

УДК: 616-08:615.015+615.214.32

Фармакокинетические профили межлекарственного взаимодействия ингибиторов протонной помпы

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors

I.L. Klyaritskaya, Yu. S. Rabotyagova

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь.***Ключевые слова:** ИПП, фармакокинетика, межлекарственное взаимодействие

Известно, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) достигают более выраженной и более длительной кислотной супрессии при различных расстройствах верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, чем H₂-блокаторы рецепторов гистамина и антациды. Это было доказано в мета-анализе, проведенном Беллом и коллегами еще в 1992 г, сравнившим ИПП, H₂-блокаторы рецепторов гистамина и антациды по длительности повышения внутрижелудочного pH выше 4. Полученные результаты были опубликованы в журнале Gut и выглядели следующим образом: при приеме антацидов внутрижелудочный pH выше 4 наблюдался в течение 4 часов, прием антагонистов H₂-рецепторов гистамина приводил к повышению pH выше 4 в течение 8 часов, и, наконец, ИПП поддерживали внутрижелудочное pH выше 4 в течение 18 часов [2]. Таким образом, ИПП являются эссенциальной терапией гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни и синдрома Золлингера-Эллисона, а также являются ключевым звеном тройной антигеликобактерной терапии, широко используются в профилактике НПВП- и стресс-индуцированных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Многие из этих состояний обычно требуют длительного

лечения, что увеличивает риск возникновения клинически значимых лекарственных взаимодействий, особенно у пожилых пациентов, принимающих одновременно с ИПП другие лекарственные средства [12].

Группоспецифические механизмы ИПП, изменяющие фармакокинетические параметры. Изменение фармакокинетических параметров вследствие модулирования внутрижелудочного pH.

Группоспецифическое взаимодействие между ИПП и другими лекарственными средствами может происходить вследствие ИПП-индуцированного повышения pH желудка. Это, в свою очередь, может уменьшить количество растворенного лекарственного вещества, принятого одновременно с ИПП, из-

1295006, Россия, Симферополь, Крым, бульвар Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

менить высвобождение лекарственного средства при его рН – зависимом высвобождении или косвенно, путем изменения фармакокинетики пролекарств. Примером такого взаимодействия, может служить снижение биодоступности кетоконазола при его совместном пероральном приеме с омепразолом в дозе 60 мг, а также снижение средней площади под кривой «концентрация-время» за 24 часа (area under the curve 24h) и максимальной концентрации в плазме (C_{max}) итраконазола 200 мг принятого одновременно с омепразолом в дозе 40 мг [12].

Еще одним ярким примером фармакокинетического взаимодействия вследствие модулирования внутрижелудочного рН может служить изменение фармакокинетики микофенолат мофетила. Микофенолат мофетил это иммунодепрессант, который применяется для профилактики острого отторжения трансплантированного органа, а в комбинации с циклоспорином и глюкокортикостероидами для лечения отторжения аллогенного трансплантата. Прием ИПП повышает внутрижелудочный рН, что замедляет гидролиз микофенолат мофетила и приводит к снижению максимальной экспозиции и биодоступности микофеноловой кислоты. По сравнению с приемом только микофенолат мофетила, его совместное введение с пантопразолом приводило к упорно низкой концентрации в плазме микофеноловой кислоты у реципиентов сердца и значительному снижению общего и максимального воздействия у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Тем не менее, совместное введение пантопразола и мофетила натрия с кишечным покрытием не приводит к каким либо существенным изменениям фармакокинетических параметров у реципиентов сердца или легких [6].

Следующий механизм, включающий изменения, происходящие при контакте непосредственно самих ИПП с кислой средой желудка, изменяет величину их воздействия. Это преимущественно объясняется нестабильностью ИПП при низких значениях рН и обуславливает необходимость назначения ИПП в гастрорезистивных формах. Известно, что одновременный прием прокинетики мосаприда привел к увеличению на 50% как общей, так и максимальной экспозиции рабепразола, что объясняется его ускоренным транзитом в тонкий кишечник. Эти результаты подтверждают ранее полученные данные для комбинации омепразола и мосаприда [12].

