



С.М. Ткач, В.Б. Доготарь, В.И. Кутовой
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Современные взгляды на безопасность и побочные эффекты ингибиторов протонной помпы

Ключевые слова

Ингибиторы протонной помпы, безопасность, побочные эффекты.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), синтезированные еще в конце 1970-х годов и попавшие на фармацевтический рынок в середине 1980-х, уже к концу 1990-х вытеснили H_2 -гистаминоблокаторы и заняли ведущие позиции в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний. Благодаря доказанной эффективности и безопасности воздействия ИПП считаются наиболее распространенными и популярными лекарственными средствами, годовой объем продаж которых в настоящее время превышает 10 млрд долларов США. ИПП занимают первое место среди 5 наиболее распространенных препаратов как по количеству потребителей, так и по стоимости. Омепразол (в Украине — «Омес 20» и другие генерические омепразолы), лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол и декслансопразол используют в лечении 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 [29].

Безусловно, как и любые другие фармакологические агенты, ИПП имеют различные побочные эффекты, частота которых хоть и невысока, но, тем не менее, повышается по мере удлинения срока лечения. Поэтому при выборе той или иной

стратегии применения ИПП врач всегда должен оценить соотношение «риск-польза». Большинство потенциальных побочных эффектов ИПП являются результатом прямого подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, возникновения гипохлоридрии и/или рефлкторной гипергастринемии. Реже отмечаются другие эффекты, такие как идиосинкразия, иммуносупрессия, нежелательные взаимодействия, связанные с различным метаболизмом ИПП в системе печеночного цитохрома P450 [23, 43]. Потенциал побочных эффектов ИПП важно оценить не только потому, что они чрезвычайно широко применяются в клинической практике, но и потому, что на рынок выходят новые препараты с более сильным кислотоингибирующим эффектом и большей продолжительностью действия, что потенциально может способствовать повышению частоты побочных эффектов. Основные потенциальные побочные эффекты ИПП рассмотрены ниже.

Влияние приема ИПП на уровень витаминов и минералов

Витамин В₁₂. Желудочная кислотность важна для абсорбции витамина В₁₂. Большая часть поступающего с пищей витамина В₁₂ прочно связана с протеином. В желудке под воздействием кислоты и пепсина он высвобождается и связывается с R-протеином слюны и частично — с внутренним фактором. Этот комплекс остается интактным при транзите вплоть до терминального отдела подвздошной кишки, где витамин В₁₂ всасывается. Предполагается, что ИПП-индуци-

рованная гипохлоргидрия может вызывать мальабсорбцию витамина В₁₂ путем влияния на кислотоактивированное протеолитическое переваривание поступающего с пищей протеин-связанного витамина В₁₂ в желудке либо способствуя возникновению чрезмерного бактериального роста в тонкой кишке [28]. Снижение всасывания протеинсвязанного витамина В₁₂ было показано в нескольких исследованиях. Так, исследования типа «случай – контроль» показали 4-кратное повышение риска возникновения В₁₂-дефицита у пациентов, длительно применяющих высокие дозы ИПП по поводу синдрома Золлингера – Эллисона [13, 39]. В то же время другие перекрестные исследования не подтвердили наличие дефицита витамина В₁₂ или гомоцистеина при длительном применении омепразола [7]. Для более точного решения вопроса о взаимосвязи между приемом ИПП и дефицитом витамина В₁₂ необходимы дальнейшие исследования длительного и подтвержденного приема ИПП, в которых бы измерялся уровень гомоцистеина, метилмалоновой кислоты и витамина В₁₂.

Кальций. Желудочное кислото-опосредованное растворение солей кальция, поступающих с пищей, необходимо для всасывания кальция, поскольку оно обеспечивает высвобождение ионизированного кальция из нерастворимых солей. В экспериментах на крысах была продемонстрирована ИПП-индуцированная мальабсорбция фосфата кальция и снижение костной минеральной плотности. В соответствии с экспериментальными данными у пациентов с гастроэктомией и пернициозной анемией повышен риск развития остеопении и переломов. В 3 из 5 исследований, изучавших влияние длительной терапии ИПП на абсорбцию кальция, было показано снижение его плазменной концентрации, что расценивалось как мальабсорбция [22, 27]. Тем не менее, этот непрямой метод был подвергнут критике. Наоборот, при использовании прямых методов измерения абсорбции, снижения всасывания кальция, содержащегося в молоке и сыре, при применении полных доз ИПП выявлено не было [9]. В настоящее время считается, что желудочная кислота необходима для всасывания нерастворимых солей кальция, но для более точного установления клинической роли кислоты в контексте имеющихся данных о взаимосвязи между ИПП-терапией и риском переломов вследствие остеопороза, необходимы дальнейшие исследования.

