



М. Б. Щербинина

Днепровський національний університет імені Олеся Гончара

## Длительная кислотосупрессия желудка ингибиторами протонной помпы: возможные риски, выбор оптимального препарата

Цель работы — систематизировать и проанализировать данные об особенностях клинического профиля ингибиторов протонной помпы (ИПП), представленные в научных литературных источниках. ИПП являются наиболее эффективными препаратами, обеспечивающими кислотосупрессию желудка. Короткие курсы лечения практически не сопровождаются клинически значимыми побочными действиями, однако при длительной терапии возможны нежелательные проявления в виде класс-специфических эффектов ИПП, требующих контроля состояния пациента, а также эффектов, связанных с особенностями химической структуры и фармакокинетики каждого представителя группы. Из группы ИПП выгодно отличается пантопразол за счет ряда преимуществ: имеет наименьшую вероятность системного действия на организм вследствие высокой рН-селективности активации, обеспечивает наиболее продолжительный кислотосупрессивный эффект, не дает клинически значимых перекрестных реакций с другими лекарственными средствами, не зависит от генетического полиморфизма CYP2C19, не требует повышения доз у быстрых метаболизаторов, составляющих большинство европейской популяции; при его применении зарегистрировано наименьшее количество побочных действий. При необходимости использования ИПП рекомендуется отдавать предпочтение пантопразолу как наиболее безопасному из них. Отечественный генерический пантопразол представлен препаратом «Золопент». Ряд исследований, проведенных в украинских клиниках при лечении кислотозависимых заболеваний у взрослых пациентов и детей, подтвердили его высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность.

**Ключевые слова:** кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, механизм действия, омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, декслансопразол, класс-специфические эффекты, межлекарственные взаимодействия, побочные эффекты, «Золопент».

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — класс антисекреторных лекарственных препаратов, производных бензимидазола, образующих ковалентные связи с молекулой  $H^+/K^+$ -АТФазы париетальной клетки, что приводит к прекращению переноса ионов водорода в просвет желез желудка и, следовательно, к ограничению или полному подавлению их физиологической активности, связанной с выработкой соляной кислоты. В Украине зарегистрированы и используются препараты классических ИПП I (омепразол и лансопразол) и II (пантопразол и рабепразол) поколения. Кроме того, выделяют стереоизомеры ИПП — эзомепразол и декслансопразол.

Сегодня без ИПП невозможно представить лечение кислотозависимых заболеваний. Достижение кислотосупрессии желудка позволяет устранить все внешние клинические симптомы, обеспечить выздоровление или предотвратить дальнейшее прогрессирование болезни. Основные показания к применению этой группы препаратов:

- диагностика (ИПП-тест) и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и пищевода Барретта;
- лечение пептических язв;
- профилактика и лечение гастропатий, вызванных применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатий);
- лечение и профилактика язвенных кровотечений, профилактика образования стрессовых язв;

- эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*;
- эмпирическое лечение диспепсии, не ассоциированной с *H. pylori*;
- синдром Золлингера — Эллисона и другие редкие гиперсекреторные состояния;
- повышение эффективности заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы;
- уменьшение всасывания железа при гемохроматозе.

Внедрение ИПП в клиническую практику стало одним из наиболее значительных достижений гастроэнтерологии XX века. Согласно данным статистики, эти препараты относят к наиболее активно используемым лекарственным средствам в клинике внутренней медицины. Постоянно или эпизодически ИПП принимают более 5% взрослого населения европейских стран и США [33]. Так, в США в 2009 г. количество потребителей ИПП составило около 21 млн. Обычно пациенты остаются на терапии в среднем около 180 дней (6 мес) [19]. Поэтому в центре пристального внимания находятся класс-специфические эффекты долгосрочного приема ИПП. Все препараты этой группы имеют единый механизм действия, сравнимы по клиническому результату, но отличаются по скорости и особенностям активации в зависимости от внутриклеточного pH (так называемая pH-селективность), продолжительности и выраженности кислотосупрессии, профилю безопасности и побочным действиям. В этой связи в данной обзорной статье представлена информация, которая будет полезна врачам для принятия решения выбора оптимального ИПП.

Цель работы — систематизировать и проанализировать данные об особенностях клинического профиля ИПП, представленные в научной литературе.

Публикации, включенные в обзор, отбирали путем поиска в базе PubMed за период до конца 2016 г. по ключевым словам (кислотозависимые заболевания, ИПП, механизм действия, омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, декслансопразол, класс-специфические эффекты, межлекарственные взаимодействия, побочные эффекты). Для получения обобщенной информации об ИПП использовали недавно опубликованные обзорные статьи, для поиска дополнительных релевантных исследований — списки литературы из отобранных публикаций.

### Класс-специфические эффекты ИПП

Класс-специфические эффекты ИПП не зависят от конкретного препарата. Их возникновение связано с фармакологическим действием

ИПП, обусловленным прогнозируемым снижением кислотности желудочного содержимого.

**Изменение зависимых от pH среды желудка биодоступности и активности ряда веществ и препаратов.** Кратковременное повышение pH среды желудка при нормальном рационе не отражается на процессах, обеспечивающих метаболические функции организма человека, но при длительном приеме ИПП происходит снижение абсорбции ряда физиологически важных веществ. Это влияние наиболее изучено для витамина B<sub>12</sub> (цианкобаламина), железа, кальция и магния. Так, данные сравнительного ретроспективного исследования, включавшего около 26 тыс. пациентов с верифицированной B<sub>12</sub>-дефицитной анемией, свидетельствуют о том, что прием ИПП в течение двух и более лет статистически значимо ассоциирован с повышением риска B<sub>12</sub>-дефицита независимо от исходного фона (отношение шансов (ОШ) 1,65; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,58—1,73) [26]. Подтверждено также повышение риска развития железodefицитных состояний [34]. Что касается кальция, то согласно выводам Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA) при использовании низких доз ИПП риск переломов отсутствует, только при приеме больших доз, при длительном приеме препаратов (более одного года, особенно от 5 до 7 лет), у лиц старших возрастных групп и при наличии других факторов риска переломов (исходном остеопорозе, малоподвижном образе жизни, дефиците витамина D, приеме некоторых лекарственных средств) повышен риск перелома бедра, позвоночника и запястья [19]. FDA также опубликовано сообщение о гипомагниемии как о класс-специфичном эффекте ИПП [19].

Кислотосупрессия может снижать биодоступность лекарственных средств с pH-зависимой абсорбцией, например, противогрибковых препаратов (кетоназол, итраконазол), или, наоборот, увеличивать биодоступность, чрезмерно повышая концентрацию вещества в крови, что отмечено, в частности, для ацетилсалициловой кислоты, дигоксина, нифедипина. Эти особенности могут потребовать соответствующей коррекции дозы применяемых лекарств и мониторинга ряда показателей до начала и в период лечения ИПП с учетом индивидуальных особенностей метаболизма пациента и наличия коморбидных состояний.

Кислотосупрессия является доказанным фактом рациональности сочетания ИПП со многими антибактериальными препаратами, изменение бактерицидного потенциала которых зависит от

pH среды. Это наглядно подтверждает пример общепринятой схемы антихеликобактерной терапии: ИПП + амоксициллин + кларитромицин [7]. ИПП, уменьшая объем желудочного сока, способствует увеличению концентрации амоксициллина. При этом максимальная концентрация амоксициллина в желудочном соке увеличивается с 0,13 (на фоне плацебо) до 0,68 мкг/мл. При значениях pH 7,2–7,4 наиболее быстро проявляется бактерицидный эффект препарата. Подобное действие присуще и кларитромицину. При pH 7,0–7,4 препарат губителен для 99,9 % *H. pylori*. При pH 6,5 даже через 20 ч воздействия кларитромицина в концентрации, которая в 8 раз превышает минимальную ингибиторную, в эксперименте сохранялись жизнеспособные микроорганизмы. При pH ниже 5 деградация кларитромицина в желудочном соке значительно ускоряется. Это обуславливает целесообразность комбинации макролида с ИПП в схеме эрадикации.

**Инфекционные осложнения.** Длительное подавление кислотного барьера желудка может приводить к дисмодуляциям микрофлоры, связанным с избыточным бактериальным ростом и транслокацией в организме. В этой связи рассматривается возможность повышения риска возникновения пневмонии, инфекции *Clostridium difficile* и некоторых других бактериальных процессов.