Взаимодействие ИПП с ингибиторами протеаз

Предполагается наличие группового эффекта с четкими клиническими проявлениями у нескольких ингибиторов протеаз, биодоступность которых может значительно измениться при одновременном приеме с ИПП. Например, общая и максимальная экспозиция атазанавира в дозе 400 мг принятого однократно, сократилась более чем на 90% при

приеме с лансоприазолом в дозе 60 мг. Считается, что за этот эффект ответственна потеря растворимости атазанавира при повышенных значениях рН, а не CYP-опосредованное взаимодействие. Но для других комбинаций, ситуация может быть более сложной. При одновременном приеме нелфинавира, который обладает рН-зависимой растворимостью, с омепразолом 40 мг его экспозиция снижалась на 35%, но другие фармакокинетические параметры не изменялись. С другой стороны, нелфинавир метаболизируется через CYP2C19, которая, в свою очередь, ингибируется омепразолом. Это в некоторой степени компенсирует снижение экспозиции нелфинавира, вызванной уменьшением его растворимости. В отличие от этого, общая и максимальная экспозиции ралтегравира в дозе 400мг увеличиваются в 3 и 4 раза, соответственно, при приеме с омепразолом 20 мг один раз в день в течение 4 дней. Ферментное взаимодействие считается маловероятным, учитывая метаболический путь ралтегравира; тем не менее, у ралтегравира значительно повышается растворимость при повышенных значениях рН, также он является субстратом для Р-гликопротеина, который, в свою очередь, умеренно ингибируется омепразолом. Эти оба эффекта: повышение растворимых свойств и ингибирование Р-гликопротеина вероятно, действуют синергично [12].

В дополнение к возможным групповым эффектам ИПП, должен быть рассмотрен и остается возможным индивидуальный характер взаимодействия каждого соединения.

Изменение фармакокинетических параметров вследствие взаимодействия с CYP2C19 ферментной системой

Метаболизм ИПП происходит в печени с участием ферментной системы CYP2C19, и, следовательно, они могут влиять на метаболизм других лекарственных средств, происходящий по этому же пути. В современной клинической практике наиболее значимой на сегодняшний день остается проблема взаимодействия ИПП и клопидогреля [1].

Это обусловлено в первую очередь тем, что клопидогрель в сочетании с аспирином считается современной медикаментозной терапией при остром коронарном синдроме, снижая риск возникновения новых ишемических событий. Так же двойная антиромбоцитарная терапия является стандартом лечения для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) перенесших чрескожное коронарное шунтирование [3]. Клопидогрель является производным тиенопиридина, механизм его действия заключается в подавлении АДФ-индуцированной активации тромбоцитов путем необратимого блокирования P2Y₁₂ рецепторов на их поверхности. Являясь пролекарством, для превращения в активный метаболит клопидогрель подвергается внутрипеченочному многоступенчатому окислительному про-

цессу. Исследования последних лет выявили, что для перехода клопидогреля в активное вещество важное значение имеет CYP2C19 [9], а плазменные концентрации активного метаболита различаются среди различных генотипических групп CYP2C19 [1, 3, 10]. На основании ферментной активности CYP2C19 всю популяцию можно разделить на три группы: быстрые (генотип *1/*1 или «дикий» тип), промежуточные (генотип *1/*2 или *1/*3) и медленные метаболитаторы (генотип *2/*2, или *2/*3, или *3/*3). Две одиночные нуклеотидные мутации CYP2C19 *2 и *3 являются основными вариантами со сниженной функцией. У пациентов с одиночными нуклеотидными мутациями наблюдается недостаточный антиагрегантный эффект клопидогреля вследствие уменьшения плазменной концентрации активного вещества. Одновременный прием ИПП рекомендован для профилактики возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. ИПП, в большей части метаболизируемые CYP2C19, могут снизить переход клопидогреля из пролекарства в активную форму, а, следовательно, и антиагрегантный эффект клопидогреля. Особенно это актуально у пациентов с одиночными нуклеотидными мутациями CYP2C19, у которых антиагрегантный эффект недостаточный из-за медленного метаболизма клопидогреля. FDA рекомендует врачам уделять более пристальное внимание этой подгруппе пациентов [11].

