Пантопразол як ІПП вибору з точки зору фармакоекономіки та персоналізованої медицини

Інгібітори протонної помпи (ІПП) є одними з найчастіше вживаних препаратів серед усіх вікових груп, як для монотерапії, так і профілактики небажаних ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту внаслідок прийому агресивних лікарських засобів. Часте застосування ІПП у комбінованій допоміжній терапії висуває високі вимоги щодо ефективності, безпеки, доступності цих препаратів, а також їхнього сприятливого профілю лікарських взаємодій. У цій статті представлено актуальну інформацію щодо особливостей фармакодинаміки ІПП, зокрема їхнього впливу на ефективність комбінованої антитромботичної терапії. Також подано огляд нещодавньої європейської настанови з лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), де за сукупністю критеріїв ефективності, безпеки й економічної доцільності було визначено препарат вибору серед ІПП.

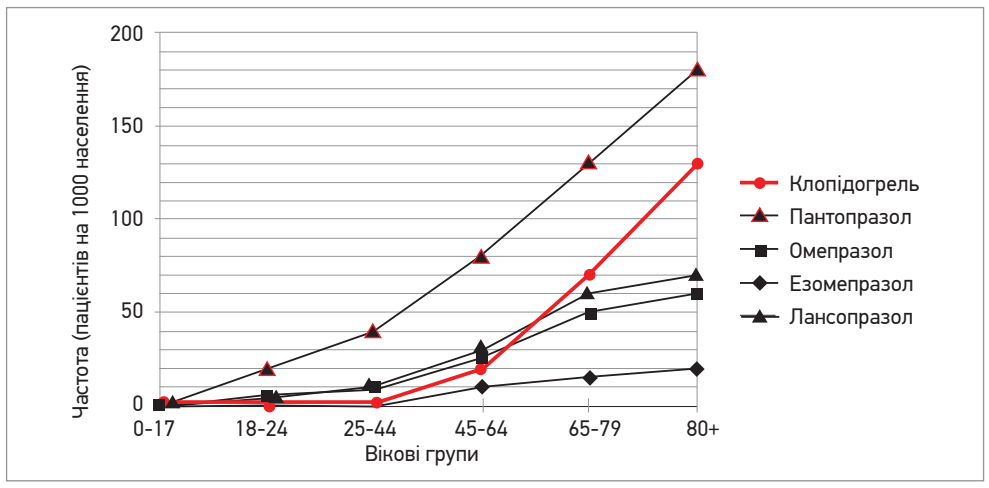

Рис. Частота використання клопідогрелю й ІПП на 1000 населення (Данія, 2018)

Комбіноване використання клопідогрелю й ІПП: данський досвід

Препарати клопідогрель, прасугрель і тикагрелор, які належать до групи інгібіторів P2Y12, є стандартом профілактики тромбозів (Schilling et al., 2020; Abraham et al., 2010). Ці засоби широко використовуються в лікуванні пацієнтів старшого віку, що мають високий ризик серцево-судинних захворювань і підвищену реактивність тромбоцитів, у тому числі з метою вторинної профілактики інсультів і гострого коронарного синдрому (Rivas Rios et al., 2018; Carreras et al., 2016; Bøtker et al., 2020). Застосування препаратів цієї групи доведено інгібує тромбоутворення в коронарних, мозкових і периферичних судинах, а також запобігає інфаркту міокарда (Abraham et al., 2010; Gower et al., 2020). Клопідогрель являє собою речовину – попередник лікарського засобу й для перетворення на активний метаболіт потребує біотрансформації за допомогою системи цитохромів P450, переважно підсімейства CYP2C19. Генетичні поліморфізми CYP2C19 можуть негативно впливати на швидкість метаболізму клопідогрелю, таким чином збільшуючи частоту несприятливих серцево-судинних наслідків (Scott et al., 2013).

Прийом клопідогрелю асоційований із підвищеним ризиком розвитку шлунково-кишкових кровотеч, як під час монотерапії, так і в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (Abraham et al., 2010; Pang et al., 2019). Із метою запобігання кровотечам зі шлунково-кишкового тракту клопідогрель часто призначають у комбінації з ІПП (Farhat et al., 2019). За даними Flockhart і співавт., препарати з групи ІПП є інгібіторами CYP2C19: езомепразол має сильну інгібувальну дію, тоді як пантопразол, лансопразол і омепразол – слабшу. Доведено, що ІПП можуть зменшувати перетворення клопідогрелю на активний метаболіт, таким чином знижуючи його антитромботичну активність (Wang et al., 2015). У 2009-2010 роках Управління з контролю якості продуктів харчування й лікарських засобів США (FDA) та Європейська агенція з лікарських засобів (EMA) висловили побоювання щодо одночасного використання клопідогрелю й ІПП. Клінічно значущі наслідки лікарської взаємодії цих препаратів описані в багатьох дослідженнях і метааналізах, у яких показано, що комбіноване застосування клопідогрелю й ІПП асоційоване з підвищеним ризиком несприятливих кардіоваскулярних подій, у тому числі тромбозів стента й інфарктів міокарда (Serbin et al., 2016; Bundhun et al., 2017).

У нещодавній публікації Westergaard і співавт. дослідили частоту й характер призначень ІПП та клопідогрелю в загальній популяції Данії та серед хворих на діабет. Джерелом даних щодо вживання вищезгаданих препаратів виступив данський реєстр статистики медичних продуктів. За результатами дослідження, частота вживання ІПП на 1000 населення зросла на 6,3% до 103,1; для клопідогрелю ці показники становили 41,7% та 22,1 відповідно. Порівняно із загальною популяцією частота призначення клопідогрелю серед хворих на діабет є вищою в 3,8 раза; ІПП у цих пацієнтів призначають у 2,1-2,8 раза частіше. Частота призначення комбінованої терапії цими препаратами протягом 5 років зросла в 4,7 раза.

Таблиця 1. **Уживання клопідогрелю й ІПП серед загальної популяції та серед пацієнтів із діабетом (Данія, 2018)**

	Езомепразол	Лансопразол	Омепразол	Пантопразол
Пацієнти (загальна популяція)	32 295	135 980	119 274	329 222
+ клопідогрель	2388	9570	7188	25 641
Пацієнти (діабет)	3054	17 246	14 286	39 287
+ клопідогрель	484	1952	1459	5285

Таблиця 2. **Лікарська взаємодія клопідогрелю й ІПП**

		Езомепразол	Лансопразол	Омепразол	Пантопразол
Клопідогрель	(1)				
	(2)				
	(3)				
	(4)				
Загальне число пацієнтів*		2388	9570	7188	25 641
Загальне число пацієнтів із діабетом*		484	1952	1459	5285

Примітки. Дані щодо взаємодії лікарських засобів узято з таких відкритих баз даних: (1) Interaktionsdatabasen; (2) Felleskatalogen; (3) Medscape; (4) Drugs.com (станом на 28 грудня 2020 року). Застереження, що стосуються активності CYP2C19: жовтий – взаємодія потребує ретельного нагляду; червоний – серйозна взаємодія, рекомендоване використання альтернативного препарату.
** Загальне число пацієнтів, які отримували комбінацію клопідогрелю й ІПП, у загальній популяції та серед хворих на діабет (станом на 2018 рік).*

Таблиця 3. **Поширені побічні реакції ІПП**

Побічні реакції	Езомепразол	Омепразол	Лансопразол	Пантопразол	Рабепразол
Головний біль	+	+	+		+
Біль у животі	+	+			+
Закрепи	+	+	+		+
Діарея	+	+	+		+
Метеоризм	+	+	+		+
Нудота, блювання	+	+	+		+
Доброякісні поліпи фундальних залоз	+	+	+	+	+
Запаморочення			+		+
Сухість у роті та горлі			+		
Підвищення рівнів печінкових ферментів			+		
Висипка, свербіж			+		
Утомлюваність			+		
Порушення сну			+		
Кашель					+
Фарингіт					+
Ринніт					+
ГРВІ-подібний стан					+

У таблиці 1 подана інформація щодо частоти призначення клопідогрелю й ІПП у загальній популяції та серед пацієнтів із діабетом. Можна побачити, що **пантопразол є найчастіше вживаним ІПП як для монотерапії, так і в комбінації з клопідогрелем. На рисунку продемонстровано, що пантопразол є найчастішим препаратом вибору серед ІПП для всіх вікових груп.**

У таблиці 2 представлено інформацію щодо потенційних небажаних лікарських взаємодій, які можуть виникнути при поєднаному використанні клопідогрелю та різних ІПП. Зокрема, показано різницю в застереженнях щодо взаємодії препаратів, отриманих із 4 відкритих баз даних, а також подано цифри щодо потенційної кількості пацієнтів, які могли би продемонструвати негативні наслідки комбінації клопідогрелю та відповідних ІПП. *Жодна з використаних баз даних лікарських взаємодій не відзначає поєднання клопідогрелю та пантопразолу як серйозну взаємодію, що потребує заміни препарату. Продемонстровано також, що ця комбінація є найчастішою як у загальній популяції, так і серед хворих на діабет.*

Пантопразол як препарат вибору для лікування ГЕРХ

У 2019 році в рамках Програми менеджменту ліків Медико-санітарного управління Ірландії (HSE-MMP) було випущено настанову з використання ІПП як терапії ГЕРХ (Barry et al., 2019). У цих рекомендаціях було подано огляд актуальної медичної інформації з метою визначення препарату вибору для лікування ГЕРХ. Критеріями відбору були результати клінічних випробувань лікарських засобів, міжнародні клінічні рекомендації, частота й характер побічних явищ, протипоказання та застереження щодо призначення препаратів, можливі лікарські взаємодії, а також соціальні та фармакоекономічні чинники.

За результатами дослідження метааналізів і систематичних оглядів щодо використання ІПП у терапії ГЕРХ не було виявлено значущої різниці в клінічній ефективності препаратів цієї групи за умови їх використання в еквівалентних дозах. Міжнародні клінічні рекомендації з лікування ГЕРХ (у тому числі NICE, EAES, ACG, AGAI) не виділяють жоден з ІПП як препарат вибору для терапії цього захворювання.

У таблиці 3 подано інформацію про поширені (частота виникнення >1:100 та <1:10) побічні дії препаратів групи ІПП. Можна побачити, що найбільшу кількість несприятливих ефектів спричиняє прийом рабепразолу та лансопразолу. Навпаки, пантопразол демонструє найкращий профіль безпеки стосовно виникнення поширених побічних реакцій.

Wedemeyer і співавт. (2014) у публікації стосовно фармакокінетичних профілів препаратів групи ІПП показали, що пантопразол, лансопразол і рабепразол демонструють найменшу частоту небажаних лікарських взаємодій. Причиною цього може бути як нижча афінність зазначених речовин до відповідних ізоферментів системи CYP, так і залучення додаткових елімінаційних процесів.

Препаратами з найсприятливішим фармакоекономічним профілем (найнижча ціна стандартної та мінімальної доз) згідно з настановою HSE-MMP є омепразол і пантопразол. ***Отже, враховуючи вищеперелічені клінічні та соціоекономічні чинники, препаратом вибору для лікування ГЕРХ є пантопразол (Пульцет® компанії Nobel) у стандартній дозі 40 мг на добу.***

Підготувала ***Ганна Гаврюшенко***