

# ОМЕЗ®\* (омепразол): перечень показаний к применению расширен

Подготовила **Е.С. Вьючнова**, к.м.н., доцент кафедры  
пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета  
Московского государственного медико-стоматологического  
университета им. А.И. Евдокимова

Омез®\* (омепразол) разрешен для применения в период беременности и лактации. Препарат включен в Оранжевую книгу Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA – Food and Drug Administration) как ингибитор протонной помпы с доказанной терапевтической эквивалентностью категории А<sup>1</sup>. Согласно отчету, поступившему в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о результатах мониторинга безопасности лекарственного препарата, Омез®\* характеризуется высоким профилем безопасности.

При использовании препарата не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления. Омез®\* (омепразол) одобрен 16 регуляторными органами мира.

В период беременности и лактации прием любых лекарственных средств нежелателен. Однако избежать применения препаратов удастся не всегда.

Как известно, во время беременности организм женщины претерпевает гормональную перестройку, все органы и системы начинают работать в повышенном режиме: увеличивается объем циркулирующей крови, изменяется тонус гладкой мускулатуры, снижается рецепторная чувствительность, возрастает общая масса тела, увеличивается размер матки, повышается внутрибрюшное и внутриполостное давление, нарушаются моторно-эвакуаторные функции. На этом фоне нередко обостряются имеющиеся кислотозависимые заболевания (КЗЗ), развиваются функциональные расстройства пищеварительного тракта.

Высокая распространенность симптомов, индуцированных воздействием соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при беременности, требует своевременных и эффективных мер. Важно купировать мучительные симптомы и повысить качество жизни, а также обеспечить полноценное сбалансированное питание и улучшить процессы пищеварения матери и плода.

Из всех симптомов КЗЗ у беременных чаще наблюдается изжога – ощущение жжения за/позади грудины<sup>2,3</sup>. Под изжогой беременных понимают изжогу только в период гестации. Римские консенсусы рекомендуют рассматривать симптом изжоги как свидетельство гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) – хронического рецидивирующего заболевания, обусловленного забросом содержимого желудка в пищевод.

Продолжительное воздействие содержимого желудка повреждает слизистую оболочку пищевода, нарушает защитные механизмы слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, запускает процессы воспаления – окислительный стресс, активацию и дегрануляцию тучных клеток, высвобождение медиаторов воспаления и свободных радикалов, потенцирующих цитотоксический эффект<sup>4</sup>. Кроме того, снижение в полости пищевода уровня pH менее 4,0 вследствие обратной диффузии ионов водорода приводит к уменьшению внутриклеточного pH, а следовательно, к деструкции и некрозу клеток пищевода с формированием эрозий и/или язв слизистой оболочки пищевода<sup>5</sup>. Для снижения продукции соляной кислоты париетальными клетками при КЗЗ органов пищеварения используют антисекреторные препараты. В клинической практике применяют две группы таких средств – блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП). В настоящее время последние вышли на первый план, практически полностью вытеснив блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и частично заменив антацидные средства, механизм действия которых основан на химической нейтрализации кислоты желудочного сока.

30-летний опыт применения ИПП показал их высокую эффективность и безопасность (минимальное число побочных реакций) при лечении различных КЗЗ, в частности:

- ГЭРБ;
- хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*;

- эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных действием ацетилсалициловой кислоты и приемом нестероидных противовоспалительных препаратов;
- язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка;
- функциональных расстройств верхних отделов ЖКТ, клинические симптомы которых обусловлены гиперсекреторной деятельностью гастроцитов.

Для использования у беременных разрешены не все ИПП (омепразол, пантопразол, рабепразол, лансопразол, эзомепразол, декслансопразол). В повседневной клинической практике для купирования симптомов КЗЗ (изжога, отрыжка, боль или чувство жжения в эпигастрии, тошнота и др.) акушеры-гинекологи используют в основном ИПП, чаще омепразол.

Свыше 60% беременных испытывают кислотоиндуцированные симптомы более двух раз в неделю в разных триместрах беременности. Согласно результатам исследования клинических проявлений ГЭРБ у 166 беременных, распространенность ГЭРБ в первом триместре составляет 16,9%, во втором – 25,3%, в третьем – до 51,2%. Что касается внепищеводных симптомов ГЭРБ (кашель, боль за грудной, астма) в период гестации, уровень их проявления достаточно низкий<sup>6</sup>.

В американском консенсусе впервые закреплена высокая безопасность ИПП у беременных. FDA присвоило препаратам этой группы категорию безопасности В. Безопасность ИПП, в частности омепразола, у беременных подтверждена результатами ряда проспективных исследований.

В метаанализе 60 исследований с участием 134 940 пациенток<sup>7</sup> не установлено взаимосвязи между приемом ИПП и риском развития патологии плода, самопроизвольных аборт или преждевременных родов. На основании этого исследователи сделали вывод о безопасности ИПП и рекомендовали их беременным с кислотоиндуцированными симптомами и/или обострениями КЗЗ в анамнезе.

В исследовании G. Brunner и соавт.<sup>8</sup> девять женщин принимали от 20 до 60 мг омепразола во время беременности (четыре пациентки в первом триместре).

Осложнений течения беременности, аномалий развития или врожденных уродств у детей не зафиксировано. Причем длительность наблюдения за ними составила 12 лет.

При анализе данных Шведского медицинского регистра рождаемости (Swedish Medical Birth Registry – SMBR) о состоянии 262 новорожденных, матери которых принимали омепразол в период беременности, зарегистрировано восемь (3,1%) врожденных дефектов, что сопоставимо с общим уровнем врожденных аномалий в регистре – 3,9%<sup>9</sup>.

В проспективном когортном исследовании A. Lalkin и соавт.<sup>10</sup> сравнивали исходы беременности в трех группах. 113 беременных первой группы принимали омепразол, 113 второй – блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. 113 пациенток, вошедших в контрольную группу, не получали антисекреторных лекарственных средств. Каких-либо значимых различий в исходах беременности у пациенток трех групп (число живорожденных, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, кесарева сечения, массы тела ребенка при рождении) не выявлено. Частота больших врожденных уродств у младенцев, матери которых принимали омепразол в первом триместре беременности, достигла 5,1% (у четырех из 78). Во второй и контрольной группах аналогичные показатели составили 3,1 (у трех из 98) и 3,0% (у двух из 66) соответственно.

Существуют и другие наблюдения, результаты которых подтверждают безопасность применения омепразола в период гестации. В частности, в Великобритании и Италии под наблюдением находились 134 беременных, принимавших омепразол, циметидин и ранитидин. У женщин, получавших омепразол, родилось 139 живых младенцев (в 11 случаях произошли преждевременные роды). У пяти (3,7%) имели место врожденные уродства, в том числе два порока сердца (дефект межжелудочковой перегородки)<sup>11</sup>. Риск развития врожденных уродств для омепразола составил 0,9, для циметидина и ранитидина – 1,3 и 1,5 соответственно.

Данные метаанализа исследований за 13-летний период с участием 1530 пациенток, принимавших ИПП на ранних сроках беременности, не показали существенного увеличения риска врожденных дефектов, связанного с использованием этих препаратов (отношение шансов 1,12, 95%-ный доверительный интервал 0,86–1,45). Исследователи не нашли значимой связи между использованием ИПП в первом триместре беременности и риском врожденных дефектов. Полученные

результаты позволяют утверждать, что ИПП в целом и омепразол в частности относительно безопасны и могут применяться в первом триместре беременности<sup>12</sup>.

В SMBR приведены данные о состоянии 955 детей, матери которых во время беременности использовали омепразол. 863 беременные принимали препарат по крайней мере в первом триместре, 92 – после первого триместра.

Показатели веса, уровня врожденных пороков развития и перинатальной смертности и показатели по шкале Апгар в исследуемой группе были сопоставимы с данными в общей шведской популяции<sup>13</sup>.

В многоцентровом проспективном контролируемом когортном исследовании участвовали 233 женщины, которым назначали омепразол в первом триместре.

Исходы беременности у них сравнили с таковыми у 868 пациенток контрольной группы. В группе омепразола 3,6% детей родились с уродствами. Эти показатели сопоставимы с данными контрольной группы – 3,8%. Закономерности аномалий среди детей с врожденными дефектами не установлено. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ИПП не несут в себе тератогенного риска для человека<sup>14</sup>.

В литературе описан случай перорального применения омепразола 41-летней женщиной в третьем триместре беременности. Омепразол ей назначили после неэффективной терапии ГЭРБ ранитидином и цизапридом. Прием омепразола не вызвал побочных эффектов у плода. Пациентка продолжила терапию омепразолом (20 мг/сут) в период лактации. Пиковая концентрация омепразола в грудном молоке 58 Нм отмечалась через три часа после приема и была ниже пиковой концентрации в сыворотке крови матери (950 Нм через четыре часа), что свидетельствовало об ограниченности экскреции в материнском молоке<sup>15</sup>.

Помимо изжоги распространенным осложнением при беременности является железодефицитная анемия (ЖДА).

ЖДА – состояние, обусловленное уменьшением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо в связи с увеличением объема циркулирующей крови и потребности в микроэлементе, снижением его депонирования и т.д. ЖДА негативно влияет на течение гестационного процесса и родов, состояние плода и новорожденного.

Данные метаанализа 12 докладов (отчетов) и 19 наблюдательных эпидемиологических исследований показали, что инфекция, обусловленная *H. pylori*, является основным фактором риска развития дефицита железа, особенно в группах высокого риска, к которым относятся беременные<sup>16</sup>. Потенциальные причины развития ЖДА – низкие уровни рН и витамина С, приводящие к нарушению связывания сывороточного железа и ферритина<sup>17</sup>.

Исследователи отмечают высокую безопасность отдельных препаратов, включая ИПП (омепразол), используемых в тройной эрадикационной терапии у беременных. Метаанализ отчетов не показал повышения риска спонтанного аборта, преждевременных родов или серьезных врожденных дефектов<sup>18</sup>.

\* \* \*

Итак, на основании изложенного можно констатировать, что ИПП остаются основными антисекреторными препаратами в лечении кислотозависимых заболеваний в общей популяции в силу доказанной безопасности. Безопасность ИПП у беременных изучалась в основном на оригинальном омепразоле. Оригинальный омепразол обладает большой доказательной базой и считается препаратом выбора при лечении изжоги у беременных<sup>19</sup>.

Поскольку не все омепразолы одинаково эффективны, экстраполировать данные на дженериковые препараты можно только при условии, что они обладают доказанной терапевтической эквивалентностью категории А (особенно для беременных)<sup>20</sup>. Терапевтическая эквивалентность препарата Омез®\* доказана<sup>21</sup>. Кроме того, Омез®\* включен в Оранжевую книгу FDA<sup>21</sup>. Согласно отчету, поступившему в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о результатах мониторинга безопасности лекарственного препарата, Омез®\* характеризуется высоким профилем безопасности: на фоне использования препарата не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления<sup>22</sup>.

Крайне важно, чтобы в разделе «Показания к применению» инструкции омепразола, зарегистрированного в России, были поименованы беременные и дети. В настоящее время препараты с одним международным непатентованным наименованием с юридической точки зрения являются абсолютно разными. Так, большинство омепразолов в России противопоказано беременным и детям. Это свидетельствует

о том, что не все омепразолы одинаково безопасны. В инструкции по медицинскому применению препарата Омез®\* сказано, что препарат разрешен для применения при беременности и в период грудного вскармливания<sup>23</sup>.

Омез®\* одобрен 16 регуляторными органами мира<sup>24</sup>.

### **ОМЕЗ®\*: фармакодинамика**

**Омепразол** – специфический ингибитор протонного насоса: тормозит активность  $H^+/K^+$ -АТФазы в париетальных клетках желудка, блокируя заключительную стадию секреции соляной кислоты, тем самым снижая ее продукцию.

Омепразол является пролекарством и активируется в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток желудка.

Воздействие является дозозависимым и обеспечивает эффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции кислоты, независимо от природы стимулирующего фактора.

Антисекреторный эффект после приема 20 мг наступает в течение первого часа, максимум – через два часа. Ингибирование 50% максимальной секреции продолжается 24 часа. Однократный прием в сутки обеспечивает быстрое и эффективное угнетение дневной и ночной желудочной секреции, достигающее своего максимума через четыре дня лечения и исчезающее к исходу третьего-четвертого дня после окончания приема.

У пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки прием 20 мг омепразола поддерживает внутрижелудочный pH выше 3 в течение 17 часов.

## Список литературы:

1. Аргунова И.А. Изжога беременных: житейская мелочь, которую надо терпеть, или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, которую следует купировать? // Поликлиника. 2015. Спецвыпуск № 3 «Гастроэнтерология». С. 14–18.
2. Бурков С.Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. М.: КРОН-ПРЕСС, 1996.
3. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.
4. Lee J.S., Oh T.Y., Ahn B.O. et al. Involvement of oxidative stress in experimentally induced reflux esophagitis and Barrett's esophagus: clue for the chemoprevention of esophageal carcinoma by antioxidants // *Mutat. Res.* 2001.
5. Oh T.Y., Lee J.S., Ahn B.O. et al. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. Vol. 30. № 8. P. 905–915.
6. Malfertheiner M., Malfertheiner P., Costa S.D. et al. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease during pregnancy // *Z. Gastroenterol.* 2015. Vol. 53. № 9. P. 1080–1083.
7. Gill S.K., O'Brien L., Einarson T.R., Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. № 6. P. 1541–1545.
8. Brunner G., Meyer H., Athmann C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy // *Digestion.* 1998. Vol. 59. № 6. P. 651–654.
9. Källén B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998. Vol. 105. № 8. P. 877–881.
10. Lalkin A., Loebstein R., Addis A. et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 179. № 3. Pt. 1. P. 727–730.
11. Ruigómez A., García Rodríguez L.A., Cattaruzzi C. et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes // *Am. J. Epidemiol.* 1999. Vol. 150. № 5. P. 476–481.
12. Pasternak B., Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 22. P. 2114–2123.
13. Källén B.A. Use of omeprazole during pregnancy – no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001. Vol. 96. № 1. P. 63–68.
14. Diav-Citrin O., Arnon J., Shechtman S. et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 21. № 3. P. 269–275.
15. Marshall J.K., Thompson A.B., Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation // *Can. J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 12. № 3. P. 225–227.
16. Muhsen K., Cohen D. Helicobacter pylori infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis // *Helicobacter.* 2008. Vol. 13. № 5. P. 323–340.
17. Choe Y.H., Oh Y.J., Lee N.G. et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron deficiency anemia in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. Vol. 18. № 8. P. 980–985.
18. Gill S.K., O'Brien L., Einarson T.R., Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. № 6. P. 1541–1545.
19. Nava-Ocampo A.A., Velázquez-Armenta E.Y., Han J.Y., Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and breastfeeding // *Can. Fam. Physician.* 2006. Vol. 52. P. 853–854.
20. Пасечников В.Д., Гогуев Р.К., Пасечников Д.В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010. № 5. С. 10–16.
21. <http://www.accessdata.fda.gov/> (по состоянию на 25.09.2016).
22. Отчет Росздравнадзора о безопасности препарата Омез®.
23. Инструкция по медицинскому применению препарата Омез® 20 мг РУ: П № 015479/01, дата регистрации 26.09.2008, дата перерегистрации 24.09.2015.
24. IMS Health MIDAS. Database, MAT December 2015.

\*Реклама.