Хотя последние ретроспективные исследования и выявили ослабление действия клопидогреля при его одновременном приеме с ИПП, при проведении стратификационного анализа данный эффект отсутствовал у пациентов, получавших пантопразол, в сравнении с принимавшими омепразол. Несколько исследований показали значительное увеличение общей экспозиции клопидогреля и снижение экспозиции его активного метаболита при приеме омепразола. Эти эффекты по-прежнему сохраняются даже после разделения приема препаратов во времени (с перерывом в 12 часов) и после введения удвоенных доз клопидогреля. Тем не менее, эти различия значительно уменьшились после замены омепразола пантопразолом [8].

Известно, что наиболее сильными ингибиторами CYP2C19 являются омепразол и эзомепразол [1]. Это подтверждается данными, о снижении величины экспозиции активного метаболита и уменьшения ингибирования функции тромбоцитов при совместном приеме клопидогреля с омепразолом или эзомепразолом. Актуальность CYP2C19 была подчеркнута в исследовании, показавшем лишь небольшой эффект при совместном приеме лансопразола с прасугрелем, который активируется изоферментами CYP отличными от CYP2C19 [8].

Что касается фармакинетических данных для рабепразола и клопидогреля, то на сегодняшний день они ограничены и точно предсказать эффект их совместного применения пока не представляется возможным.

Взаимодействие клопидогреля с лансопразолом более сложное, но в отличие от рабепразола, некоторые данные об их фармакокинетики все таки доступны. Совместное применение лансопразола с клопидогрелем не влияло на формирование неактивного метаболита клопидогреля – карбоновой кислоты. При оценке фармакодинамического эффекта у хороших ответчиков он был снижен, вероятно, в результате ингибирования активации клопидогреля через CYP2C19. Тем не менее, при оценке общей популяции, участвующей в этом исследовании, выявилась не более чем тенденция к снижению эффективности клопидогреля. Это согласуется с выводами, поступающими с других исследований, которые не обнаруживали существенного влияния лансопразола или dexlansoprazole на экспозицию активного метаболита клопидогреля или его фармакодинамику [4, 8].

В целом фармакокинетическое взаимодействие имеет место между клопидогрелем и омепразолом, а также эзомепразолом, в тоже время для рабепразола имеются только ограниченные данные. Доказано, что лансопразол, пантопразол и dexlansoprazol имеют меньшее влияние на антитромбоцитарную активность клопидогреля, чем омепразол или эзомепразол [10].

Омепразол

У быстрых метаболитаторов CYP2C19 омепразол взаимодействует с диазепамом, прогунилом (средство, применяемое для лечения малярии), моклобенидом (ингибитор MAO) посредством конкурентного ингибирования CYP2C19. Совсем недавно было установлено, что конкурентное ингибирование омепразолом CYP2C19 приводит к снижению клиренса циталопрама (антидепрессант из группы СИОЗС) и повышению его плазменной концентрации приблизительно до 120% у здоровых добровольцев. Это нашло отражение в инструкции к медицинскому применению циталопрама, в которой указано, что прием более 20 мг/сут не рекомендуется у медленных метаболитаторов CYP2C19 и у пациентов, одновременно принимающих препараты, обладающие ингибирующим действием на CYP2C19, например омепразол. Также было обнаружено, что длительный прием омепразола приводит к увеличению величины воздействия этравина на 40%, вероятнее всего за счет ингибирования CYP2C19, т.к. подобного эффекта не наблюдалось при длительном приеме ранитидина. Так же было изучено влияние омепразола на фармакокинетику антацидов, бортезомиба (противоопухолевого средства), ципрофлоксацина, гемифлоксацина, нифедипина, метопролола, НПВС, железа. Клинически значимых находок обнаружено не было. Систематические клинические исследования выявили конфликтные результаты по взаимодействию омепразола и циклоспорина, связанные с увеличением концентрации циклоспорина после приема омепразола у реципиентов сердца, но не у