Железо. Абсорбция железа происходит в проксимальных отделах тонкой кишки, и желудочная кислотосупрессия может на нее существенно влиять. Экспериментальные исследования

показали, что при интрагастральном рН > 2,5 всасывается только незначительная часть железа. Таким образом, абсорбция железа напрямую связана со способностью желудочного сока высвободить его из пищевых продуктов. Однако проведенные эпидемиологические исследования, изучавшие ассоциацию дефицита железа с приемом ИПП, такой связи не выявили. В группе пациентов с синдромом Золлингера – Эллисона, получавших ИПП в течение 6 лет, дефицита железа в организме не выявлено [36]. С другой стороны, у пациентов с наследственным гемохроматозом было показано снижение абсорбции железа при длительном применении ИПП, так же как и снижение у них количества лечебных кровопусканий [11]. Однако пока неясно, какое значение имеют эти данные для большинства пациентов, длительно получающих ИПП-терапию.

Магний. В последние годы сообщалось о нескольких случаях гипомagneмии, ассоциирующихся с длительным приемом ИПП и персистирующих, несмотря на прием высоких доз магния с пищей. При этом каких-либо признаков гастроинтестинальной мальабсорбции магния или его повышенной потери через почки не было. Прекращение приема ИПП на 1–2 нед сопровождалось исчезновением гипомagneмии, а повторное назначение ИПП вновь приводило к ее появлению, что предполагает ИПП-специфический эффект [2, 3, 19]. Механизм этого эффекта пока недостаточно ясен. Предполагается, что это является разновидностью идиосинкразийной реакции; возможно, ИПП перекрестно взаимодействуют с другими факторами риска гипомagneмии. До проведения специальных исследований и уточнения этого вопроса клиницисты должны воздерживаться от признания такой ассоциации и не прекращать прием ИПП по показаниям при развитии гипомagneмии в отсутствие явных признаков мальабсорбции.

ИПП и риск развития опухолей

Гастрин способен стимулировать рост эпителиальных клеток разного типа, включая клетки, локализующиеся в поджелудочной железе, желудке и слизистой оболочке кишечника. В эксперименте на трансгенных мышах было показано, что гипергастринемия, индуцируемая омепразолом, приводила к значительному увеличению (на 29 %) уровня пролиферации клеток аденомы и значительному (на 23 %) уменьшению времени выживания [24].

В эпидемиологическом исследовании 128 992 пациентов в рамках программы Kaiser Health исследователи (Thorburn и соавт.) связывали увеличение риска колоректального рака с повышенным

уровнем сывороточного гастринна. Однак більше поздніе популяційніе дослідження, проведенніе в Великій Британії, Нідерландах і Швеції і напрямуе изучавшіе ефекти довготривалого применення ІППІ на підвищення ризику колоректального рака (більше 5 років в Великій Британії і Швеції, більше 1 року в Нідерландах), такої асоціації не виявили [41, 42]. Явний недолік доказательств асоціації ІППІ і підвищеного ризику колоректального рака може бути зв'язан з типом гастринна і/або вираженістю гіпергастринемії. Так, установлено, що прийом ІППІ посилює в основному продукцію амідиованного гастринна, який оказує порівняльно слабкіе ефекти на колоректальний епітелій, особливо когдa рівень гіпергастринемії невисокий [21].

Епідеміологіческіе дослідження, спеціально изучаючіе зв'язь довготривалого применення ІППІ і ризик панкреатического рака, відсутні, а данніе об асоціації ІППІ з підвищенням ризику рака желудка ограничені. Ранніе дослідження показували, що терапія ІППІ у пацієнтів з переважно фундаментальним хелікобактерним гастритом може сприяти розвитку атрофії слизової оболонки і підвищати ризик виникнення рака желудка. Однак проспективне когортне дослідження, включаюче спостереження за 230 пацієнтами в течение 11 років, не підтвердило ці данніе і не показало підвищення ризику рака желудка при довготривалому примененні ІППІ [16]. Тем не менше, довготривалий прийом ІППІ може асоціюватися з розвитком гіперплазії ентерохромаффінних клітин, гіперпластических поліпів і поліпоїдної трансформації фундаментальних заліз желудка. Клинічеське значення такої асоціації остаеться неясним, поскольку частота і естественне течение указаних змінений изучені погано. Тем не менше, на сьогоднішній день общепринято считати, що указание стана рідко приводять до озлокачествленню.

Проведенніе в останніе роки єдиничніе обсервационніе дослідження виявили асоціацію довготривалого применення ІППІ з аденокарциномою пищевода, но цих данних пока недостаточно, чтобы на их основе сделать окончательніе виводи [12, 26]. В настоящее время проводится большое рандомизированное контролируемое исследование (Aspirin Esomeprazole Chemoprevention Trial), которое сможет дать больше информации по этому вопросу.

