

Клиническая польза и потенциальный риск применения ингибиторов протонной помпы

Ключевые слова:

ингибиторы протонной помпы, кислотозависимые заболевания, эрадикационная терапия, побочные эффекты.

Открытие и внедрение в клиническую практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) явилось одним из наиболее весомых достижений гастроэнтерологии XX века. ИПП вошли в клиническую практику более 20 лет назад и на сегодняшний день являются одними из наиболее применяющихся медикаментов в клинике внутренней медицины. В настоящее время их постоянно или эпизодически принимает приблизительно 5 % населения развитых стран, и они стоят на первом месте среди 5 наиболее распространенных препаратов, как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. Ввиду своей доказанной высокой эффективности и безопасности некоторые ИПП уже перешли в разряд безрецептурных препаратов.

Клиническое применение ИПП

Омепразол (в Украине — «Омез[®]20», «Омез[®]40» 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. Основные показания для применения ИПП суммированы в таблице и более детально охарактеризованы ниже.

ГЭРБ. Основными пользователями ИПП в настоящее время являются пациенты, страдающие ГЭРБ. При этом наиболее частом гастроэнтерологическом заболевании ИПП применяются как с лечебной, так и с диагностической целью. Для первичной диагностики ГЭРБ хорошо зарекомендовал себя ИПП-тест — курс пробного лечения с помощью какого-либо из препаратов группы ИПП в стандартной дозе. Стандартная длительность ИПП-теста — 14 дней (для омепразола в дозе 20 мг), чувствительность метода при этом составляет 68–80 %. В последние годы длительность ИПП-теста пересматривается. Считается, что она не должна превышать 1 нед, чтобы избежать «рикошетной гиперсекреции» вследствие развивающейся гипергастринемии и дальнейшей зависимости от ИПП. Поэтому сейчас для ИПП-теста начинают рекомендовать применение двойных доз ИПП («Омез[®]40 г») утром натощак, что обеспечивает достаточную



С.М. Ткач

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ткач Сергій Михайлович
д. мед. н., проф.

01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції
8 жовтня 2012 р.

Таблиця. Показания к применению ИПП

Диагностика и лечение ГЭРБ, включая:
— ИПП-тест
— Лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ
— Предупреждение развития осложнений ГЭРБ (язвы, кровотечения, стриктуры)
— Пищевод Барретта, предупреждение аденокарциномы пищевода
Лечение пептических язв
Эрадикация инфекции <i>Helicobacter pylori</i> (<i>Hp</i>)
Профилактика и лечение НПВП-гастропатий
Эмпирическое лечение диспепсии
Лечение и профилактика язвенных кровотечений
Профилактика образования стрессовых язв
Синдром Золлингера–Эллисона
Повышение эффективности заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ)
Уменьшение всасывания железа при гемохроматозе

диагностическую информативность уже при 3–5-дневном курсе.

Для инициального лечения обострений ГЭРБ применяются либо стандартные дозы ИПП (при неэрозивной ГЭРБ, легких рефлюкс-эзофагитах), либо их двойные дозы (при среднетяжелых и тяжелых рефлюкс-эзофагитах, внепищеводных проявлениях ГЭРБ) в течение 1–3 мес. Длительное ведение больных ГЭРБ зависит от ее манифестации. Многочисленные исследования показали, что у больных с эрозивными эзофагитами при ежедневном приеме ИПП частота рецидивов резко снижается. Метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ), изучавших эффективность приема ИПП на протяжении 26–52 нед в поддержании ремиссии зажившего рефлюкс-эзофагита, показал, что частота рецидивов на фоне ежедневного приема половинных доз ИПП составила 36,1 % по сравнению с 75,4 % в группе плацебо. Для пациентов, получавших поддерживающие дозы ИПП, относительный риск (ОР) возникновения рецидива составил 0,46 (95 % доверительный интервал [ДИ], 0,38–0,57), а число больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ), – 2,4 (95 % ДИ, 2,1–2,9). Данные 9 РКИ показали, что при ежедневном приеме стандартных доз ИПП частота рецидивов была еще меньше – 21,7 против 78,8 % в группе плацебо с относительным риском рецидива 0,26 (95 % ДИ, 0,19–0,36) и ЧБНЛ 1,7 (95 % ДИ, 1,6–1,8).