реципиентов почки. У медленных метаболиторов CYP2C19, вещества с высоким аффинитетом к CYP3A4 (кетоконазол, флюконазол, кларитромицин) могут косвенно увеличивать плазменную концентрацию омепразола за счет активации его дополнительного пути метаболизма. Снижение плазменной концентрации омепразола наблюдается после приема гинкго билоба, а при приеме оральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол установлено увеличение экспозиции омепразола. Профиль межлекарственного взаимодействия эзомепразола по данным систематического обзора проведенного в 2006, не отличается от омепразола. В 2014г появились дополнительные данные о том, что множественные дозы эзомепразола увеличивают плазменную концентрацию диазепама и уменьшают его выведение. Клинически это проявляется в виде нарушений координации движений и остроты зрения [12].

Пантопразол (пантопразол натрия)

Как в обзоре 2006 г, так и по данным 2014 г не было выявлено клинически значимого взаимодействия пантопразола с клопидогрелем. Также не было выявлено значимых метаболических взаимодействий при комбинации пантопразола с антацидами, антипирином, кофеином, карбамазепином, цинакальцетом, кларитромицином, диазепамом, диклофенаком, ацетилдигоксином, этанолом, глибенкламидом, левотиноксином натрия, метопрололом, напроксеном, нифедипином, оральными контрацептивами, фенитоином, пироксикамом, такролимусом, теофилином, варфарином. Недавно была синтезирована новая молекула пантопразола магния, отличающегося от пантопразола натрия только ионом в концевой соли. Учитывая одинаковое активное действующее вещество, профиль межлекарственного взаимодействия пантопразола магния не будет отличаться от натриевой соли пантопразола [12].

Лансопразол

По данным проведенных исследований у лансопразола не выявлено клинически значимых взаимодействий с фенозепамом, ибаврадином, оральными контрацептивами, фенитоином, преднизолоном, пропранололом, варфарином. Увеличение биодоступности теофиллина после приема лансопразола оказалось клинически не значимым, а ускоренный клиренс теофиллина наблюдался непостоянно. Лансопразол уменьшает клиренс такролимуса, повышая его плазменную концентрацию, особенно у пациентов с мутантными аллелями CYP2C19 (*2, *3). И наконец, мощный ингибитор CYP2C19 флувоксамин, имеет выраженный эффект на метаболизм лансопразола в виде увеличения его плазменной концентрации у быстрых метаболиторов CYP2C19 и отсутствует у медленных. Сравнительно

недавно был представлен активный энантиомер лансопразола дезлансопразол. Было изучено взаимодействие дезлансопразола с диазепамом, теофилином, варфарином и фенитоином. Не было выявлено его влияние на фармакокинетические параметры ни одного из препаратов [12].

Профили взаимодействия лансопразола и дезлансопразол не были изучены столь тщательно как профили омепразола и пантопразола. Но, не смотря на это, данные молекулы не ассоциированы с основными клинически значимыми межлекарственными взаимодействиями.

Рабепразол

Профили взаимодействия с другими лекарственными препаратами для рабепразола менее изучены, по сравнению с другими ИПП. Известно, что рабепразолу присущ группоспецифический эффект возникающий вследствие изменения внутрижелудочного pH (примером может быть дигоксин, кетокконазол). CYP-опосредованное взаимодействие у рабепразола практически отсутствует из за его низкого аффинитета к этому ряду ферментов. По данным различных исследований рабепразол не вступает во взаимодействие и не изменяет фармакокинетику теофиллина, варфарина, фенитоина, такролимуса и антацидов. Влияние на фармакокинетику диазепама было выражено только у медленных метаболиторов CYP2C19. Мощный ингибитор CYP2C19 флувоксамин имеет выраженный эффект на метаболизм рабепразола у быстрых и промежуточных метаболиторов, выражающийся в увеличении величины воздействия и периода полувыведения. В противоположность этому, у медленных метаболиторов не было найдено никаких различий в фармакокинетических параметрах [12].

