8, suppl. 1:21–5.
21. Meyer UA. Overview of enzymes of drug metabolism. J Pharmacokinet Biopharm 1996; 24:449–59.
22. Pearce RE, Rodrigues AD, Goldstein JA, et al. Identification of the human P450 enzymes involved in lansoprazole metabolism. J Pharmacol Exp Ther 1996; 277:805–16.
23. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004; 329 (7456):15–9.
24. Pump Inhibitors. What the practising physician needs to know. Drugs 2003; 63 (24):2739–54.
25. Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: proteins, pumps, and P-450s. J Am Acad Dermatol 2002; 47:467–84.
26. Simon WA. Pantoprazole: which cytochrome P450 isoenzymes are involved in its biotransformation? [abstract]. Gut 1995; 37:1177.
27. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol. 2011; 71 (5):684–700.
28. Troger U, Stotzel B, Martens-Lobenhoffer J, et al. Severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. BMJ 2002; 324:1497.
29. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm>.
30. 17/03/2010. EMA 174948/2010. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors.