



С. М. Ткач

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Особенности метаболизма, клинические преимущества и безопасность эзомепразола при лечении кислотозависимой патологии

Приведены данные доказательной медицины относительно метаболических и клинических преимуществ эзомепразола в лечении кислотозависимой патологии. Новый препарат эзомепразола — «Эзолонг» можно рассматривать как его современную форму с улучшенными свойствами, оказывающую более быстрый, продолжительный и предсказуемый кислотоснижающий эффект.

Ключевые слова: кислотозависимая патология, ингибиторы протонной помпы, эзомепразол.

Открытие и внедрение в клиническую практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) стало одним из наиболее значимых достижений гастроэнтерологии XX в., поскольку их применение позволило революционизировать лечение кислотозависимых заболеваний и прочно вошло в стандартные схемы антихеликобактерной терапии, позволяющие полностью вылечить большую часть хронических гастритов и пептических язв. ИПП были внедрены в клиническую практику более 25 лет назад и на сегодняшний день являются одними из наиболее часто применяемых медикаментов в клинике внутренней медицины. В настоящее время их постоянно или эпизодически принимает примерно 5% населения развитых стран. Они занимают первое место среди 5 наиболее распространенных препаратов как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. Благодаря доказанной высокой эффективности и безопасности некоторые ИПП перешли в разряд безрецептурных препаратов. В настоящее время эта тенденция сохраняется.

Показания для назначения ИПП

Омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол используют для лечения

нарушений, обусловленных действием хлористоводородной кислоты: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищевода Барретта, пептической язвенной болезни, функциональной и неисследованной диспепсии, синдрома Золлингера — Эллисона и других более редких кислотозависимых заболеваний. Кроме того, ИПП являются обязательным компонентом эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* и применяются для профилактики и лечения НПВП-гастропатий.

Показания к применению ИПП

- Диагностика и лечение ГЭРБ:
 - ИПП-тест;
 - лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ;
 - предупреждение развития осложнений ГЭРБ (язвы, кровотечения, стриктуры);
 - пищевод Барретта, предупреждение аденокарциномы пищевода.
- Лечение пептических язв.
- Лечение и профилактика язвенных кровотечений:
 - профилактика образования стрессовых язв.
- Эрадикация инфекции *H. pylori*.
- Профилактика и лечение НПВП-гастропатий.
- Эмпирическое лечение диспепсии.
- Синдром Золлингера — Эллисона.

- Повышение эффективности заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.
- Уменьшение всасывания железа при гемохроматозе.

Особенности метаболизма ИПП

До выведения из организма все ИПП подвергаются значительной биотрансформации в печени с участием системы CYP P450, включающей около 250 видов цитохрома P450, которые участвуют не только в метаболизме лекарственных препаратов, но и в синтезе стероидов, превращении гемоглобина в билирубин, а также выполняют другие функции [6]. Обозначение энзимов цитохрома P450 состоит из названия семейства (CYP1, CYP2, CYP3), подсемейства (A, B, C, D, E) и соответствующего порядкового номера, например, 19 в CYP2C19. Частота и значимость каждого из ферментов цитохрома P450 неодинаковы. Наиболее яркое различие между частотой и значимостью наблюдается у фермента CYP2D6, который обеспечивает распад большого числа высокоэффективных фармакологических субстанций в разных органах. В случае его ограниченной способности расщеплять лекарственные средства возникают существенные клинические проблемы. Иногда они настолько выражены, что многие фармацевтические компании крайне неохотно разрабатывают вещества, которые расщепляются с помощью CYP2D6.

Из группы изоферментов CYP-системы в метаболизме ИПП (за исключением рабепразола) участвуют преимущественно (> 80 %) CYP2C19 (S-мефенитоингидроксилаза) и CYP3A4 [15].

Омепразол — препарат-прототип ИПП метаболизируется преимущественно при участии изофермента CYP2C19 до метаболита 5-гидроксиомепразола, который трансформируется изоферментом CYP3A4 в сульфен 5-гидроксиомепразола. Изофермент CYP3A4 напрямую метаболизирует омепразол до сульфена омепразола, который далее трансформируется изоферментом CYP2C19 до сульфена 5-гидроксиомепразола. Метаболизм эзомепразола похож на метаболизмом омепразола, но 5'-гидроксилирование происходит медленнее, чем в рацемической смеси. Омепразол, как и эзомепразол, после повторного введения ингибирует активность изофермента CYP2C19, вероятно, из-за образования метаболитов (сульфенов). Этот феномен может вызывать повышенную концентрацию в плазме крови указанных ИПП, что способствует как удлинению продолжительности их кислотоснижающего эффекта, так и усилению антихеликобак-

терного действия кларитромицина в составе эрадикационной терапии.

Лансопразол метаболизируется преимущественно изоферментами CYP2C19 и CYP3A4 в 5-гидроксилансопразол и сульфен лансопразола. Пантопразол, как и другие ИПП, первоначально метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4 до гидроксипантопразола или сульфена пантопразола, а далее с помощью сульфотрансферазы быстро преобразуется в сульфат пантопразола, что несколько снижает вероятность потенциально опасных лекарственных взаимодействий. Первичный путь метаболизма рабепразола заключается в неферментативном восстановлении до тиоэфирного соединения. При участии изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 до деметилированного рабепразола или сульфена рабепразола окисляется незначительная доля вещества [15].

Несмотря на схожий метаболизм разных ИПП, они существенно отличаются степенью зависимости их деградации от упомянутых изоферментов CYP-системы.

Генетические полиморфизмы изофермента CYP2C19

Существует такое понятие как полиморфизм P450. Его смысл заключается в различном генетическом контроле активности некоторых ферментов цитохрома P450 в разных популяциях. Этот феномен обуславливает неодинаковую ферментативную активность данной системы у разных людей. К полиморфным энзимам относят CYP2C19, 2D6 и 1A2. В случае использования препаратов с узким терапевтическим «окном», метаболизирующихся этими ферментами, их генетически обусловленная сниженная активность может приводить к повышению уровня препарата в крови, экстремальному изменению картины крови и неконтролируемым фармакологическим воздействиям [5, 6].

Феномен полиморфизма указанных ферментов P450 имеет по крайней мере два клинически значимых эффекта. Во-первых, он может быть связан с генетически обусловленной индивидуальной вариабельностью фармакологического эффекта некоторых препаратов, взаимодействующих с указанными энзимами. Во-вторых, если два или более препаратов метаболизируются одним из этих ферментов, то это неизбежно приведет к их взаимодействию и, возможно, к взаимному антагонизму, что может вызвать повышение концентрации препарата в сыворотке крови, увеличить период его полураспада и в худшем случае — привести к побочным действиям [6, 15].

В настоящее время наиболее изученный пример этого феномена — полиморфизм фермента CYP2C19, определяющий выраженные индивидуальную и этническую вариабельность фармакокинетических показателей ИПП. Напомним, что белок CYP2C19 состоит из 490 аминокислот, которые кодируются геном CYP2C19. Последний состоит из 9 экзонов и расположен на хромосоме 10 (10q24.1-q24.3). Белок CYP2C19 присутствует преимущественно в печени, а кроме того, проявляет значительную активность в стенке кишечника. В разных этнических группах частота генетических полиморфизмов CYP2C19 варьирует. Так, чаще всего этот феномен фиксируют у японцев (15–22,5%), китайцев (13–20%) и жителей островного государства Вануату, что в Меланезии (70%) [5, 6].

CYP2C19*1 представляет собой аллель дико-го типа и считается нормальным. Дефицит CYP2C19 наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время известны несколько его мутантных аллелей. У так называемых медленных метаболизаторов чаще всего встречаются 2 аллеля: сплайсинг-дефект экзона 5 (CYP2C19*2; замена одного основания G > A) и преждевременный стоп-кодон в позиции 636 экзона 4 (CYP2C19*3; замена одного основания G > A). В обоих аллелях («нулевых» аллелях) преждевременный стоп-кодон приводит к появлению урезанного белка и неактивного фермента. Аллель CYP2C19*2 встречается почти исключительно у европеоидов, в то время как мутация CYP2C19*3 отмечена преимущественно у азиатов [6, 15].

Исходя из скорости метаболизма субстратов CYP2C19, можно выделить три группы пациентов. «Быстрым метаболизатором» (с повышенной ферментативной активностью) называют пациента с комбинацией генотипа *1/*1, «промежуточным метаболизатором» (с умеренной ферментативной активностью) — с сочетанием генотипов *1/*2 и *1/*3, «медленным метаболизатором» (со сниженной ферментативной активностью) — с генотипами *2/*2, *2/*3 и *3/*3. Недавно был описан новый вариантный аллель (аллель CYP2C19*17, -806C > T и -3402C > T), ответственный за ультрабыстрый метаболизм CYP2C19. Использование термина «экстенсивный» или «ультрабыстрый» метаболизатор вносит путаницу: в одних работах им обозначают пациентов с комбинацией *1/*1 или как минимум с одним функциональным аллелем, в других — с комбинацией *1/*1, *1/*2 и *1/*3 [6, 15].

По данным исследований, проведенных еще в конце 1990-х, во всех изученных популяциях

большинство пациентов относилось к группе «быстрых» метаболизаторов, меньшинство — к «медленным». Считается, что в европеоидной популяции частота индивидуумов с медленным метаболизмом CYP2C19 составляет 2,3–8,5%, тогда как распространенность «медленных» метаболизаторов среди китайцев и японцев — 8–23%.

Мы провели первое в Украине предварительное пилотное исследование по изучению частоты полиморфизма CYP2C19 у 20 больных ГЭРБ, которое показало несколько иные результаты и может иметь практическое значение. Генотип CYP2C19*1/*1 (группа «быстрых метаболизаторов») был выявлен у 16 (80%) больных, генотип CYP2C19*1/*2 (группа «промежуточных метаболизаторов») — у 1 (5%), генотип CYP2C19*2/*2 — у 4 (15%) больных. Таким образом, по предварительным данным, в нашей популяции количество пациентов с промежуточным или медленным метаболизмом ИПП оказалось по меньшей мере в 2 раза большим, чем это считалось ранее. Для более точного ответа необходимо провести более масштабные и расширенные исследования.

У пациентов, которых принято считать «медленными» и «промежуточными» метаболизаторами и у которых активность гидроксилазы CYP2C19 снижена, обычно выявляют повышенные концентрации ИПП в плазме крови, их клиническая эффективность выше, тогда как у «ультрабыстрых» и «быстрых» метаболизаторов плазменные концентрации препаратов могут отмечаться на уровне ниже оптимальных и, соответственно, антисекреторный эффект и клиническая эффективность как при лечении кислото-зависимой патологии, так и при проведении антихеликобактерной терапии существенно ниже [5, 42]. Например, средние показатели рН кислотности желудка после приема однократной дозы 20 мг омепразола выше у «медленных» метаболизаторов (4,1–4,47), по сравнению с «промежуточными» (3,3) и «быстрыми» метаболизаторами (2,1–2,3). После 8-дневного лечения средние показатели рН кислотности желудка составляли соответственно 5,9, 4,7 и 4,1. Доля времени с рН > 4 у «медленных» метаболизаторов была существенно выше (92%) по сравнению с «промежуточными» (72%) или «быстрыми» метаболизаторами (37%) [5].

Таким образом, стандартные рекомендованные дозы омепразола и лансопразола не могут обеспечить необходимый уровень подавления секреции кислоты у «быстрых» метаболизаторов, которые составляют большинство популя-

ции. Поэтому данной группе пациентов, вероятно, необходимо повышать дозы препаратов либо применять ИПП с другим типом метаболизма, менее зависящим от генетического полиморфизма CYP2C19, например, стереоизомеры ИПП. В частности, эзомепразол, являющийся левовращающим стереоизомером омепразола, демонстрирует более высокую метаболическую устойчивость с более высокой биодоступностью в силу самостоятельного ингибирующего действия на CYP2C19. Поскольку меньшее количество S-изомера подвергается клиренсу после воздействия изофермента CYP2C19, возникающее в результате этого повышение плазменной концентрации в случае эзомепразола обеспечивает более эффективный контроль секреции желудочного сока, чем при приеме других ИПП в стандартных дозах, независимо от генотипа CYP2C19. Предполагают, что эзомепразол преобразует фенотип «быстрого» метаболизатора в фенотип «медленного». Поэтому контроль кислотности желудка при приеме эзомепразола считают более предсказуемым, выраженным и стабильным [5, 15, 21].

Клинические преимущества эзомепразола

Синтез, изучение особенностей метаболизма, клинической эффективности и безопасности эзомепразола — первого оптического стереоизомера среди ИПП, а также его появление на фармацевтическом рынке ознаменовали новый этап в лечении кислотозависимой патологии. За технологию создания эзомепразола в 2000 г. была присуждена Нобелевская премия по химии [21]. По сравнению со своими предшественниками эзомепразол имеет улучшенные свойства: после приема внутрь он быстрее и лучше усваивается, выделяет большее количество активного вещества, блокирующего выработку кислоты, действует более длительно, при краткосрочном применении практически не вызывает каких-либо существенных побочных эффектов. В отличие от других подобных препаратов этого класса при использовании эзомепразола кислотоснижающий эффект более предсказуемый и более продолжительный. В связи с этим в настоящее время большинство гастроэнтерологов рассматривают эзомепразол как наиболее эффективный кислотоснижающий препарат. Этот факт подтверждает и то, что оригинальный эзомепразол (молекула эзомепразола) занимает третье место по продаже среди всех применяемых в мире медикаментов.

Эзомепразол в дозе 40 мг/сут более эффективен для поддержания внутрижелудочного pH на

уровне 4 или выше (уровень, необходимый для контроля за симптомами ГЭРБ и заживления эзофагитов) по сравнению с другими ИПП, назначаемыми в стандартных дозах [8, 14]. В частности, при сравнении ночного pH при применении эзомепразола в дозе 40 мг/сут и пантопразола в дозе 40 мг/сут оказалось, что процент времени с поддержанием внутрижелудочного pH на уровне 4 или выше составлял 85,4% при применении эзомепразола и 63,6% при использовании пантопразола ($p = 0,0001$) [13, 27, 36]. Ночной кислотный прорыв, определяющийся как значение внутрижелудочного pH < 4 на протяжении не менее одного часа между 22 и 06 часами, отмечен у 26,7% лиц, получавших эзомепразол, и у 73,3% лиц, получавших пантопразол ($p = 0,009$) [33].

В 4 слепых рандомизированных перекрестных исследованиях пациентов с ГЭРБ однократный прием эзомепразола в дозе 40 мг/сут сравнивали с приемом других ИПП в стандартных дозах один раз в сутки относительно их эффектов на интрагастральный pH. Средний процент общего времени с интрагастральным pH > 4,0 в первый день при приеме эзомепразола оказался достоверно выше по сравнению с лансопразолом в дозе 30 мг (соответственно 9,7 и 8,0 ч; $p = 0,0182$), пантопразолом в дозе 40 мг (12,1 и 7,0 ч; $p < 0,001$) и рабепразолом в дозе 20 мг (9,8 и 7,1 ч; $p = 0,002$). На 5-й день приема эзомепразол также ассоциировался с достоверно более высоким процентом времени интрагастрального pH > 4,0 по сравнению с лансопразолом в дозе 30 мг (13,8 и 10,7 ч; $p < 0,001$), омепразолом в дозе 20 мг (16,8 и 10,5 ч; $p < 0,001$), пантопразолом в дозе 40 мг (16,1 и 10,8 ч; $p < 0,001$) и рабепразолом в дозе 20 мг (14,3 и 10,7 ч; $p < 0,001$) [16, 17, 27].

В нескольких клинических испытаниях проведено сравнение эзомепразола с другими ИПП для заживления ГЭРБ. В целом в эти исследования были включены 13 797 пациентов с эрозивной ГЭРБ. Контрольные эндоскопические исследования проводились на 4-й и 8-й неделе лечения [15]. В 5 из 8 исследований было показано, что однократный прием 40 мг эзомепразола приводил к более высокой частоте заживления эрозивного эзофагита после 4 и 8 нед терапии по сравнению с однократным приемом 20 мг омепразола, 30 мг лансопразола и 40 мг пантопразола [4, 9, 10, 13, 24, 31]. В одном из исследований было установлено, что уровень заживления у пациентов с исходным умеренным или тяжелым эрозивным эзофагитом (степень C или D по Лос-Анджелесской классификации) при использовании эзомепразола был значительно выше, чем

для омепразола на 4-й (60,8% против 47,9%, $p = 0,02$) и 8-й (88,4% против 77,5%, $p = 0,007$) неделе. Статистически значимая разница отсутствовала у пациентов с легким (степень А или В по Лос-Анджелесской классификации) эрозивным эзофагитом [32].

Проведено пять метаанализов эффективности разных ИПП, три из которых были посвящены эффектам разных ИПП (включая эзомепразол) в отношении заживления эрозивного эзофагита [8, 14, 16, 28, 38]. В последний метаанализ, сравнивающий эффективность ИПП при кратковременном использовании [14], были включены два исследования, в которых оценивалась степень заживления при использовании 40 мг эзомепразола по сравнению с 20 мг омепразола один раз в сутки [31, 32]. Авторы пришли к выводу о том, что эзомепразол превосходил по эффективности омепразол. Другой метаанализ сравнения эффективности ИПП в лечении ГЭРБ и пептической язвы [38] включал три исследования, в которых использовали эзомепразол в дозе 40 мг один раз в сутки с омепразолом в дозе 20 мг один раз в сутки или лансопразолом в дозе 30 мг один раз в сутки. Авторы установили, что эзомепразол превосходил по эффективности в заживлении эрозивного эзофагита и скорости исчезновения симптомов другие ИПП [56]. В метаанализ эффективности ИПП в остром лечении рефлюксного эзофагита [28] были включены три исследования, сравнивающие эффективность эзомепразола в дозе 40 мг и омепразола в дозе 20 мг два раза в сутки. Применение эзомепразола сопровождалось более высоким уровнем заживления, чем использование омепразола на 4-й (относительный риск (ОР) — 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,10–1,18) и 8-й (ОР — 1,08; 95% ДИ — 1,05–1,10) неделе. Другой метаанализ тех же исследователей, сравнивающий эффективность эзомепразола с другими ИПП в заживлении эрозивного эзофагита [8], включал все рандомизированные исследования, проведенные к 2006 г. Авторы пришли к заключению, что применение эзомепразола ассоциировалось с более высокой степенью заживления по сравнению со стандартными дозами ИПП на 4-й (ОР — 0,92; 95% ДИ — 0,90–0,94; $p < 0,00001$) и на 8-й (ОР — 0,95; 95% ДИ — 0,94–0,97; $p < 0,00001$) неделе.

Лекарственные взаимодействия при приеме ИПП

Кислотозависимые заболевания часто требуют длительного медикаментозного лечения, и пациентам, постоянно принимающим ИПП

(особенно людям пожилого возраста и больным с сопутствующими заболеваниями), в течение этого времени могут потребоваться также другие лекарственные препараты. В связи с этим необходимо учитывать возможные последствия лекарственного взаимодействия при комбинированном применении препаратов.

Многие клинически значимые примеры нежелательного лекарственного взаимодействия связаны с печеночным окислительным метаболизмом, опосредованным системой CYP450. В частности, ИПП могут изменять метаболизм других препаратов путем индукции или ингибирования ферментов цитохрома P450. Это особенно важно учитывать в случае с пациентами, которые принимают препараты с узким терапевтическим окном. Помимо ИПП, клинически значимыми субстратами CYP2C19 считаются следующие группы препаратов: антиконвульсанты, седативные препараты и миорелаксанты (например, фенитоин, мефенитоин, диазепам, флунитразепам, фенобарбитал, гексобарбитал, мефобарбитал и карисопродол), а также определенные антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин и моклобемид) и некоторые другие лекарства, например пропранолол, варфарин и клопидогрель [6, 15].

Антитромбоцитарный эффект клопидогреля отличается у разных пациентов. Так, пациенты с медленным метаболизмом препарата не могут эффективно преобразовывать клопидогрель в его активную форму, что приводит к снижению антитромбоцитарного эффекта. Генетические изменения в CYP2C19 связаны с более чем 50% повышением риска серьезных клинических исходов, включая смерть в результате сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда или инсульта, а также трехкратным повышением риска тромбоза стента у пациентов, получающих клопидогрель [20].

В последнее время внимание кардиологов и гастроэнтерологов привлекли сведения о якобы негативном влиянии некоторых ИПП (в первую очередь омепразола и лансопразола) на антитромбоцитарное действие клопидогреля, который, как и ИПП, подвергается метаболизму в печени до своей активной формы с участием изофермента CYP2C19 (CYP3A4) [21]. Этот феномен, по-видимому, возникает из-за конкуренции между ИПП и клопидогрелем за один и тот же фермент CYP2C19 [6].

В нескольких недавних исследованиях сообщалось об ухудшении прогноза у пациентов, од-

новременно принимающих клопидогрель и ИПП. Как известно, клопидогрель назначают после острого инфаркта миокарда или постановки коронарного стента, при этом для профилактики гастроинтестинального кровотечения часто назначают ИПП.

Обсервационные исследования и вторичные анализы данных клинических исследований этого вопроса показали противоречивые результаты. Так, в исследовании 8205 ветеранов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, смерть вследствие повторной госпитализации наступила у 615 (20,8%) пациентов, получавших клопидогрель без ИПП, и у 1561 (29,8%), получавшего клопидогрель в сочетании с ИПП, что повышало риск смерти или повторной госпитализации (добавочный относительный риск — 1,25) [39]. Большое ретроспективное исследование стентированных пациентов, в течение 1 года получавших клопидогрель, показало большую частоту развития острого коронарного синдрома у 4521 больного из числа принимавших клопидогрель и ИПП по сравнению с 9862 больными, принимавшими клопидогрель как монотерапию (32,5% против 21,2%) [2]. В другом ретроспективном исследовании D. N. Juurlink и соавт. показали, что среди 13 636 пациентов, которым клопидогрель назначали после выписки из больницы, где они находились по поводу острого инфаркта миокарда, дополнительное назначение ИПП в течение 30 дней ассоциировалось с повторным инфарктом (дополнительный относительный риск — 1,27) [19]. Еще раз подчеркнем, что подавляющее количество исследований в отношении негативных эффектов ИПП на антитромбоцитарное действие клопидогреля касаются только омепразола и лансопразола.

С другой стороны, специальный (post hoc) анализ 4 проспективных рандомизированных клинических исследований частоты сердечно-сосудистых событий после одновременного приема ИПП с клопидогрелем (TRITON-TIMI, PLATO, CURRENT-OASIS-7, CREDO) не подтвердил наличия негативных эффектов. Ни в одном из этих исследований, включавших в целом 50 тыс. пациентов, не было показано значительного увеличения частоты сердечно-сосудистых событий [7, 11, 12, 26, 27, 30]. В последнем двойном слепом клиническом исследовании с двойной имитацией фазы III «Клопидогрель и оптимизация событий со стороны желудочно-кишечного тракта» (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events [COGENT]) были получены другие результаты.

В этом исследовании пациенты с коронарными нарушениями получали двойную антитромбоцитарную терапию комбинацией ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля. Участники исследования были рандомизированы в группу приема ИПП (омепразол в дозе 20 мг) либо в группу приема плацебо. Было обследовано 3863 пациента, из них 3627 были включены в исследование со средним сроком наблюдения 133 дня. У этих пациентов было зафиксировано 136 сердечно-сосудистых (группа омепразола — 69, группа плацебо — 67; $p > 0,05$) и 105 гастроинтестинальных (группа омепразола — 38, группа плацебо — 67; $p = 0,007$) событий. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение омепразола в сочетании с клопидогрелем снижало риск развития желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с комбинацией клопидогреля и плацебо и не приводило к повышению риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Таким образом, исследование COGENT не подтвердило гипотезу о том, что омепразол оказывает негативное влияние на антитромбоцитарную активность клопидогреля [3]. Систематический обзор 68 обсервационных исследований, посвященных изучению клинических последствий совместного применения ИПП и клопидогреля, не подтвердил, что такое сочетание препаратов (включая омепразол и эзомепразол) приводит к повышенной частоте нежелательных сердечно-сосудистых осложнений [34].

Что касается эзомепразола, то поскольку он имеет улучшенный по сравнению с омепразолом метаболический профиль и меньше взаимодействует с CYP2C19 (только 1/3 часть эзомепразола метаболизируется CYP2C19), его межлекарственные взаимодействия с клопидогрелем менее вероятны. В своем исследовании J. M. Siller-Matula и соавт. (2009) показали, что одновременный прием пантопразола или эзомепразола с клопидогрелем не вызывал нарушений ответа на терапию клопидогрелем в дозе 75 мг/сут у 300 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство [35]. Не было также обнаружено разницы в уровне АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов с/без одновременного применения ИПП и каких-либо отличий между эзомепразолом и пантопразолом [41].

Таким образом, в целом анализ показывает, что имеющиеся данные о потенциальном негативном взаимодействии между ИПП и клопидогрелем противоречивы и неубедительны [18, 25, 37]. С учетом этого Американский колледж кардиологии, Американская кардиологическая ассоциация

ция и Американский колледж гастроэнтерологии выступили с заявлением относительно совместного применения ИПП и клопидогреля [1]. Суть этого заявления заключается в том, что, поскольку межлекарственные взаимодействия между ИПП и клопидогрелем пока не изучены на большом количестве пациентов и не получены убедительные доказательства того, что применение ИПП снижает способность клопидогреля предупреждать коронарные синдромы, пациенты, получающие эти препараты, не должны менять медикаментозные режимы до тех пор, пока это специально не порекомендует их лечащий врач. Пациенты с наличием кислотозависимой патологии и высоким риском развития НПВП-гастропатий при необходимости приема НПВП или малых доз ацетилсалициловой кислоты по-прежнему должны обязательно принимать ИПП [12]. В настоящее время под эгидой FDA проводится исследование по установлению взаимосвязи между определенными генетическими факторами, приемом некоторых лекарственных средств, включая ИПП, и эффективностью клопидогреля.

Еще раз отметим, что в целом ИПП считаются не только наиболее эффективными, но и безопасными препаратами, особенно при краткосрочном лечении кислотозависимых расстройств. По совокупности кислотоснижающего эффекта и безопасности препаратом выбора следует считать эзомепразол.