В заключение можно сделать некоторые выводы: вследствие модулирования внутрижелудочного pH, вызванного приемом ИПП, затрагивается метаболизм микофенолат мофетила, наблюдается нестабильность самих ИПП при его низких значениях, а также изменяется фармакокинетика некоторых ингибиторов протеаз.

CYP-опосредованное взаимодействие между ИПП и клопидогрелем обнаружено только для омепразола и эзомепразола. Поэтому данный эффект не может рассматриваться как классовый. При необходимости одновременного приема клопидогреля и ИПП нужно следовать следующим рекомендациям:

- перед началом антитромбоцитарной терапии должна быть выполнена оценка желудочно-кишечного риска (желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, наличие симптомов диспепсии, недавняя терапия антикоагулянтами, сопутствующее использование НПВС, особенно у лиц пожилого возраста, а также инфицированность *H. pylori*)
- пациенты с высоким риском возникновения желудочно-кишечного кровотечения должны получать сопутствующую терапию ИПП. Препарат выбора

пантопразол 40-80 мг/сут

• увеличение временного интервала между приемом клопидогреля и омепразола на 12 ч не помогает избежать возможного лекарственного взаимодействия.

Влияние омепразола/эзомепразола на антитромбоцитарный эффект при приеме ацетилсалициловой кислоты до настоящего времени не установлено и требует дальнейшего исследования.

Совместное назначение ИПП с метотрексатом может влиять на фармакокинетику последнего. Точные механизмы этого взаимодействия до конца не изучены.

Как видно из вышеизложенного, лансопразол, рабепразол и пантопразол ассоциированы с меньшим числом случаев лекарственного взаимодействия, что связано с их более низким аффинитетом к системе CYP. Но, нужно отметить, что на сегодняшний день, наиболее изученный профиль взаимодействия имеет омепразол и пантопразол.

Литература

1. Angiolillo D. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. // *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89 (1):65–74

2. Bell N. et al. *Digestion* 1992; 51 (1): 59-67
3. Frere B. et al. Effect of cytochrome P450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. // *Am J Cardiol.* 2008; 101(8):1088–1093.
4. Furuta T., Iwaki T., Umemura K. [13C]-Pantoprazole breath test as a predictor of the anti-platelet function of clopidogrel. // *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 457–463
5. Juurlink D. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. // *CMAJ* 2009; 180 (7) P: 713–8.
6. Kofler S., Wolf C., Shvets N., et al. The proton pump inhibitor pantoprazole and its interaction with enteric-coated mycophenolate sodium in transplant recipients. // *J Heart Lung Transpl.* 2011; 30 (5): 565–71
7. Li X., Andersson T., 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 (8): 821–7.
8. Loren L., Hennekens C. Proton Pump Inhibitor and Clopidogrel Interaction: Fact or Fiction? // *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 34–41.
9. Shuldiner A. Association of cytochrome P450 CYP2C19 genotype with antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. // *JAMA.* 2009; 302:849-857
10. Tarnawski T. Clopidogrel and proton pump inhibitors – where do we stand in 2012? // *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 2161-2171.
11. Tazaki J. Prediction of clopidogrel low responders by rapid CYP2C19 activity test. // *J. Atheroscler Tromb.* 2011; 18:156-165.
12. Wedemeyer R., Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. // *Drug Saf.* 2014; 1

Фармакокинетические профили межлекарственного взаимодействия ингибиторов протонной помпы

