

Тривале застосування інгібіторів протонної помпи: ефективність та можливі ризики

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, проведених у країнах Західної Європи та США, симптоми гастроентерогастральної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) із частотою принаймні 1 раз на тиждень виникають приблизно у 13% населення. Варто зауважити, що, порівняно з показниками середини 1990-х рр., поширеність ГЕРХ збільшилась на 50% (J. Richter, 2018). На сьогодні, за різними оцінками, поширеність захворювання становить від 8 до 33% (P. Gyawali, 2018). Пацієнти з кислотозалежними захворюваннями найчастіше скаржаться на печію. Проте серед загалу побутує думка, що цей симптом не є індикатором серйозного захворювання, тим більше з огляду на те, що печії можна позбутися за допомогою різних народних методів чи безрецептурних лікарських засобів, які хворі обирають на власний розсуд. Такі помилкові дії пацієнтів та самолікування з метою купірування печії можуть створити передумови для розвитку та прогресування кислотозалежних захворювань, серед яких провідне місце займає ГЕРХ. Ця патологія потребує активних дій лікаря, модифікації способу життя та у деяких випадках призначення медикаментозної терапії, яка, крім усунення симптомів, спрямована на відновлення слизової оболонки стравоходу та запобігання розвитку ускладнень (езофагіту, стриктур стравоходу, стравоходу Барретта, аденокарциноми стравоходу; R. Hunt, 2017).

Основний напрям медикаментозної терапії ГЕРХ — проведення антисекреторної терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП; P. Gyawali, 2018), поява яких на світовому фармацевтичному ринку стала справжнім проривом у гастроентерології. Перший препарат групи ІПП схвалено Управлінням за контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів (FDA) США до застосування у 1989 році (I. Ng, 2016). ІПП швидко стали основною групою лікарських засобів, які застосовують для контролю продукції соляної кислоти (D. Strand, 2017). Висока терапевтична ефективність ІПП зумовила широке використання цих препаратів при кислотозалежних захворюваннях (M. Khan et al., 2018). Сьогодні ІПП перебувають у переліку препаратів, які лікарі найчастіше призначають для пригнічення продукції соляної кислоти. Наприклад, в Іспанії на частку продажу ІПП припадає 5,5% обігу лікарських засобів (A.S. Raghunath et al., 2005).

Разом із збільшенням кількості призначень ІПП зростає занепокоєння щодо безпечності їх тривалого застосування (D. Freedberg et al., 2017). Так само як під час прийому інших лікарських засобів, на тлі терапії ІПП можуть виникати побічні реакції, навіть якщо призначати препарат у дозі, рекомендованій в інструкції для медичного застосування. Тому режим і тривалість лікування кислотозалежних захворювань необхідно підбирати індивідуально для кожного пацієнта із врахуванням усіх аспектів конкретного клінічного випадку.



Про високу ефективність та можливі ризики тривалого застосування ІПП нашому кореспонденту розповів експерт-гастроентеролог, член президії Української гастроентерологічної асоціації та президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець.

Який механізм дії ІПП вирізняє цю фармакологічну групу препаратів серед інших кислотознижувальних лікарських засобів?

— Секреція соляної кислоти паріетальними клітинами шлунка відбувається за рахунок електронейтрального обміну внутрішньоклітинних іонів H^+ на позаклітинні іони K^+ проти градієнта концентрації. Цей процес потребує великої кількості енергії, тому для його реалізації необхідний фермент воднево-калієва аденозинтрифосфатаза (H^+/K^+ -АТФ-аза). ІПП — фармакологічна група препаратів, механізм дії яких полягає у блокуванні протонної помпи системи H^+/K^+ -АТФ-ази паріетальних клітин шлунка. ІПП являють собою проліки, більшість з яких за хімічним походженням є похідними бензімідазолу — найпотужнішого інгібітора секреції соляної кислоти у шлунку. Активация ІПП у шлунку проходить у два етапи: 1-й — утворення сульфенаміду; 2-й — утворення бензімідазолу внаслідок з'єднання сульфенаміду з іонами H^+ , які зв'язуються із каналцевою H^+/K^+ -АТФ-азою, блокуючи продукцію соляної кислоти (J. Shin et al., 2013).

Які патологічні стани потребують призначення ІПП? При яких захворюваннях доцільно проводити тривалі курси терапії ІПП?

— Якщо розглядати ГЕРХ як найпоширенішу кислотозалежну патологію, то у таких пацієнтів ефект отримують як від короткочасного прийому ІПП для відновлення слизової оболонки стравоходу, так і від їх тривалого застосування з метою контролю симптомів захворювання. При використанні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи високого ризику слід призначати ІПП одночасно із протизапальними засобами. У випадку проведення тривалих курсів ІПП необхідно

періодично переглядати дозу препарату та використовувати мінімальну можливу дозу (D.E. Freedberg et al., 2017). ІПП є також препаратами першої лінії при синдромі Золлінгера — Еллісона. У схемах лікування, спрямованого на ерадикацію *Helicobacter pylori*, ІПП є ключовим компонентом (C. Scarpignato et al., 2016).

