



Омез® (омепразол): перечень показаний к применению расширен

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 А¹. 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: возрастает объем циркулирующей крови, изменяется тонус гладкой мускулатуры, снижается рецепторная чувствительность, увеличиваются общая масса тела, размер матки, повышается внутрибрюшное и внутриполостное давление, нарушаются моторно-эвакуаторные функции. На этом фоне нередко обостряются уже имеющиеся заболевания, в частности кислото-зависимые (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^{2, 3}. 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 эффект⁴. Кроме того, снижение в полости пищевода уровня рН менее 4,0 вследствие обратной диффузии ионов водорода приводит к уменьшению внутриклеточного рН, а следовательно, к деструкции и некрозу клеток

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.

Здравоохранение сегодня

пищевода с формированием эрозий и/или язв слизистой оболочки пищевода⁵.

Для снижения продукции соляной кислоты париетальными клетками при КЗЗ органов пищеварения используют антисекреторные препараты. В клинической практике применяют две группы таких средств – блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП). В настоящее время последние вышли на первый план, практически полностью вытеснив блокаторы H_2 -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 гиперсекретор-

ной 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 грудиной, астма) в период гестации, уровень их проявления достаточно низкий⁶.

В американском консенсусе уровень закреплен высокий уровень безопасности 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 пациенток⁷ не установлено взаимосвязи между приемом ИПП и риском развития патологии плода, самопроизвольных аборт или преждев-

ременных 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.⁸ 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%⁹.

В проспективном когортном исследовании A. Lalkin и соавт.¹⁰ сравнивали исходы беременности в трех группах. 113 беременных первой группы принимали омепразол, 113 второй – блокаторы H_2 -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, преж-

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.



двух 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)¹¹. 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 беременности¹².

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 последующей группе были сопоставимы с данными в общей шведской популяции¹³.

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 человека¹⁴.

В литературе описан случай перорального применения омепра-

зола 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 молоке¹⁵.

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 обсервационных эпидемиологических исследований показали, что инфекция, обусловленная *H. pylori*, является основным фактором риска развития дефицита железа, особенно в группах высокого риска, к которым относятся беременные¹⁶. Потенциальные причины развития ЖДА – низкие уровни

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.

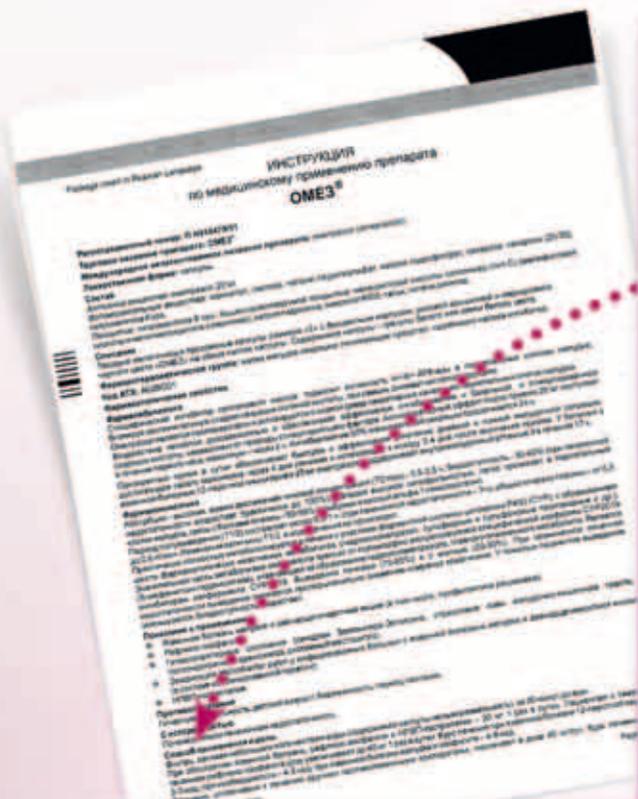
¹³ Källén B.A. Use of omeprazole during pregnancy – no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001. Vol. 96. № 1. P. 63–68.

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.

Обновлена инструкция препарата Омез® 20 мг



ПОКАЗАНИЯ:

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Омез® разрешен для применения при беременности и в период грудного вскармливания.

Дети

В возрасте старше 2 лет, с массой тела больше 20 кг: при терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;

В возрасте старше 4 лет, с массой тела больше 20 кг: при терапии язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.

Инструкция по медицинскому применению препарата Омез® 20 мг РУ П N015479/01, дата перерегистрации 24.09.15

С полной версией инструкции по медицинскому применению препарата Омез® 20 мг можно ознакомиться на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>



NB

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

pH и витамина С, приводящие к нарушению связывания сывороточного железа и ферритина¹⁷. 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 дефектов¹⁸.



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 беременных¹⁹.

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)²⁰. Терапевтическая эквивалентность препарата Омез® доказана²¹. Кроме того,

Омез® включен в Оранжевую книгу FDA²¹.

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 явления²². 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 вскармливания²³. Омез® одобрен 16 регуляторными органами мира²⁴. ●

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

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., Тогуев 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.