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

«Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) достигают большей степени и более длительной кислотной супрессии при различных кислотозависимых расстройствах, чем H₂-блокаторы рецепторов гистамина. Зачастую, требуется длительная кислотосупрессивная терапия. Это увеличивает вероятность возникновения клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами, особенно у пожилых пациентов получающих сопутствующую терапию по поводу других заболеваний. Исследования последних лет выявили влияние ИПП-индуцированного повышения pH на фармакокинетику микофенолат мофетила. Так же были обнаружены изменения фармакокинетики ингибиторов протеаз при сопутствующем приеме ИПП. Установлено, что недавно синтезированный декслансопразол не влияет на фармакокинетику феназепам, фенитоина, варфарина и теофиллина. Выявлено клинически значимое существование CYP2C19-опосредованного взаимодействия между клопидогрелем и омепразолом и эзомепразолом. И, наконец, существуют данные, что совместное назначение ИПП и метотрексата может изменять фармакокинетику последнего, но механизмы их взаимодействия до конца не выяснены. Наиболее изученными являются профили межлекарственного взаимодействия омепразола и пантопразола. Исследования показывают, что из-за своего высокого сродства к CYP2C19 и умеренного к CYP3A4 омепразол обладает наибольшим потенциалом для реализации межлекарственного взаимодействия.

У пантопризола выявлена наименьшая способность изменять фармакодинамику других веществ. Рабепразол и лансопризол являются менее изученными молекулами, по сравнению с омепразолом. На сегодняшний день рабепразол и лансопризол практически не имеют клинически значимых межлекарственных взаимодействий. Тем не менее, при выборе ИПП для терапии кислотозависимых состояний нужно руководствоваться так же их фармакокинетическим профилем, особенно это актуально у пожилых людей получающих сопутствующую терапию.

Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors

I.L. Klyaritskaya, Yu. S. Rabotyagova

Proton pump inhibitors (PPIs) achieve a greater degree and longer duration of gastric acid suppression, and better healing rates in various gastric acid-related disorders, than histamine H₂ receptor antagonists. They are thus considered essential in the management of gastro-oesophageal reflux disease, peptic ulcer disease (PUD) and Zollinger–Elison syndrome. PPIs are also a key part of triple therapy (with two antibiotics, such as clarithromycin, amoxicillin or metronidazole) for the eradication of *H. pylori* in PUD and may be used in the prophylaxis of stress- and NSAID-induced PUD. Many of these disorders generally require long-term treatment, which increases the potential for clinically significant drug interactions in patients (such as hospitalised patients and community-dwelling older people receiving PPIs and other medications). Drug interactions with rabeprazole are less well studied than those with omeprazole or pantoprazole-Na, as evidenced by the large number of unknown results. Most studies report interactions attributed to the group effect of all PPIs on gastric pH (e.g. interactions with digoxin or ketoconazol). Significant CYP-mediated drug interactions with rabeprazole are generally not likely because rabeprazole has a low affinity for a range of CYP isoenzymes. Further studies will prove useful to confirm this. Rabeprazole was not found to be involved in metabolic drug interactions with theophylline, warfarin, phenytoin, tacrolimus or antacids. Its effect on the pharmacokinetics of the desmethyl metabolite of diazepam was significant only in poor metabolisers of *S*-mephenytoin 40-hydroxylation (i.e., those deficient in CYP2C19). There are, however, a few new CYP-mediated drug interaction studies, with the most notable being the new data on dexlansoprazole and data for interactions between some PPIs and clopidogrel. Of clinical importance in recent years, CYP2C19-mediated interaction seems to exist between clopidogrel and omeprazole or esomeprazole, an effect not seen in PPIs as a class. In addition, the effects of omeprazole and esomeprazole on platelet aggregation when coadministered with acetylsalicylic acid cannot be ruled out without additional research. Finally, coadministration of PPIs with methotrexate may affect methotrexate pharmacokinetics, although the mechanism of interaction is not well understood. Lansoprazole, pantoprazole-Na and rabeprazole appear to be associated with lower incidences of drug interactions than omeprazole and esomeprazole, resulting either from their lower affinity for specific CYP isoenzymes or the involvement of additional elimination processes. With little difference among the PPIs in terms of clinical efficacy at equivalent doses, differences in drug interaction propensities become important factors in prescribing decisions, particularly in patients who are taking multiple concomitant medications (such as the elderly) or those receiving drugs with a narrow therapeutic window. A PPI with a well proven low risk of drug interactions would be the favourable choice in these patients.