ІППІ і система печеночного цитохрома P450

До виведення з організму все ІППІ підвергаються значительній біотрансформації в печені з участіем системи СYP P450, включаючої

около 250 различных видов цитохрома P450. Из всей группы различных изоферментов СYP-системы в метаболизме ІППІ (за исключением рабепразола) участвуют преимущественно (> 80 %) СYP2C19 (S-мефенитоингидроксилаза) и СYP3A4 [35].

Омепразол, препарат-прототип ІППІ, метаболизируется преимущественно при участии изофермента СYP2C19 до метаболита 5-гидроксиомепразол, который далее трансформируется изоферментом СYP3A4 в сульфон 5-гидроксиомепразола. Изофермент СYP3A4 напрямую метаболизирует омепразол до сульфона омепразола, который далее трансформируется изоферментом СYP2C19 до сульфона 5-гидроксиомепразола. Метаболизм эзомепразола по существу схож с таким омепразола, за тем исключением, что в случае с эзомепразолом 5'-гидроксилирование происходит медленнее, чем в рацемической смеси. Омепразол, равно как и эзомепразол, после повторного введения ингибирует активность изофермента СYP2C19, вероятно, по причине образования метаболитов (сульфонов). Этот феномен может вызывать повышенную концентрацию в плазме крови обоих ІППІ, в то время как при введении других ІППІ сопоставимое накопление активного вещества не обнаруживается. Лансопразол и декслансопразол метаболизируются преимущественно изоферментами СYP2C19 и СYP3A4 в 5-гидроксилансопразол и сульфон лансопразола. Пантопразол, как и другие ІППІ, первоначально метаболизируется изоферментами СYP2C19 и СYP3A4 до гидроксипантопразола или сульфона пантопразола, а далее быстро преобразуется в сульфат пантопразола посредством сульфотрансферазы, что минимизирует возможность потенциально опасных лекарственных взаимодействий. Первичный путь метаболизма рабепразола состоит в ферментативном восстановлении до тиоэфирного соединения. При участии изоферментов СYP2C19 и СYP3A4 до деметилованного рабепразола или сульфона рабепразола окисляется лишь незначительная доля вещества. Несмотря на схожий метаболизм разных ІППІ, между ними имеется существенная разница в том, до какой степени их деградация зависит от упомянутых изоферментов СYP-системы [34].

Генетические полиморфизмы изофермента СYP2C19. Существует такое понятие как полиморфизм P450. Его смысл заключается в различном генетическом контроле активности некоторых ферментов цитохрома P450 в разных популяциях. Этот феномен обуславливает различную ферментативную активность данной системы у разных людей. К полиморфным ферментам отно-

сят CYP2C19, 2D6 и 1A2. В случае использования лекарств с узким терапевтическим «окном», метаболизирующихся упомянутыми ферментами, их генетически обусловленная сниженная активность может приводить к повышению уровня препарата в крови, экстремальному изменению картины крови и неконтролируемым фармакологическим воздействиям.

Феномен полиморфизма указанных ферментов P450 имеет по крайней мере два клинически значимых эффекта. Во-первых, он может предопределять генетически обусловленную индивидуальную вариабельность фармакологического эффекта некоторых препаратов, взаимодействующих с указанными ферментами. Во-вторых, если два или более препаратов метаболизируются одним из 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, в худшем случае — привести к побочным действиям [18]. Полиморфизм P450 был впервые изучен на гене, кодирующем структуру фермента CYP2C19 (De Marais с соавт., 1994).

Исходя из скорости метаболизма субстратов CYP2C19, можно выделить три группы пациентов в зависимости от генотипа. У пациентов, которых принято считать «медленными» метаболизаторами, могут выявляться повышенные концентрации ИПП в плазме крови, тогда как у «быстрых» метаболизаторов плазменные концентрации препаратов могут быть на уровне, ниже оптимальных. Поэтому, как это ни странно, у «медленных» метаболизаторов с дефектным полиморфизмом CYP2C19 кислотоснижающий эффект ИПП, применяемых в стандартных дозах, и их терапевтическая эффективность всегда выше, однако также выше и частота потенциальных побочных эффектов. По данным исследований, проведенных в конце 1990-х годов, во всех изученных популяциях большинство пациентов относилось к группе «быстрых» метаболизаторов. Традиционно считается, что в европеоидной популяции доля индивидуумов с медленным метаболизмом CYP2C19 составляет 2,3–8,5 %, тогда как среди китайцев и японцев — 8–23 % [18].

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 другие лекарственные препараты. В связи с этим необходимо учитывать возможные последствия ле-

карственного взаимодействия при комбинированном применении препаратов.

Многие клинически значимые примеры нежелательного лекарственного взаимодействия связаны с печеночным окислительным метаболизмом, опосредованным системой CYP P450. 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, флунизепам, фенобарбитал, гексобарбитал, мефобарбитал и карисопродол). К еще более важным субстратам CYP2C19 относятся некоторые антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин и моклобемид), а также другие препараты, например пропранолол, варфарин, прогестерон, тестостерон и циклофосфамид [18, 34, 35].

Клинические данные о потенциале лекарственных взаимодействий ИПП наиболее подробно изучены на примере омепразола и пантопризола. В частности, установлено, что омепразол и эзомепразол не только ингибируют свой собственный, опосредованный CYP2C19, метаболизм, но и могут влиять на особенности деградации других препаратов, метаболизм которых опосредован изоферментом CYP2C19. С клинической точки зрения одним из наиболее важных примеров лекарственного взаимодействия, индуцированного омепразолом, является снижение на $(25 \pm 50) \%$ клиренса диазепама по причине конкурентного ингибирования CYP2C19. Удивительно, но этот эффект не отмечается у пациентов с медленным метаболизмом. Также необходимо помнить о возможном взаимодействии омепразола с другими бензодиазепинами, которые метаболизируются при участии системы цитохрома P450, например, с алпрозоламом, хлордиазепоксидом, клоназепамом и мидазоламом. Поэтому пациентам, которые длительно получают терапию препаратами из группы бензодиазепинов, омепразол и эзомепразол назначать не рекомендуется. На эффект ИПП, опосредованный ингибированием изофермента CYP2C19, могут также оказывать влияние другие виды лекарственного взаимодействия, которые вызываются различными соединениями (например, циметидином, фелбаматом, флуоксетином, флувоксамином, сертралином, изониазидом, кетоконазо-

лом, лансопрозол, моклобемидом, оральними контрацептивами, лоратадином, тамоксифеном и тиклопидином) [18, 23, 43].

Если активность CYP2C19 снижена или заблокирована (у «медленных» метаболизаторов или вследствие влияния каких-либо факторов внешней среды), то основным становится альтернативный путь выведения ИПП — путь, опосредованный изоферментом CYP3A4. Так, кларитромицин, который часто используют в комбинации с амоксициллином и омепразолом в лечении инфекции *H. pylori*, будучи ингибитором изофермента CYP3A4, снижает степень расщепления омепразола у пациентов как с быстрым, так и с медленным метаболизмом CYP2C19, что приводит к повышению показателей уровня эрадикации *H. pylori* [2, 3, 24].

Взаимодействие между ИПП и клопидогрелем. В нескольких недавних исследованиях сообщалось о повышении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности среди пациентов, одновременно принимающих клопидогрель и ИПП. Как известно, клопидогрель назначают после острого инфаркта миокарда или установки коронарного стента, при этом очень часто для профилактики гастроинтестинального кровотечения назначаются ИПП. Клопидогрель, как и ИПП, подвергается метаболизму в печени с участием изофермента CYP2C19 (CYP3A4) до своей активной формы [23, 34, 43].

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. В связи с этим в последнее время кардиологов и гастроэнтерологов заинтересовали сообщения о негативном влиянии ИПП, в частности омепразола и лансопрозола, на антитромбоцитарное действие клопидогреля. Этот феномен, по-видимому, возникает по причине конкуренции между ИПП и клопидогрелем за один и тот же фермент CYP2C19. Генетические изменения в CYP2C19 связаны с повышением риска серьезных клинических исходов более чем 50 %, включая смерть в результате сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда или инсульт, а также с 3-кратным повышением риска тромбоза стента у пациентов, получающих клопидогрель [33]. Промежуточный и медленный метаболизм полиморфизмов CYP2C19 связывают со сниженной активностью ингибирования тромбоцитов и повышенной частотой повторных событий со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме того, клопидогрель теоретически может усиливать фар-

макологический эффект ИПП посредством ингибирования CYP2C19. У пациентов, принимавших клопидогрель, выявлено ингибирование процесса CYP2C19-зависимого гидроксирования омепразола и повышенные концентрации омепразола в плазме крови [10, 43]. Обсервационные исследования и вторичные анализы данных клинических исследований по этому вопросу дали противоречивые результаты. Так, в исследовании 8205 ветеранов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, смерть вследствие повторной госпитализации была отмечена у 615 (20,8 %), получавших клопидогрель без ИПП, и у 1561 (29,8 %), получавших клопидогрель в сочетании с ИПП, что повышало риск смерти или повторной госпитализации (добавочный относительный риск — 1,25) [33]. Другие исследования также подтвердили эти клинические наблюдения. Так, большое ретроспективное исследование стентированных пациентов, в течение 1 года получавших клопидогрель, выявило большую частоту развития острого коронарного синдрома у 4521 больного, принимавшего клопидогрель и ИПП, чем у 9862 больных, принимавших клопидогрель как монотерапию (32,5 по сравнению с 21,2 %) [7]. 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 повторными инфарктами (дополнительный относительный риск — 1,27) [14].