У пациентов с неэрозивной ГЭРБ (НЭРБ) при поддерживающей терапии ИПП частота рецидивов снижается сходным образом. Однако для этого контингента больных эффективной оказывается терапия «по требованию» (ежедневный прием ИПП до исчезновения симптомов). Обзор

17 исследований показал, что применение ИПП «по требованию» эффективно при НЭРБ и неисследованной ГЭРБ, но не при эрозивных эзофагитах. В связи с этим Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует противорецидивную терапию ИПП «по требованию» у пациентов с ГЭРБ без эзофагита, в то время как для пациентов с зажившими эрозивными эзофагитами такая терапия не рекомендована. При исследовании 470 пациентов с зажившим эрозивным эзофагитом частота рецидивов при противорецидивной терапии ИПП «по требованию» в течение 6 мес составила 42 %, тогда как при ежедневном приеме ИПП – всего 19 % ($p < 0,0001$).

Пептические язвы. Если основной стратегией лечения Нр-позитивных язв является эрадикационная терапия Нр-инфекции, обычно включающая прием ИПП и двух антибиотиков, то в случаях Нр-негативных язв основной стратегией лечения является монотерапия стандартными или двойными дозами ИПП. Хорошо известно, что существует прямая зависимость между степенью подавления желудочной секреции и сроками рубцевания язв при их различной локализации. Если для рубцевания практически всех дуоденальных язв в течение 4 нед достаточно одной стандартной дозы ИПП в день, то для рубцевания доброкачественных желудочных все современные руководства рекомендуют прием двойных доз в течение 1–2–3 мес (в зависимости от эндоскопически подтвержденного заживления язвы). Эта стратегия рассматривается как золотой стандарт лечения доброкачественных язв желудка и имеет наивысшую степень доказательности (А).

НПВП-гастропатии. Согласно рекомендациям Американской ассоциации ревматологов (2002) при высоком риске возникновения НПВП (2 и более риск-фактора, наличие осложнений в анамнезе) необходимо вместо классических НПВП назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП, при умеренном риске (1 риск-фактор) можно ограничиваться только назначением селективного ингибитора ЦОГ-2, а при низком риске (риск-факторов нет) – применять классические НПВП.

Поскольку пептические язвы, кровотечение и перфорация могут возникнуть в любой период НПВП-терапии и часто без предвестников, то при возникновении любой НПВП-ассоциированной диспепсии обязательна эндоскопия, хотя возможно и эмпирическое применение ИПП или проведение эрадикации *Нр* у инфицированных больных.

В тех случаях, когда НПВП-гастропатия все же возникла и подтверждена эндоскопически, используются 4 основных стратегии лечения и профилактики. Первая стратегия, наиболее простая и понятная, — это полное прекращение приема НПВП или ЦОГ-2-ингибитора, отказ от курения, алкоголя, сопутствующего приема стероидов, антикоагулянтов, дезагрегантов и других гастротоксических средств, а также лечение язв или эрозий ИПП, которое оказывается эффективным в 90 % случаев и более. Вторая стратегия — это продолжение приема НПВП, если их отмена невозможна из-за тяжести основного заболевания, замена его селективным ингибитором ЦОГ-2 и одновременное лечение язв и/или эрозий ИПП. Третья стратегия — это проведение профилактического лечения для предупреждения язвообразования во время приема НПВП или селективного ингибитора ЦОГ-2, что рекомендуется при высоком риске НПВП-гастропатий. В этих случаях препаратами выбора также являются ИПП. И, наконец, четвертая стратегия, рекомендуемая тремя последними Маастрихтскими консенсусами по диагностике и лечению *Нр*-инфекции, включая Маастрихт 4 (2010), — проведение эрадикации *Нр* у всех инфицированных больных, у которых планируется длительная терапия НПВП аспирином или коксибами.

Наиболее распространенной превентивной и лечебной стратегией в настоящее время является дополнительное применение ИПП, которые способны устранить или резко уменьшить вторичный повреждающий компонент воздействия НПВП — следующую за ингибированием простагландинового синтеза кислотную атаку, которая является непосредственной причиной образования и углубления эрозий и язв слизистой оболочки. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что для того, чтобы устранить повреждающее действие кислотно-пептического фактора и ульцерогенез, интрагастральный рН необходимо поднять выше 4. Этого можно добиться, только используя такие мощные кислотоснижающие препараты, какими являются ИПП. Для того чтобы стойко и длительно удерживать рН в желудке выше 4, зачастую требуется прием двойных доз ИПП. В последние годы проведено много РКИ, касающихся изучения эффективности ИПП и различных стратегий их применения в профилактике и лечении НПВП-гастропатий. Большая часть этих исследований проведена с применением омепразола.

Кроме того, в недавно опубликованном анализе экономической эффективности терапии ИПП

у пациентов, длительно принимающих НДА, Saini и соавт. показали, что сопутствующая терапия безрецептурными ИПП у пациентов со средним уровнем риска и рецептурными ИПП у пациентов высокого риска является экономически выгодной. Данные экономического моделирующего анализа, проведенного в Великобритании и опубликованного в 2006 г., свидетельствуют о том, что неселективные НПВП в сочетании с ИПП являются наиболее экономически выгодной стратегией по предотвращению эндоскопически выявляемых язв у пациентов, которым необходима длительная терапия НПВП. При анализе экономической эффективности Spiegel и соавт. показали, что терапия неселективными НПВП в комбинации с ИПП является экономически более выгодной и эффективной, чем изолированное использование ингибитора ЦОГ-2 у пациентов средней степени риска.

Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*. Двойные дозы ИПП показаны во всех случаях как составная часть тройной/четвертной или других видов антихеликобактерной терапии с целью уменьшения частоты рецидивирования пептических язв. Эта стратегия также имеет наивысшую степень доказательности (А) и входит во все без исключения международные и национальные консенсусы по эрадикации инфекции *Нр*. Более того, в последнем Маастрихтском консенсусе 4 (2010) для повышения эффективности эрадикации рекомендуется применение четвертных доз ИПП (по 2 стандартные дозы 2 раза в день), которые способны повысить эффективность эрадикации примерно на 8 %.

Диспепсия. Как известно, для обозначения диспепсии как предварительного диагноза у первичного больного рекомендуется использовать первичный диагноз — «неисследованная диспепсия», который включает в себя как разнобразную структурную патологию ЖКТ (примерно в 40–45 % случаев), так и функциональную диспепсию (в 55–60 % случаев). ИПП рассматриваются как препараты первой линии эмпирической терапии и при неисследованной, и при функциональной диспепсии. В частности, систематический обзор 7 больших исследований, охвативших 3241 пациента, показал, что применение ИПП при функциональной диспепсии оказывает статистически значимый клинический эффект (уровень эффективного ответа на ИПП оказался равным 33 %, на плацебо — 23 %), что подтверждает роль кислоты в определенной подгруппе больных с функциональной диспепсией. Так, эффективность применения ИПП при таком субтипе функциональной диспепсии, как эпигастральный болевой синдром, достигает

60–70 %, что позволяет рекомендовать их в качестве первой линии лечения.

Предупреждение рецидивов острых язвенных кровотечений после их спонтанной остановки или эндоскопического гемостаза. Современные рекомендации заключаются в применении четвертных доз пероральных ИПП, разделенных на 2–4 приема в течение 5 дней (омепразол 20 мг каждые 6 час или 40 мг каждые 12 час), после чего показан переход на обычные стандартные дозы ИПП (степень доказательности В).

Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у реанимационных больных, имеющих непереносимость, противопоказания к применению или недостаточный ответ на в/в введение H_2 -гистаминоблокаторов. В данной ситуации FDA рекомендует назначение двойных доз ИПП в течение 2 нед (рекомендован омепразол немедленного высвобождения в виде пероральной суспензии).

Патологические гиперсекреторные состояния (напр., синдром Золлингера–Эллисона). Показано стартовое лечение двойными (для пантопризола) или тройными (для омепразола, лансопризола и рабепразола) дозами ИПП, которые должны титроваться до получения терапевтического ответа. Данный режим одобрен FDA и также имеет наивысшую степень доказательности (А).