В отношении пневмонии есть мнение, что в исследовании [13] при оценке взаимосвязи симптомов кашель – изжога – инфекция была допущена методическая ошибка. Вероятно, начальные симптомы пневмонии трактовались как ГЭРБ, вследствие чего пациентам назначали ИПП. Такой вывод подкреплен результатами метаанализа, согласно которым не обнаружено ассоциации между приемом ИПП и внебольничной пневмонией [14]. Назначение ИПП для предупреждения аспирации у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, ассоциировалось с увеличением риска нозокомиальной пневмонии и, возможно, было обусловлено увеличением риска колонизации желудка больничными патогенами [13]. В целом информация по данной теме крайне противоречива и требует уточнения.

В наиболее уязвимую группу по *C. difficile*-инфекции попали пожилые больные, полиморбидные пациенты, принимающие одновременно с ИПП другие лекарственные препараты, в том числе антибактериальные средства, лица, находящиеся на длительной госпитализации, на фоне химиотерапии, после трансплантации органов, с воспалительными заболеваниями кишечника [12]. ИПП признаны как независимый фактор

риска клостридиальной диареи у больных в критических состояниях, получающих антисекреторные препараты для профилактики кровотечений. Однако при расчете индекса потенциального вреда (number needed to harm, NNH), под которым понимают количество больных с причиненным вредом в результате лечения, вероятность развития *C. difficile*-ассоциированной диареи составила 1 случай на 3925 лиц, принимавших ИПП в течение года [39]. Не получила подтверждения гипотеза о повышении риска рецидивирующего течения клостридиальной инфекции на фоне ИПП [17]. И все же необходимо учитывать, что при повышенном pH желудочного содержимого вегетативные формы *C. difficile* сохраняют жизнеспособность, поэтому при приеме ИПП риск колонизации кишечника этими бактериями увеличивается [12].

Не исключено, что кислотосупрессия может повышать риск других кишечных инфекций. Так, в систематическом обзоре [27] обобщено 6 исследований, в которых выявили повышенный риск острой бактериальной кишечной инфекции при приеме ИПП (ОШ 3,33; 95 % ДИ 1,84–6,02). Профилактическое назначение ИПП пациентам с циррозом печени достоверно повышает риск развития спонтанного бактериального перитонита [30].

**Вопросы онкогенного потенциала.** При длительной кислотосупрессии у большинства пациентов наблюдается рост показателя гастрина, который достигает максимума через 1–3 года. У пациентов с гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, отмечена тенденция к большему подъему уровня гастрина, чем у неинфицированных [20]. У лиц, длительно (от 5 до 15 лет) непрерывно принимающих ИПП, гипергастринемия сопровождалась гиперплазией энтерохромаффинноподобных клеток желудка, увеличением количества париетальных клеток и уровня хромогранина А. Однако в течение 1–2 нед после прекращения лечения показатели гастрина возвращались к исходному уровню, ни в одном случае эти изменения не привели к развитию дисплазии, рака или нейроэндокринных опухолей. Кроме того, при отсутствии *H. pylori* не прогрессировала атрофия слизистой оболочки желудка [15]. Частота развития полипов в желудке не коррелирует с уровнем гастрина. Многолетние наблюдения позволяют сделать вывод о том, что при условии эрадикации *H. pylori* риск малигнизации этих полипов крайне низок [16].

Таким образом, сам по себе прием ИПП, даже в случае длительного употребления высоких доз, не ассоциирован с риском рака пищевари-

тельной системы. Однако получены убедительные данные о лекарственном патоморфозе хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, при приеме ИПП. Показано, что на фоне значительного и длительного подавления кислотопродукции происходит распространение *H. pylori*-инфекции из антрального отдела на тело желудка. При этом ускоряется развитие атрофического гастрита и, возможно, рака желудка [18]. Поэтому всем больным, которым планируется длительное лечение ИПП, необходимо проводить диагностику *H. pylori* и при ее выявлении — эрадикацию бактерий [28].

### **Возможные класс-специфические эффекты, которые изучают в настоящее время**

Продолжается сбор данных, касающихся возможного влияния длительного приема ИПП на частоту сердечно-сосудистых событий независимо от возраста и приема клопидогреля [29]; ассоциацию с повышением риска развития когнитивных нарушений, инсульта, деменции, хронической болезни почек, микроскопического колита, миопатии [31]. Поднимаются вопросы необходимости регистрации ИПП-индуцированных аллергических реакций [23] и даже влияние ИПП на окружающую среду [25]. Такое разнообразие направлений еще раз подтверждает, что данная группа препаратов широко используется в клинической практике, и врачи хотят быть уверены в их безопасном применении.