Чи існують ризики при застосуванні ІПП поряд з їх безсумнівною терапевтичною ефективністю?

— Безперечно, поява ІПП стала справжньою революцією у лікуванні кислотозалежних захворювань (L. Kia, 2016). Проте масове застосування цих препаратів, часті випадки невинуватого високого дозування та завищені очікування пацієнтів та лікарів щодо ефективності препаратів зумовлюють значне занепокоєння щодо безпечності цих лікарських засобів, особливо у випадку їх тривалого застосування. До категорій потенційного ризику слід віднести: ідіосинкразію, побічну дію препаратів, можливі наслідки тривалого пригнічення кислотності (дефіцит вітаміну B_{12} , кишкові інфекції та ін.), взаємодію між лікарськими засобами та можливі негативні прояви у період вагітності та лактації.

Якою є можлива побічна дія ІПП?

— Поширеність побічних ефектів ІПП становить 1-3%, найчастіші — це головний біль, нудота, абдомінальний біль, запори, діарея, висип, запаморочення (C. Scarpignato, 2017). Ці ефекти зазвичай зворотні та можуть зникати, якщо замінити препарат. Що стосується непередбачуваної побічної дії (ідіосинкразії), то слід виділити гострий інтерстиціальний нефрит. В емпіричних дослідженнях типу «випадок — контроль» встановлено, що абсолютний ризик ураження нирок внаслідок застосування ІПП становить 0,1-0,3% на 1 пацієнта протягом року (D.E. Freedberg et al., 2017). Після відміни ІПП та призначення кортикостероїдів цей патологічний стан має сприятливий прогноз, такі пацієнти можуть повністю одужати. Повідомлялося про поодинокі випадки тяжкої гіпомагніємії, мікроскопічного коліту, поліміозиту, міопатії, рабдоміолізу, гіперчутливості негайного та сповільненого типу.

Які можливі наслідки тривалого пригнічення секреції соляної кислоти Ви б виділили? Які механізми їх розвитку?

— Тривале зниження продукції соляної кислоти у шлунку внаслідок пригнічення H^+/K^+ -АТФ-ази зумовлює підвищення синтезу гастрину. Такий ферментативний дисбаланс може супроводжуватися гіперплазією ентерохромафінних клітин та розвитком феномену «кислотного рикошету». Тривала гіпоацидність шлунка може стати причиною розвитку *H. pylori*-асоційованого пангастриту, підвищеної бактеріальної колонізації шлунка, синдрому надмірного бактеріального росту у тонкому кишечнику. Окрім цього, підвищується ризик приєднання кишкових інфекцій (*Clostridium difficile*, *Salmonella*) та розвитку спонтанного бактеріального перитоніту при цирозі печінки. Неможливо не згадати про абсорбцію нутрієнтів, яка через нестачу соляної кислоти знижується. Як наслідок, може розвинути дефіцит вітаміну B_{12} та заліза (D.E. Freedberg et al., 2017). Припускалося, що існує зв'язок тривалої гіпоацидності з підвищеним ризиком раку шлунка, але жодне контрольоване дослідження це припущення не підтвердило (C. Scarpignato et al., 2016).

Чи існує зв'язок між зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, переломами кісток та прийомом ІПП?

— За результатами проспективного дослідження, в якому використано базу даних населення провінції Манітоба (Канада), встановлено, що застосування ІПП не асоційоване з розвитком остеопорозу стегна або

поперекового відділу хребта при отриманні 1500 доз ІПП протягом попередніх 5 років. Не встановлено достовірний зв'язок прогресування остеопорозу із прийомом ІПП (L.E. Targownik et al., 2010). Згідно з результатами ще одного систематичного огляду та метааналізу не встановлено достовірний зв'язок ризику переломів кісток із тривалістю застосування та дозою ІПП (S. Ngamruengphong et al., 2011).

Враховуючи високу частоту коморбідної патології у пацієнтів та потребу у призначенні кількох препаратів, роз'ясніть, які механізми взаємодії ІПП з іншими лікарськими засобами?

— Підвищення рН у шлунку внаслідок прийому ІПП впливає на абсорбцію слабких кислот або лугів, якими є багато лікарських засобів. ІПП метаболізуються за участю ферментів системи цитохрому P450 (переважно CYP2C19), що може істотно впливати на метаболізм інших препаратів. За результатами аналізу літературних джерел до 2006 року щодо прийому ІПП та взаємодії між лікарськими засобами у систематичних оглядах повідомляється про те, що міжлікарські взаємодії, пов'язані з ІПП, рідко мають клінічне значення (H. Blume, 2006). Зустрічаються поодинокі публікації, в яких йдеться про незначну взаємодію з діазепамом, фенітоїном та варфарином, але без серйозних клінічних наслідків. Враховуючи те, що метаболізм ІПП відбувається за рахунок ферментів системи цитохрому P450, цей аспект заслуговує особливої уваги.