Хронический панкреатит и ВППЖ. Хотя хронический панкреатит и не является доказанным и рекомендованным показанием для назначения ИПП, тем не менее, они могут применяться в следующих случаях: 1) для лечения сопутствующей кислотозависимой патологии (пептические язвы, ГЭРБ); 2) для снижения риска развития НПВП-гастропатий (при длительном применении анальгетиков); 3) при недостаточной эффективности проводимой заместительной ферментной терапии (ЗФТ); 4) для предупреждения разрушения и усиления действия ферментных препаратов (особенно неэнтеросолубильных), применяемых с целью уменьшения болевого синдрома. Согласно международным рекомендациям по проведению ЗФТ при ВППЖ (Итальянский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита, 2010 г.; Австралийские рекомендации по лечению ВППЖ, 2010 г.) во всех случаях, когда прием ферментов поджелудочной железы не контролирует стеаторею, должны дополнительно применяться ИПП в двойных дозах. Следует также отметить, что в некоторых странах ИПП входят в стандарты лечения острых атак панкреатита, при этом могут применяться как стандартные, так и двойные дозы.

Потенциальные риски длительного применения ИПП

Безусловно, как и любые другие фармакологические агенты, ИПП имеют потенциал для возникновения различных побочных эффектов, частота которых хоть и невысока, но, тем не менее, повышается по мере удлинения сроков лечения. Поэтому при выборе той или иной стратегии применения ИПП врачи всегда должны исходить из определения соотношения «риск–польза». Большинство потенциальных побочных эффектов ИПП являются результатом прямого подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, возникновения гипохлоргидрии и/или рефлекторной гипергастринемии. Реже отмечаются и другие эффекты, такие как идиосинкразия, иммуносупрессия, нежелательные взаимодействия, связанные с различным метаболизмом ИПП в системе печеночного цитохрома P450, и некоторые другие эффекты. Потенциал побочных эффектов ИПП важен 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 (B_{12}) и минералов. Предполагается, что ИПП-индуцированная гипохлоргидрия может вызывать мальабсорбцию витамина B_{12} путем влияния на кислото-активированное протеолитическое переваривание поступающего с пищей протеинсвязанного витамина B_{12} в желудке либо путем способствования возникновению чрезмерного бактериального роста в тонкой кишке. Снижение всасывания протеинсвязанного витамина B_{12} было показано в нескольких исследованиях. Так, исследования типа «случай–контроль» показали 4-кратное повышение риска возникновения B_{12} -дефицита у пациентов, длительно применяющих высокие дозы ИПП по поводу синдрома Золлингера–Эллисона. В тоже время другие перекрестные исследования не подтвердили наличие дефицита витамина B_{12} или гомоцистеина при длительном применении омепразола.

В экспериментах на крысах была продемонстрирована ИПП-индуцированная мальабсорбция фосфата кальция и снижение костной минеральной плотности. В соответствие с экспериментальными данными, у пациентов с гастроэктомией и пернициозной анемией повышен риск развития остеопении и переломов. 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.

Несколько проведенных эпидемиологических исследований, изучавших ассоциацию дефицита железа с приемом ИПП, такой связи не выявили. С другой стороны, у пациентов с наследственным гемохроматозом было показано снижение абсорбции железа при длительном применении ИПП, так же как и снижение у них числа лечебных кровопусканий. Однако на сегодняшний день пока неясно, какое значение имеют эти данные для большинства пациентов, длительно получающих ИПП-терапию.

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. 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 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. В эпидемиологическом исследовании 128 992 пациентов в рамках программы Kaiser Health исследователи (Thorburn и соавт.) связывали повышение риска колоректального рака с повышенным уровнем сывороточного гастринина. Однако более поздние популяционные исследования, проведенные в Великобритании, Нидерландах и Швеции, напрямую изучавшие эффекты длительного применения ИПП на повышение риска колоректального рака (более 5 лет в

Великобритании и Швеции, более 1 года в Нидерландах), такой ассоциации не показали. Эпидемиологические исследования, специально изучающие связь длительного применения ИПП и риск панкреатического рака, отсутствуют, а данные об ассоциации ИПП с повышением риска рака желудка также ограничены. Ранние исследования показывали, что терапия ИПП у пациентов с преимущественно фундальным хеликобактерным гастритом может способствовать развитию атрофии слизистой и повышать риск возникновения рака желудка. Проспективное когортное исследование, включавшее наблюдение за 230 пациентами в течение 11 лет, однако, не подтвердило эти данные и не показало повышения риска рака желудка при длительном применении ИПП. Тем не менее, длительный прием ИПП может ассоциироваться с развитием гиперплазии энтерохромаффинных клеток, гиперпластических полипов и полипоидной трансформации фундальных желез желудка. Клиническое значение такой ассоциации остается неясным, однако на сегодняшний день общепринятое мнение заключается в том, что указанные состояния редко приводят к озлокачествлению.

ИПП и система печеночного цитохрома P450. До выведения из организма все ИПП подвергаются значительной биотрансформации в печени с участием системы CYP P450, включающей около 250 различных видов цитохрома P450. Из всей группы различных изоферментов CYP-системы в метаболизме ИПП (за исключением рабепразола) участвуют преимущественно (> 80 %) CYP2C19 (*S*-мефенитоингидроксилаза) и CYP3A4. 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 этой системы у разных людей. К полиморфным энзимам относят CYP2C19, 2D6 и 1A2. В случае использования лекарств с узким терапевтическим «окном», метаболизирующихся этими 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 2 клинически значимых эффекта. Во-первых, он может вызывать генетически обусловленную индивидуальную вариабельность фармакологического эффекта некоторых препаратов, взаимодействующих с указанными энзимами. Во-вторых, если два или

более препаратов метаболизируются одним из этих 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 и в худшем случае — привести к побочным действиям.

Лекарственные взаимодействия при приеме ИПП. 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, флунитразепам, фенобарбитал, гексобарбитал, мефобарбитал и карисопродол). К еще более важным субстратам *CYP2C19* относятся определенные антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин и моклобемид), а также некоторые другие лекарства, например пропранолол, варфарин, прогестерон, тестостерон и циклофосфамид.

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 назначается после острого инфаркта миокарда или постановки коронарного стента, при этом очень часто для профилактики гастроинтестинального кровотечения назначаются и ИПП. Клопидогрель, как и ИПП, подвергается метаболизму в печени с участием изофермента *CYP2C19* (*CYP3A4*) до своей активной формы.

Антитромбоцитарный эффект клопидогреля различается между пациентами. Так, пациенты с медленным метаболизмом препарата не могут эффективно преобразовывать клопидогрель в его активную форму, что приводит к пониженному антитромбоцитарному эффекту. В связи с этим в последнее время в фокусе интереса кардиологов и гастроэнтерологов оказались появившиеся сведения о негативном влиянии ИПП, в частности омепразола и лансопразола, на антиромбоцитарное 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 более чем 50 % повышением риска серьезных клинических исходов, включая смерть в результате сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта, а также троекратным повышением риска тромбоза стента у пациентов, получающих клопидогрель.

Обсервационные исследования и вторичные анализы данных клинических исследований по этому вопросу показали противоречивые результаты. Так, в исследовании 8205 ветеранов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, смерть вследствие повторной госпитализации была отмечена у 615 (20,8 %) лиц, 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). Другие исследования также подтвердили эти клинические наблюдения. Так, большое ретроспективное исследование стентированных пациентов, в течение 1 года получавших клопидогрель, показало большую частоту развития острого коронарного синдрома у 4521 больного, принимавшего клопидогрель и ИПП, чем у 9862 больных, принимавших клопидогрель как монотерапию (32,5 против 21,2 %). В другом ретроспективном исследовании Juurlink и соавт. показали, что среди 13 636 пациентов, которым клопидогрель назначался 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).

С другой стороны, в последнем двойном слепом клиническом исследовании с двойной имитацией Фазы III «Клопидогрель и оптимизация событий со стороны желудочно-кишечного тракта» («Clopidrogel and the Optimization of Gastrointestinal Events» [COGENT]) были получены другие результаты. В этом исследовании пациенты с коронарными нарушениями получали двойную антитромбоцитарную терапию комбинацией аспирина и клопидогреля; участники исследования были рандомизированы в группу приема ИПП (омепразол в дозе 20 мг) либо в группу приема плацебо. Было обследовано 3863 пациента, из которых 3627 были включены в исследование со средним сроком наблюдения 133 дня. У этих пациентов было зафиксировано 136 кардиоваскулярных (омепразол — 69; плацебо — 67; $p > 0,05$) и 105 гастроинтестинальных

(омепразол — 38; плацебо — 67; $p = 0,007$) событий. Полученные данные показали, что применение омепразола в сочетании с клопидогрелем снижало риск развития желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с комбинацией клопидогреля и плацебо и не приводило при этом 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 совместного применения ИПП и клопидогреля. Суть этого заявления состоит в том, что, поскольку межлекарственные взаимодействия между ИПП и клопидогрелем пока не изучены на большом числе 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 $pH < 4$, быстро убивает патогенные бактерии, поступающие с пищей. Поэтому желудочная кислота является барьером, который препятствует колонизации различных бактерий в верхних отделах 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 в себя негоспитальные и госпитальные пневмонии, псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, и бактериальные гастроэнтериты.

В большом обзоре 364 683 пациента, которые лечились у врачей общей практики, применение ИПП повышало риск негоспитальной пневмонии в дозозависимой форме, а добавочный относительный риск для негоспитальной пнев-

монии составил 1,23 для лиц, получавших < 1 стандартной дозы ИПП в день, 1,94 для лиц, получавших 1 стандартную дозу в день, и 2,28 для лиц, получавших > 1 стандартной дозы ИПП в день. В противовес этому, исследование на основании базы данных врачей общей практики Великобритании не показало ассоциации текущего приема ИПП со значительным увеличением риска негоспитальных пневмоний.

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.). Тем не менее, роль ИПП в патогенезе *Clostridium difficile*-ассоциированной патологии остается противоречивой, а механизмы, посредством которых ИПП провоцируют развитие этой патологии, остаются неясными. 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).

Риск остеопороза и переломов. Два недавних популяционных исследования продемонстрировали ассоциацию между приемом ИПП и переломами шейки бедра. В первом исследовании типа «случай—контроль», где проанализировано 13 556 случаев переломов 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). Второе ретроспективное когортное исследование показало увеличение риска переломов 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. В противовес этому, в недавних исследованиях J. Кауе и соавт., L. Targownik и соавт. ассоциации приема ИПП с остеопорозом или ускоренной потерей минеральной плотности кости выявлено не было.

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 революционизировать 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 обсервационных 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 применяется их краткосрочное курсовое назначение. Кроме того, важно помнить, что все медикаменты, а не только ИПП, несут определенный (более или менее вероятный) риск 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 точках. Так, ИПП следует назначать только по клиническим показаниям, которые утверждены и представлены в соответствующих клинических рекомендациях. Например, у пациентов, которые нуждаются в проведении антитромбоцитарной терапии или применении НПВП, существующие алгоритмы,

одобренные соответствующими врачебными обществами и ассоциациями, определяют контингент больных, у которых профилактическое применение ИПП должно проводиться обязательно. Информация, полученная при проведении эзофагеального рН-импедансмониторинга, 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.

Таким образом, несмотря на некоторые определенные риски, связанные с длительным приемом ИПП, они все же являются безопасными препаратами и в ближайшем будущем останутся основными средствами для лечения кислотозависимой патологии и инфекции *Helicobacter pylori*. Поэтому нашим практическим врачам не следует пересматривать свое отношение к этим высокоэффективным и широко применяющимся в клинической практике препаратам (таким, например, как «Омез®», «Омез®40» или другие известные брендовые ИПП).

Зі списком літератури можна ознайомитись у редакції

С.М. Ткач

Клінічна користь і потенційний ризик застосування інгібіторів протонної помпи

У статті представлена узагальнена картина сучасних наукових знань і даних клінічної практики про застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП). Систематизовано показання до застосування ІПП, розглянуто потенційні ризики тривалого застосування ІПП, доведено високу ефективність препаратів ІПП в лікуванні кислотозалежних захворювань та хвороб, спричинених інфекцією *Helicobacter pylori*.

S.M. Tkach

Clinical benefits and potential risks of proton pump inhibitors

The article presents a generalized picture of modern scientific knowledge and clinical data on the use of proton pump inhibitors (PPIs). Indications for PPIs administration have been systematized, the potential risks of prolonged intake of PPIs have been considered, and the high PPIs efficacy in the treatment of the acid-dependent disorders and *Helicobacter pylori*-associated disease has been proved. □