В 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 [30]. В этом исследовании пациентам с коронарными нарушениями назначали двойную анти-тромбоцитарную терапию в виде комбинации «Аспирин» и клопидогреля. Участники исследования были рандомизированы в группу приема ИПП (омепразол в дозе 20 мг) либо в группу приема плацебо. Обследовано 3863 пациента, из которых 3627 были включены в исследование со средним сроком наблюдения 133 дня. У этих пациентов зафиксировано 136 кардиоваскулярных (группа омепразола — 69, группа плацебо — 67; $p > 0,05$) и 105 гастроинтестинальных (группа омепразола — 38, группа плацебо — 67; $p = 0,007$) событий. Полученные данные свидетельствовали о том, что применение омепразола в сочетании с клопидогрелем снижало риск развития желудоч-

но-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. Учитывая противоречивость имеющихся на сегодняшний день данных, Американский колледж кардиологии, Американская кардиологическая ассоциация и Американский колледж гастроэнтерологии выпустили совместное заявление относительно одновременного применения ИПП и клопидогреля [1]. Суть этого заявления состоит в том, что, поскольку межлекарственные взаимодействия между ИПП и клопидогрелем пока не изучены на большом количестве пациентов и не получены окончательные доказательства того, что применение ИПП снижает способность клопидогреля предупреждать коронарные синдромы, пациенты, получающие эти препараты, не должны менять свои медикаментозные режимы до тех пор, пока это специально не порекомендует их лечащий врач.

ИПП и риск инфекции

Нормальный желудочный сок, который имеет $\text{pH} < 4$, быстро убивает патогенные бактерии, поступающие с пищей. Поэтому желудочная кислота является барьером, который препятствует колонизации различных бактерий в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и может влиять на состав нормальной кишечной микрофлоры. ИПП-индуцируемая гипохлоргидрия может усиливать поступление патогенов с пищей в организм и повышает риск инфекций. В частности, она может способствовать возникновению респираторных инфекций, которые могут возникнуть при рефлюксе кишечных или проглоченных с пищей патогенных бактерий в глотку и гортань. Более того, ИПП могут подавлять функцию нейтрофилов, что потенциально может способствовать еще большему риску бактериальных инфекций. Специфические инфекции, связанные с приемом ИПП, включают негоспитальные и госпитальные пневмонии, псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, и бактериальные гастроэнтериты.

Пневмонии. Исследования относительно связи приема ИПП с развитием пневмоний дали противоречивые результаты. Так, в обзоре 364 683 пациентов, которые лечились у врачей общей практики, применение ИПП дозозависимо повышало риск негоспитальной пневмонии [8]. Добавочный относительный риск для негоспитальной пневмонии составил 1,23 для лиц,

получавших менее 1 стандартной дозы ИПП в сутки, 1,94 для лиц, получавших 1 стандартную дозу в сутки, и 2,28 для лиц, получавших более 1 стандартной дозы ИПП в сутки. Проведенное в 2009 г. фармако-эпидемиологическое исследование 63 878 экстренно госпитализированных пациентов также показало повышение риска госпитальных пневмоний среди лиц, принимавших ИПП, добавочный относительный риск при этом составил 1,3 [31]. В исследовании на основании базы данных врачей общей практики Великобритании не выявлено ассоциации приема ИПП со значительным увеличением риска негоспитальных пневмоний. Более того, в этом исследовании обнаружена обратная взаимосвязь между длительностью текущей терапии ИПП и риском развития пневмонии. Так, было показано, что пневмонии значительно чаще возникали у пациентов, которым ИПП были назначены впервые, в сроки до 48 ч (хотя для достижения максимального кислотоснижающего эффекта ИПП требуется 5–7 дней) [6].

Кишечные инфекции. В проведенных метаанализах было показано, что кислотная супрессия ИПП в 2–3 раза повышала риск негоспитального и госпитального *Clostridium difficile*-ассоциированного заболевания у пациентов без других традиционных факторов риска (прием антибиотиков, нарушения иммунитета и др.) [5]. Тем не менее, роль ИПП в патогенезе *Clostridium difficile*-ассоциированной патологии остается противоречивой, а механизмы, посредством которых ИПП провоцируют развитие этой патологии, остаются неясными [25]. Метаанализ 6 исследований показал, что кислотная супрессия при применении ИПП также усиливает риск кишечных инфекций, вызванных *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* или *Escherichia coli* (относительный риск возростал в 3,3 раза) [17].

Риск остеопороза и переломов

Как уже было сказано выше, подавление продукции хлористоводородной кислоты сопровождается гипергастринемией и может приводить к мальабсорбции кальция и витамина В₁₂. Каждое из этих физиологических изменений потенциально может приводить к костной патологии. Так, гипергастринемия стимулирует паратиреоидные железы и приводит к их гиперплазии, повышению секреции парат-гормона, повышению костной резорбции и снижению плотности костной ткани. Поскольку витамин В₁₂ участвует в регуляции активности остеобластов и формировании костной ткани, даже пограничное снижение его уровня (> 210 и < 320 пмоль/л) в 4–5 раз повышает риск развития остеопороза [37]. Кро-

ме того, дефицит V_{12} может повышать риск перелома костей путем индуцирования гипергомоцистеинемии, которая снижает синтез коллагена.

Два популяционных исследования продемонстрировали ассоциацию между приемом ИПП и переломами шейки бедра. В первом исследовании типа «случай-контроль», где проанализировано 13 556 случаев перелома бедра по сравнению со 135 386 случаями контроля, было показано усиление риска переломов бедра среди лиц, получающих ИПП более 1 года (дополнительный относительный риск — 1,44), особенно среди тех, кто получал высокие дозы ИПП (дополнительный относительный риск — 2,65) или длительную терапию ИПП (дополнительный относительный риск для ИПП в течение 4 лет — 1,59) [20]. Второе ретроспективное когортное исследование показало увеличение риска перелома бедра по мере увеличения продолжительности ИПП-терапии с относительным риском 1,62 для продолжительности терапии в течение 5 лет и 4,55 для продолжительности терапии в течение 7 лет [40]. В то же время в недавних исследованиях J. Кауе и соавт. [15], L. Targownik и соавт. [38] ассоциации приема ИПП с остеопорозом или ускоренной потерей минеральной плотности кости выявлено не было.

ИПП и острый интерстициальный нефрит

Острый интерстициальный нефрит представляет собой гуморальную и клеточно-опосредованную реакцию гиперчувствительности, которая выражается в воспалении почечного интерстиция и почечных канальцев. Эта реакция не является дозозависимой, ассоциируется с внепочечными манифестациями гиперчувствительности, развивается достаточно редко и возникает тогда, когда лекарственные средства выступают как гаптены, связываясь с базальной мембраной канальцев и приводя к выработке антимембранных антител. Первое сообщение об омега-празол-индуцированном остром интерстициальном нефрите опубликовано в 1992 г. С тех пор, вплоть до 2000 г., согласно систематическому обзору F. Sierra и соавт., идентифицировано всего 64 случая ИПП-ассоциированного острого интерстициального нефрита, причем только 33 % из них были определены или возможно связаны с приемом ИПП [32].

Балансирование между риском и пользой ИПП

Открытие и внедрение в клиническую практику ИПП рассматривается как одно из наиболее весомых достижений гастроэнтерологии XX века, поскольку их применение позволило револю-

ционизировать лечение кислотозависимых заболеваний и прочно вошло в стандартные схемы антихеликобактерной терапии, позволяющие полностью вылечивать большую часть хронических гастритов и пептических язв. Хотя применение ИПП и ассоциируется с возникновением определенных побочных эффектов, почти все существующие данные о нежелательных реакциях, связанных с их приемом, базируются на результатах наблюдательных исследований, подверженных систематическим ошибкам и нередко ставящих исследователей в тупик. Почти все эти исследования рассматривали случаи длительного приема ИПП, в то время как в клинической практике, особенно у нас в стране, чаще применяют их краткосрочное курсовое назначение. Кроме того, важно помнить, что все медикаменты, а не только ИПП, сопряжены с определенным (более или менее вероятным) риском возникновения побочных эффектов, поэтому применение ИПП у пациентов, у которых польза от их применения превышает возможные риски, ни в коей мере ограничивать не следует.

В конечном счете, решение о том, начинать или продолжать лечение ИПП, должно базироваться на нескольких ключевых моментах. Так, ИПП следует назначать только по клиническим показаниям, которые утверждены и представлены в соответствующих клинических рекомендациях. Например, при необходимости проведения антитромбоцитарной терапии или применения НПВП существующие алгоритмы, одобренные соответствующими врачебными обществами и ассоциациями, определяют контингент больных, у которых профилактическое применение ИПП является обязательным. Информация, полученная при проведении эзофагеального рН-импеданс-мониторинга помогает при принятии решения о длительной противорецидивной терапии ИПП у пациентов с эрозивной или осложненной ГЭРБ. У пациентов с ГЭРБ при отсутствии рефлюкс-эзофагитов и пищевода Барретта с этой же целью ИПП должны назначаться краткосрочными курсами «по требованию». Исключая инфекции, почти все побочные эффекты отмечаются у пациентов, принимающих ИПП длительно. Минимизация продолжительности лечения путем периодического пересмотра необходимости продолжения антисекреторной терапии может полностью устранить или существенно снизить риск побочных реакций, ассоциированных с длительным приемом ИПП. В случае выбора между фундопликацией и длительным применением ИПП также следует оценить соотношение «риск — польза» и принять во внимание риски, связанные с хирургическим вмешательством.

Пацієнтам можуть бути рекомендовані прості і потенційно ефективні превентивні заходи для попередження побічних ефектів, навіть якщо ми до кінця не розуміємо їх механізм. Наприклад, мальабсорбція кальція, асоційована з прийомом ІППІ, може бути одним із механізмів, що відповідають за підвищення ризику перелому кісток. Однак цей небажаний ефект може бути повністю нівелюваний шляхом збільшення добового вживання кальція з їжею (ідеально — в формі водорозчинних форм з молочними продуктами). Іншими простими заходами можуть бути відстрочка призначення ІППІ за невідкладними показаннями пацієнтам, які отримують антибіотики або збираються поїхати в країни з високою частотою кишечних інфекцій, або обмеження призначення ІППІ літнім хворим з артритом. Рівень вітаміну В₁₂ слід перевіряти у всіх літніх пацієнтів з підвищеним ризиком, незалежно від того, получа-

ють вони ІППІ чи ні. Якщо прийом ІППІ з будь-якої причини повинен бути припинено, то його відміну краще проводити поступово, ніж раптово.

Поки відкритим залишається питання про те, чи зростає частота побічних ефектів при застосуванні ІППІ нових поколінь, які характеризуються більш глибоким і тривалим антисекреторним ефектом.

Таким чином, незважаючи на певні визначені ризики, пов'язані з тривалим прийомом ІППІ, вони все ще вважаються безпечними препаратами і в найближчому майбутньому залишаться основними засобами для лікування кислотозалежної патології та інфекції *H. pylori*. Тому українським практичним лікарям не слід переглядати своє ставлення до цих високо ефективних і широко застосовуваних в клінічній практиці препаратів (таким, наприклад, як «Омес», «Омес 40» або інші відомі брендові ІППІ).

Список літератури

- Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 103.— P. 2890—2907.
- Broeren M.A.C., Geerdink E.A.M., Vader H.L. et al. Hypomagnesemia induced by several proton pump inhibitors // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 151.— P. 755—756.
- Cundy T., Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors // *Clin. Endocrinol.*— 2008.— Vol. 69.— P. 338—341.
- Den Elzen W.P., Groeneveld Y., de Ruijter W. et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B₁₂ status in elderly individuals // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2008.— Vol. 27.— P. 491—497.
- Dial S., Delaney J.A.C., Schneider V. et al. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy // *CMAJ.*— 2006.— Vol. 175.— P. 745—748.
- Dublin A., Walker R.L., Kackson M.L. et al. Use of proton pump inhibitors and H₂ blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study // *Pharmacoeconom. Drug Saf.*— 2010.— Vol. 19.— P. 792—802.
- 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.
- Gulmez S.E., Holm A., Frederiksen H. et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study // *Arch. Intern. Med.*— 2007.— Vol. 167.— P. 950—955.
- Heaney R.P. Factors influencing the measurement of bioavailability, taking calcium as a model // *J. Nutr.*— 2001.— Vol. 131.— P. 1344S—1348S.
- Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome // *JAMA.*— 2009.— Vol. 301.— P. 937—944.
- Hutchinson C., Geissler C.A., Powell J.J. et al. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis // *Gut.*— 2007.— Vol. 56.— P. 1291—1295.
- Islami F., Kamangar F., Boffetta P. Use of proton pump inhibitors and risk of progression of Barrett's esophagus to neoplastic lesions // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 104.— P. 2646—2648.
- Jensen R.T. Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*— 2006.— Vol. 98.— P. 4—19.
- Juurink 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.
- Kaye J.A., Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors // *Pharmacotherapy.*— 2008.— Vol. 28.— P. 951—959.
- Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J. et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa // *Gastroenterology.*— 2000.— Vol. 118.— P. 661—669.
- Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 102.— P. 2047—2056.
- Li X.-Q., Andersson T.B., 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.— Vol. 32.— P. 821—827.
- MacKay J.D., Bladon P.T. Hypomagnesemia due to proton pump inhibitor therapy: a clinical case series // *Q. J. Med.*— 2010.— Vol. 103 (6).— P. 387—395.
- McLean R.R., Jacques P.F., Selhub J. et al. Plasma B12 vitamins, homocysteine and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women // *J. Clin. Endocrin. Metab.*— 2008.— Vol. 93.— P. 2206—2212.
- McWilliams D.F., Watson S.A., Crosbee D.M. et al. Coexpression of gastrin and gastrin receptors (CCK-B and delta CCK-B) in gastrointestinal tumour cell lines // *Gut.*— 1998.— Vol. 42.— P. 795—798.
- Merriman N.A., Putt M.E., Metz D.C. et al. Hip fracture risk in patients with a diagnosis of pernicious anemia // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 138.— P. 1330—1337.
- Metz D. Proton pump inhibitor therapy: safety issues // *Advances in digestive disease / Ed. by C.W. Howden.*— Bethesda, MD, AGA Institute Press, 2007.— P. 3—14.
- Miyake A., Mochizuki S., Kawashima H. Characterization of cloned human cholecystokinin-B receptor as a gastrin receptor // *Biochem. Pharmacol.*— 1994.— Vol. 47.— P. 1339—1343.

25. Nerandzic M.M., Pultz M.J., Donskey C.J. Examination of potential mechanisms to explain the association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2009.— Vol. 53.— P. 4133—4137.
26. Nguyen D.M., El-Serag H.B., Henderson L. et al. Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2009.— Vol. 7.— P. 1299—1304.
27. O'Connell M.B., Madden D.M., Murray A.M. et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial // *Am. J. Med.*— 2005.— Vol. 118.— P. 778—781.
28. Pereira S.P., Gainsborough N., Dowling R.H. Drug-induced hypochlorhydria causes high duodenal bacterial counts in the elderly // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1998.— Vol. 12.— P. 99—104.
29. Raghunath A.S., O'Morain C., McLoughlin R.C. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 22 (suppl. 1).— P. 55—63.
30. 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.
31. Sarkar M., Hennessy S., Yang Y.X. et al. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia // *Ann. Intern. Med.*— 2008.— Vol. 149.— P. 391—398.
32. Sierra F., Suarez M., Rey M. et al. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007.— Vol. 26.— P. 545—553.
33. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. French Registry of Acute STE, Non STEMI. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 360.— P. 363—375.
34. Shi S., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 64.— P. 935—951.
35. Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors // *Curr. Gastroenterol. Rep.*— 2008.— Vol. 10.— P. 528—534.
36. Stewart C.A., Termanini B., Sutliff V.E. et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1998.— Vol. 12.— P. 83—98.
37. Stone K.L., Bauer D.C., Sellmeyer D. et al. Low serum vitamin B12 levels are associated with increased hip bone loss in older women: a prospective study [see comment] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*— 2004.— Vol. 89.— P. 1217—1221.
38. Targownik L.E., Lix L.M., Leung S. et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 138.— P. 896—904.
39. Termanini B., Gibril F., Sutliff V.E. et al. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome // *Am. J. Med.*— 1998.— Vol. 104.— P. 422—430.
40. Tucker K.L., Hannan M.T., Qiao N. et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study // *J. Bone Miner. Res.*— 2005.— Vol. 20.— P. 152—158.
41. Van Soest E.M., van Rossum L.G.M., Dieleman J.P. et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 103.— P. 966—973.
42. Yang Y.X., Hennessy S., Propert K. et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer // *Gastroenterology.*— 2007.— Vol. 133.— P. 748—754.
43. Yang Yu-Xiao, Metz D. Safety of proton pump inhibitor exposure // *Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 139.— P. 1115—1127.

С.М. Ткач, В.Б. Доготар, В.І. Кутовий

Сучасні погляди на безпечність та побічні ефекти інгібіторів протонної помпи

В огляді наведено сучасні дані про безпечність та побічні ефекти інгібіторів протонної помпи. Зроблено висновок, що, незважаючи на певні ризики, пов'язані з тривалим уживанням інгібіторів протонної помпи, вони є безпечними препаратами і в найближчому майбутньому лишаться головними засобами для лікування кислото залежної патології та інфекції *Helicobacter pylori*.

S.M. Tkach, V.B. Dogotar, V.I. Kutovoy

Up-to-date views on proton pump inhibitors safety and adverse effects

The article presents up-to-date views on proton pump inhibitors safety and adverse effects. It has been concluded, that despite the certain risks, associated with long-term use of proton pump inhibitors, these medicines can be considered as safe and effective drugs for treatment of acid-related disorders and *Helicobacter pylori* infection. □

Контактна інформація

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

Стаття надійшла до редакції 16 січня 2012 р.