Проте кількість повідомлень про взаємодію ІПП з іншими лікарськими засобами істотно зросла після появи клопідогрелю. Протягом тривалого часу цей препарат був другим рецептурним препаратом за кількістю призначень у світі, внаслідок чого збільшилась кількість випадків шлунково-кишкових кровотеч — геморагічного ускладнення при застосуванні клопідогрелю. Аналіз *ex vivo* продемонстрував пригнічення антиагрегантної активності клопідогрелю внаслідок застосування ІПП, хоча клінічна значущість цієї міжлікарської взаємодії є суперечливою (J. Focks et al., 2012). Генетичний поліморфізм (цитохром P450-2C19), ймовірно, впливає на ефективність клопідогрелю та зумовлює підвищення ризику серцево-судинних подій (N. Simon et al., 2015). Так, в одному із застережень FDA рекомендовано уникати одночасного застосування омепразолу або езомепразолу з клопідогрелем.

Яким чином можна уникнути усіх перелічених ризиків, пов'язаних із застосуванням ІПП, у пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями?

— На фармацевтичному ринку України представлений широкий асортимент ІПП, тому до вибору оптимального лікарського засобу слід підходити дуже ретельно. Якщо порівняти ефективність та безпечність препаратів групи ІПП, серед її представників вирізняється пантопразол (Контролок®, фармацевтична компанія Takeda). На відміну від інших ІПП, пантопразол також зв'язується із цистеїном 822, що може забезпечити більш тривалий контроль секреції соляної кислоти у шлунку (G. Sachs, J.M. Shin, 2004). Частота побічних ефектів (головного болю та діареї) при застосуванні пантопразолу достовірно нижча, порівняно з омепразолом, лансопразолом, рабепразолом та езомепразолом (A.B. Thompson, 2000).

Незважаючи на великий перелік можливих побічних ефектів ІПП, якість досліджень, в яких доведено зв'язок ІПП з ними, досить низька, крім того, абсолютний ризик їх виникнення незначний, особливо при прийомі 1 раз на добу. Враховуючи це, тривалий курс ІПП можна рекомендувати у пацієнтів із ГЕРХ та у пацієнтів високого ризику, які тривалий час отримують НПЗЗ (D.E. Freedberg et al., 2017). Проблеми, які можуть виникнути на фоні прийому ІПП, здебільшого пов'язані із встановленням помилкових діагнозів кислотозалежних станів та призначенням надмірних доз ІПП. При виборі препарату завжди необхідно враховувати можливі ризики та обирати той лікарський засіб, у якого вони менші, що підтверджують результати клінічних досліджень. Враховуючи доведений низький рівень міжлікарської взаємодії (R. Wedemeyer et al., 2014), як препарат вибору для тривалого застосування у пацієнтів із кислотозалежними синдромами можна рекомендувати пантопразол (Контролок®).

Підготувала Ілона Цюпа

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»
 UA/ (PRIF)/0918/0040



Надійний контроль кислотності*

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Контролок®.

Торгова назва: Контролок®. **Діюча речовина:** pantoprazole. **Лікарська форма.** Таблетки гастрорезистентні, що містять 22,57 або 45,1 мг пантопразолу сесквігідрату натрію (що еквівалентно 20,0 або 40,0 мг пантопразолу); порошок для розчину для ін'єкцій, 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу натрію (що еквівалентно 40,0 мг пантопразолу). **Фармакотерапевтична група.** Препарат для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ A02B C02. **Показання.** Таблетки 40 мг: *Дорослі та діти віком від 12 років:* рефлюкс-езофагіт. *Дорослі:* ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими виразками шлунка і дванадцятипалої кишки в комбінації з відповідними антибіотиками, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани; Таблетки 20 мг: *Дорослі та діти віком від 12 років:* симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, тривале лікування і профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. *Дорослі:* профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ протягом тривалого часу; Порошок для розчину для ін'єкцій: *Дорослі:* Рефлюкс-езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. *Діти:* порошок для розчину для ін'єкцій не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), так як дані про безпечність та ефективність препарату для цієї вікової категорії обмежені. Таблетки 40 та 20 мг: не рекомендується застосовувати у дітей віком до 12 років, так як дані про безпечність та ефективність препарату для цієї вікової категорії обмежені. Таблетки 40 та 20 мг: не рекомендується застосовувати у дітей віком до 12 років для лікування рефлюкс-езофагіту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензimidазолу або будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічної блокади протонних pomp парієтальних клітин. **Побічні реакції:** Найбільш часті — діарея, головний біль (виникали приблизно у 1% пацієнтів), поліпи з фундальних залоз (доброякісні), тромбоболібіт у місці введення (порошок для розчину для ін'єкцій). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Таблетки — Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/ Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Порошок для розчину для ін'єкцій — Такеда ГмбХ, Німеччина/Takeda GmbH, Germany. **Р. п. МОЗ України:** №UA/9054/01/01, №UA/0106/01/02, №UA/0106/02/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. * Кислотність шлункового соку. Scholten T. et al. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:587–594.



ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua