

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, Н.О. Пентюк, к.м.н., кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького державного медичного університету

## Пневмонія та інгібітори протонної помпи: закономірність чи збіг обставин?

**Негоспітальна пневмонія (НП) продовжує перебувати у фокусі уваги фахівців більшості медичних спеціальностей. Це одне з найпоширеніших інфекційних захворювань, смертність від якого, незважаючи на наявність потужних антибіотиків, залишається досить високою. Так, у Європі в середньому частка летальних наслідків від пневмонії становить 5-6%, в Україні – 9-11% на 100 тис. населення. Це при тому, що встановлено збудників захворювання, розроблено алгоритми діагностики, створено адекватні схеми лікування. Особливо напружена ситуація з пневмоніями спостерігається в періоди епідемії грипу, або коли НП виникає в осіб похилого віку, хворих на цукровий діабет та серцеву недостатність.**

Отже, незважаючи на безперечні досягнення в боротьбі з пневмонією, існує низка невирішених питань, які потребують подальшого вивчення, зокрема дослідження чинників, які підвищують схильність індивідуума до розвитку зазначеної патології. Якщо роль інфекційного фактора у виникненні НП доведено, то дискусійним залишається питання щодо того, які ще чинники, окрім уже відомих (переохолодження, гіповентиляція, імуносупресія), потенціюють розвиток захворювання. Наприклад, нещодавно було отримано неоднозначні дані щодо асоціації НП із застосуванням інгаляційних кортикостероїдів, що спонукало наукову спільноту до подальших досліджень у цьому напрямі.

В останнє десятиліття почали з'являтися фрагментарні повідомлення про зв'язок між використанням інгібіторів протонної помпи (ІПП) та виникненням пневмоній. Ця публікація – спроба систематизувати існуючу інформацію та акцентувати увагу лікарів на цій проблемі, адже широке і в багатьох випадках необгрунтоване призначення ІПП стає клінічно значущим. У кількох дослідженнях показано, що антисекреторну терапію отримують 40-71,4% стаціонарних хворих, при цьому у 65-70% випадків ІПП або блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну призначаються не за показаннями і продовжують призначатися на амбулаторному етапі (Pham C.Q. et al., 2006; Herzig S.J. et al., 2009). І хоча у разі нетривалого застосування ІПП є досить безпечними, тривалий прийом цих лікарських засобів асоціюється з порушенням всмоктування мікронутрієнтів, розвитком остеопорозу, переломами кісток, підвищенням сприйнятливості до кишкових та респіраторних інфекцій, небажаними лікарськими взаємодіями і, можливо, появою злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту (Vakil N., 2012; Ament P.W., Dicola D.B., James M.E., 2012; Moayyedi P., Leontiadis G.I., 2012).

Уперше зв'язок між прийомом ІПП та ризиком виникнення пневмонії продемонстрували R.J. Laheij і співавт. 2004 року. Аналіз 5551 випадку НП серед 364 683 хворих, які перебували під наглядом лікарів загальної практики у Нідерландах протягом одного року, засвідчив, що частота розвитку пневмоній у осіб, які не отримують кислотознижувальну терапію, становить 0,6 людино-року та зростає до 2,45 людино-року у пацієнтів, які приймають ІПП. Більше того, ризик виникнення пневмонії серед хворих, які продовжують лікування ІПП, порівняно з пацієнтами, які припинили прийом зазначених препаратів, становить 1,89 (95% довірчий інтервал 1,36-2,62). Подальші

дослідження підтвердили зв'язок між терапією ІПП та підвищенням ризику розвитку НП. В останньому метааналізі восьми обсерваційних досліджень було продемонстровано, що загальний ризик виникнення пневмоній у осіб, які приймають ІПП, становить 1,27 (95% ДІ 1,11-1,46) (Eom C.S. et al., 2011). Відомі на сьогодні дані нахвощують на думку, що частота таких подій мало залежить від віку пацієнтів та є співставною у молодих осіб та пацієнтів похилого віку (Gulmez S.E. et al., 2007; Roughhead E.E. et al., 2009; Dublin S. et al., 2010).

Аналіз тривалості застосування кислотознижувальних засобів та ризику виникнення НП дозволив виявити певні закономірності. Так, у дослідженні «випадок-контроль», яке охоплювало 7642 хворих з діагнозом НП та 34 176 здорових осіб, було встановлено, що найбільший ризик розвитку пневмонії реєструють протягом перших семи днів прийому ІПП (відносний ризик 5,0; 95% ДІ 2,1-11,7) (Gulmez S.E. et al., 2007). Досить стійку часову залежність було продемонстровано і в дослідженні M. Sarkar і співавт. (2008). Найбільший ризик виникнення пневмонії зареєстровано у хворих, які отримували ІПП протягом перших двох (ВР 6,53; p<0,001), семи (ВР 3,8; p<0,001), 14 днів (ВР 3,16; p<0,001) та одного місяця (ВР 1,74; p<0,001), тоді як більш тривалий прийом не супроводжувався достовірним підвищенням ризику.

Також виявлено, що зростання частоти НП є класовим ефектом ІПП та демонструє чітку дозозалежність (Laheij R.J. et al., 2004; Sarkar M. et al., 2008; Eom C.S. et al., 2011). У дослідженні, представленому на мітингу Американського коледжу пульмонологів у м. Піттсбургі 2011 року, показано, що ризик виникнення пневмоній на тлі застосування високих доз ІПП є вищим, ніж у разі прийому низьких доз (ВР 1,50; 95% ДІ 1,33-1,68 проти ВР 1,17; 95% ДІ 1,11-1,24 відповідно) (Giuliano C. et al., 2012).

Було з'ясовано, що антисекреторна терапія асоціюється також із ризиком розвитку нозокоміальних пневмоній. У великому ретроспективному когортному дослідженні було проаналізовано випадки пневмонії, які виникли протягом 3 міс з моменту госпіталізації у кардіохірургічних хворих, які отримували пантопразол або ранітидин з метою профілактики стресової виразки. Після виключення впливу таких чинників, як вік, стадія серцевої недостатності, рефлюксна хвороба, штучна вентиляція легень, гемотрансфузія, встановлено, що пантопразол, але не ранітидин, є незалежним предиктором розвитку госпітальної пневмонії (Miano T.A. et al., 2009). Аналіз 63 878 випадків

госпіталізації у м. Бостоні протягом 2004-2007 рр. показав, що у пацієнтів, які приймали ІПП упродовж останніх 48 год, ризик виникнення аспіраційних госпітальних пневмоній був статистично вищим, ніж неаспіраційних (Herzig S.J. et al., 2009). Ці дані узгоджуються з результатами дослідження Van der Maarel-Wierink і співавт. (2011), які встановили, що прийом ІПП поряд із хворобою Паркінсона, застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та антипсихотичних засобів пов'язаний зі збільшенням частоти аспіраційної пневмонії у німецьких хворих похилого віку.

Отримані на сьогодні клінічні та експериментальні дані дають підстави вважати, що несприятливий вплив ІПП щодо виникнення бактеріальних пневмоній може реалізуватися кількома шляхами. Найбільш імовірним механізмом є збільшення бактеріальної колонізації дихальних шляхів та легенів унаслідок інгібування активності екстрашлункової H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази та зміни рН слизової оболонки (Altman K.W. et al., 2007; Fohl A.L., Regal R.E., 2011). Іншими можливими чинниками є пошкодження так званої кислотної мантії шлунка, надмірна колонізація шлунка, стравоходу та глотки кислотно-лабільними бактеріями та їх наступна аспірація (Eckley C. et al., 2006). С.Р. Jager і співавт. (2012) продемонстрували, що в орофарингеальній флорі осіб, які приймають ІПП, зростає кількість патогенних збудників, зокрема пневмокока. Не виключено, що ще одним можливим механізмом є порушення функції лейкоцитів. В експерименті показано, що цитотоксичний потенціал природних кілеців зменшується в міру зростання концентрації омепразолу в культурі клітин (Capodicasa E. et al., 1999).

Таким чином, кислотознижувальна терапія ІПП асоціюється зі збільшенням частоти негоспітальної, госпітальної та аспіраційної пневмонії. При цьому ризик виникнення пневмонії зростає у разі збільшення дози і є найвищим у перші тижні прийому ІПП. Доки не буде отримано результати масштабних контрольованих досліджень із цього питання, необхідний більш виважений підхід до призначення кислотознижувальної терапії в амбулаторних та стаціонарних пацієнтів. На нашу думку, доцільно обмежити використання ІПП лише ситуаціями з відповідними клінічними показаннями для їх прийому, застосовувати ІПП у максимально короткий термін та в мінімально можливих дозах. З особливою обережністю ІПП слід призначати особам з уже наявним високим ризиком респіраторних ускладнень – людям похилого віку, пацієнтам з хронічним обструктивним



Ю.М. Мостовой

захворюванням легень та бронхіальною астмою, особам, які отримують імуносупресивну або часту антибактеріальну терапію. З метою профілактики стресових виразок доцільніше застосовувати блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну.

### Література

1. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service / C.Q. Pham, R.E. Regal, T.R. Bostwick [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2006. – № 40. – P. 1261-1266.
2. Acidsuppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia / S.J. Herzig, M.D. Howell, L.H. Ngo, E.R. Marcantonio // *JAMA.* – 2009. – № 301. – P. 2120-2128.
3. Ament P.W., Dicola D.B., James M.E. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors / P.W. Ament, D.B. Dicola, M.E. James // *Am. Fam. Physician.* – 2012. – № 86 (1). – P. 66-70.
4. Capodicasa E., De Bellis F., Pelli M.A. Effect of lansoprazole on human leukocyte function. E. Capodicasa, F. De Bellis, M.A. Pelli // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 1999. – № 21. – P. 357-377.
5. Eckley C., Costa H. Comparative study of salivary pH and volume in adults with chronic laryngopharyngitis by gastroesophageal reflux disease before and after treatment / C. Eckley, H. Costa // *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* – 2006. – № 71. – P. 55-60.
6. Fohl A.L., Regal R.E. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all? / A.L. Fohl, R.E. Regal // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2011. – № 2 (3). – P. 17-26.
7. Forgas I., Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors / I. Forgas, A. Loganayagam // *BMJ.* – 2008. – № 336. – P. 2-3.
8. Giuliano C., Wilhelm S.M., Kale-Pradhan P.B. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis / C. Giuliano, S.M. Wilhelm, P.B. Kale-Pradhan // *Expert. Review of Clinical Pharmacology.* – 2012. – № 3. – P. 337-344.
9. Human lung mucous glands manifest evidence of the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase proton pump / K.W. Altman, J.D. Walton, G. Tarjan [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2007. – № 116. – P. 229-234.
10. Moayyedi P., Leontiadis G.I. The risks of PPI therapy / P. Moayyedi, G.I. Leontiadis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – № 9 (3). – P. 132-139.
11. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients / T.A. Miano, M.G. Reichert, T.T. Houle [et al.] // *Chest.* – 2009. – № 136. – P. 440-447.
12. Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalisation for pneumonia / E.E. Roughhead, E.N. Ramsay, N.L. Pratt [et al.] // *Med. J. Aust.* – 2009. – № 190. – P. 114-116.
13. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired Streptococcus pneumoniae pneumonia / C.P. de Jager, P.C. Wever, E.F. Gemen [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – № 36 (10). – P. 941-949.
14. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review / C.D. van der Maarel-Wierink, J.N. Vanobbergen, E.M. Bronkhorst, [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2011. – № 12 (5). – P. 344-354.
15. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs / R.J. Laheij, M.C. Sturkenboom, R.J. Hassing [et al.] // *JAMA.* – 2004. – № 292. – P. 1955-1960.
16. Sarkar M., Hennessy S., Yang Y.X. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia / M. Sarkar, S. Hennessy, Y.X. Yang // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – № 149. – P. 391-398.
17. Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? / N. Vakil // *Drugs.* – 2012. – № 72(4). – P. 437-445.
18. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis / C.S. Eom, C.Y. Jeon, J.W. Lim [et al.] // *C.M.A.J.* – 2011. – № 183. – P. 310-319.
19. Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study / S. Dublin, R.L. Walker, M.L. Jackson, [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2010. – № 19. – P. 792-802.
20. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study / S.E. Gulmez, A. Holm, H. Frederiksen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – № 167. – P. 950-955.