Эзомепразол немедленного высвобождения

Подавляющее большинство доступных в настоящее время пероральных ИПП имеют различные кишечнорастворимые покрытия (гранулированные, покрытые желатиновой капсулой, таблетки или слоистые таблетки, содержащие в медиальном слое микрокапсулы с активным веществом и предназначенные для защиты кислотонеустойчивых ИПП от разрушения кислотой в желудке). Вследствие этого они имеют потенциальный недостаток — задержку абсорбции препарата и поэтому называются ИПП отсроченного высвобождения (ОВ). Несколько лет назад были впервые разработаны формы ИПП с немедленным высвобождением (НВ), которые продемонстрировали лучшую фармакокинетику

и фармакодинамику по сравнению со стандартными препаратами ОВ. Утвержденная FDA форма ИПП НВ (зегерид), доступная в виде саше, капсул или жевательных таблеток, состоит из чистого порошка омепразола с кишечнонерастворимым покрытием (40 или 20 мг в дозе) в сочетании с 1680 мг натрия бикарбоната (содержащего 460 мг натрия). Антисекреторный эффект омепразола НВ более быстрый и продолжительный, чем у классических ИПП ОВ. Раннее повышение внутрижелудочного рН вследствие кислотонейтрализующего потенциала бикарбоната натрия активирует ИПП путем высвобождения гастринина, а также ускоряет его абсорбцию и увеличивает биодоступность, изменяя фармакокинетику препарата. Все эти процессы трансформируются в независимый от приема пищи антисекреторный эффект и более быструю и глубокую кислотосупрессию.

В настоящее время на рынке Украины имеется не только классический эзомепразол ОВ, но и эзомепразол НВ — «Эзолонг» («Синмедик», Индия). «Эзолонг» состоит из чистого порошка эзомепразола с кишечнонерастворимым покрытием (40 или 20 мг в дозе) в сочетании с 1680 мг натрия бикарбоната (содержащего 460 мг натрия).

Препарат обладает рядом существенных преимуществ, свойственных эзомепразолу, которые выгодно отличают его от других ИПП, — его антисекреторный эффект не только более быстрый, чем классических ИПП ОВ (он начинает действовать уже через несколько минут), но и более длительный. В частности, однократный утренний прием «Эзолонга» обеспечивает значительно более эффективный контроль 24-часовой кислотности по сравнению с лансопразолом и пантопразолом, тогда как прием перед сном — более эффективный контроль ночной секреции кислоты по сравнению с лансопразолом и стандартным эзомепразолом. Кроме того, эзомепразол, являясь стереоизомером, сам по себе является более эффективным и предсказуемым препаратом, чем другие ИПП. Таким образом, мы можем рассматривать «Эзолонг» как современную форму ИПП с улучшенными свойствами, оказывающую более быстрый, продолжительный и предсказуемый кислотоснижающий эффект.

Список літератури

- Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56 (24). — P. 2051—2066.
- Banerjee S., Weideman R.A., Weideman M.W. et al. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 107. — P. 871—878.
- Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363 (20). — P. 1909—1917.
- Castell D.O., Kahrilas P.J., Richter J.E. et al. Esomeprazole 40 mg compared with lansoprazole 30 mg in the treatment of erosive esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 575—583.
- Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors // *Ind. J. Med. Res.* — 2008. — Vol. 127 (6). — P. 521—530.
- Destá Z.X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — Vol. 41 (12). — P. 913—958.
- Dunn S.P., Macaulay T.E., Brennan D.M. et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial [Abstract] // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118 (18). — P. S_815, Abs 3999.
- Edwards S.J., Lind T., Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors PPIs for the healing of reflux oesophagitis — a comparison of esomeprazole with other PPIs // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24. — P. 743—750.
- Fennerty M.B., Johanson J.F., Hwang C. et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 455—463.
- Frazzoni M., Manno M., De Micheli E. et al. Intra-oesophageal acid suppression in complicated gastro-oesophageal reflux disease: esomeprazole versus lansoprazole // *Dig. Liver. Dis.* — 2006. — Vol. 38. — P. 85—90.
- García Rodríguez L.A., Johansson S., Nagy P., Soriano L. Cea. Use of clopidogrel and proton pump inhibitors after a serious acute coronary event: Risk of coronary events and peptic ulcer bleeding // *Thrombosis and Haemostasis.* — 2013. — Vol. 7. — P. 110.
- Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 256—260.
- Gillessen A., Beil W., Modlin I.M. et al. 40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38. — P. 332—340.
- Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B. et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: A meta-analysis of randomized clinical trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1452—1458.
- Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors // *Pharmacogenomics.* — 2011. — Vol. 12 (6). — P. 873—888.
- Hatlebakk J.G. Review article: gastric acidity — comparison of esomeprazole with other proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17 (suppl. 1). — P. 10—15.
- Johnson D.A., Stacy T., Ryan M. et al. A comparison of esomeprazole and lansoprazole for control of intragastric pH in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 129—134.
- Juhasz M., Herszényi L., Tulassay Z.S. Current standings of the proton pump inhibitor and clopidogrel co-therapy: review on an evolving field with the eyes of the gastroenterologist // *Digestion.* — 2010. — Vol. 81 (1). — P. 10—15.
- Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel // *CMAJ.* — 2009. — Vol. 180. — P. 713—718.
- Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite // *Drug Metab. Dispos.* — 2010. — Vol. 38. — P. 92—99.
- Kendall M.J. Review article: Esomeprazole — the first proton pump inhibitor to be developed as an isomer // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17 (suppl. 1). — P. 1—4.
- Klok R.M., Postma M.J., van Hout B.A. et al. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1237—1245.
- Kwok C.S., Loke Y.K. Effects of proton pump inhibitors on platelet function in patients receiving clopidogrel: a systematic review // *Drug Saf.* — 2012. — Vol. 35. — P. 127—139.
- Labenz J., Armstrong D., Lauritsen K. et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 739—746.
- Laine L., Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105 (1). — P. 34—41.
- Mehta S.R., Tanguay J.-F., Eikelboom J.W. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial // *Lancet.* — in press. — accessed on line
- Miehlke S., Madisch A., Kirsch C. et al. Intra-gastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily — a randomized, two-way crossover study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 963—967.
- Miner P. Jr., Katz P.O., Chen Y. et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2616—2620.
- O'Donoghue M., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Absence of an interaction between drugs metabolised by cytochrome p450 enzymes and the benefit of treatment with prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: A TRITON-TIMI 38 analysis // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374 (9694). — P. 989—997.
- Ray W.A., Murray K.T., Griffin M.R. et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 152. — P. 337—345.
- Rohss K., Lind T., Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 60. — P. 531—539.
- Schmitt C., Lightdale C.J., Hwang C. et al. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole 40 mg, and omeprazole 20 mg for the treatment of erosive esophagitis // *Dig. Dis. Sci.* — 2006. — Vol. 51. — P. 844—850.
- Scholten T., Gatz G., Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18. — P. 587—594.
- Siller-Matula J.M., Jilma B., Schror K.C., Hubers K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 8. — P. 2624—2641.
- Siller-Matula J.M., Spiel A.O., Lang I.M. et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel // *Am. Heart J.* — 2009. — Vol. 157. — P. 148.e1—148.e5.
- Simon B., Muller P., Pascu O. et al. Intra-oesophageal pH profiles and pharmacokinetics of pantoprazole and esomeprazole: a crossover study in patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 15. — P. 791—799.

37. Thomson A. B., Sauve M. D., Kasam N., Kamitakahara H. Safety of long-term use of proton pump inhibitors // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16 (19). — P. 2323—2330.
38. Vakil N., Fennerty M. B. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18. — P. 559—568.
39. Van Boxel O. S., van Oijen M. G., Hagens M. P. et al. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2430—2436.
40. Wilder-Smith C. H., Rohss K., Nilsson-Pieschl C. et al. Esomeprazole 40 mg provides improved intragastric acid control as compared with lansoprazole 30 mg and rabeprazole 20 mg in healthy volunteers // *Digestion.* — 2003. — Vol. 68. — P. 184—188.
41. Zhang R., Ran H.-H., Zhu H.-L. et al. Differential effects of esomeprazole on the antiplatelet activity of clopidogrel in healthy individuals and patients after coronary stent implantation // *J. Int. Med. Res.* — 2010. — Vol. 38. — P. 1617—1625.
42. Zhao F., Wang J., Yang Y. et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // *Helicobacter.* — 2008. — Vol. 13 (6). — P. 532—541.

С. М. Ткач

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Особливості метаболізму, клінічні переваги та безпечність езомепразолу при лікуванні кислотозалежної патології

Наведено дані доказової медицини щодо метаболічних та клінічних переваг езомепразолу в лікуванні кислотозалежної патології. Новий препарат езомепразолу — «Езолонг» можна розглядати як його сучасну форму з поліпшеними властивостями, яка чинить швидший, триваліший та передбачуваний кислотознижувальний ефект.

Ключові слова: кислотозалежна патологія, інгібітори протонної помпи, езомепразол.

S. M. Tkach

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The peculiarities of metabolism, clinical advantages and safety of esomeprazole in acid-related pathology

The article presents the evidence-based data regarding metabolic and clinical advantages of esomeprazole in the acid-related pathology. The new esomeprazole preparation, Esolong, can be considered as its novel formulation with the improved characteristics: the quicker, more prolonged and predictable effects.

Key words: acid-related pathology, proton-pump inhibitors, esomeprazole. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 23 січня 2015 р.