Необходимо обратить внимание, что до сегодняшнего дня большинство исследований являются наблюдательными, поэтому не могут установить точную причинно-следственную связь и лишь предлагают обсудить вероятность той или иной проблемы. Как возможный механизм влияния ИПП на частоту этих событий рассматривают последствия мальабсорбции в виде дефицита витаминов и некоторых физиологически значимых элементов с предполагаемыми электролитными нарушениями. Установлены структурные отличия молекул ИПП и обусловленный этим ряд их метаболических особенностей, поэтому побочные влияния, которые пытаются обозначить как класс-специфические, могут быть связаны только с определенными молекулами ИПП, а не с группой препаратов в целом.

Нет наблюдений о возможности равноценной замены одного ИПП другим в случае возникновения неблагоприятных лекарственных реакций. Следует помнить об отличиях ИПП, особенно при выборе лучшего препарата для длительной терапии.

### **Внутриклассовые отличия ИПП**

Терапевтический потенциал ИПП обусловлен химической структурой, что является причиной существенных отличий в фармакокинетике, от которой зависят клиническая эффективность и безопасность применения.

**Особенности активации разных молекул ИПП в зависимости от внутриклеточного рН.** Все ИПП всасываются в тонком кишечнике в виде пролекарства с последующим накоплением внутри клеток и образованием активных метаболитов, которые обеспечивают блокаду протонных помп ( $H^+/K^+$ -АТФаз). Высокую плотность мембранных протонных помп имеют париетальные клетки слизистой оболочки желудка, поэтому реализация здесь эффекта ИПП приводит к подавлению выработки ими соляной кислоты.

Для разных молекул ИПП характерен свой диапазон рН активации пролекарства. Известно, что рН в секреторных канальцах париетальных клеток составляет 0,8–1,0, поэтому оптимальным является использование ИПП с рН-спектром активации пролекарства, ограниченным этим диапазоном. В порядке уменьшения величины рН активации ИПП образуют следующий ряд: рабепразол > омепразол = эзопразол = лансопразол > пантопразол. Так, снижение скорости активации пантопразола в 2 раза отмечается при рН 3,0; омепразола, эзопразола и лансопразола — при рН 4,0; рабепразола — при рН 4,9. Таким образом, при рН 1,0–2,0 все ИПП действуют одинаково быстро. Однако при внутриклеточном рН 3,0 скорость активации пантопразола снижается, а при рН 4,0 это соединение практически не переходит в активную форму. Для омепразола, эзопразола и лансопразола аналогичные состояния наблюдаются при рН 4,0 и 5,0 соответственно. Рабепразол образует активную форму в диапазоне рН от 1,0 до 4,0, ее образование снижается наполовину при рН 4,9–5,0. Из этого следует, что наименее рН-селективным ИПП является рабепразол, а наиболее рН-селективным — пантопразол [36].

К сожалению, в большинстве научных работ не учитывают риск тех или иных клинических ситуаций в зависимости от дозы и препарата ИПП. Поскольку по результатам ряда исследований рН-селективность во многом определяет безопасность ИПП, есть мнение, что именно в этом кроется причина многих неблагоприятных проявлений на фоне длительного применения ИПП. Кроме париетальных клеток, мишенями для неселективных ИПП может стать большое количество других клеток, в которых работают протонные помпы (эпителиальный покров

кишечника, желчных ходов, гематоэнцефалического барьера, почечных канальцев, роговицы, эндотелий сосудов гладких мышц, иммунокомпетентные клетки, остеокласты, а также клеточные органеллы с кислой средой (рН 4,5–5,0) — лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы). Поэтому неселективные ИПП могут оказывать нежелательные побочные эффекты в виде торможения многих важных клеточных функций. Например, рабепразол, реализуясь в лизосомах клеток неспецифической иммунной системы, составляющей первую линию защиты против бактериальных и вирусных инфекций, приводит к повышению частоты инфекционных и воспалительных побочных эффектов (риниты, фарингиты, острые респираторные вирусные инфекции) до 2–5%. С позиции возможного влияния ИПП на функцию нейтрофилов обсуждается развитие спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени [30].

При рассмотрении проблемы повышенного риска переломов в связи со снижением минеральной плотности костей имеет место точка зрения о возможном прямом влиянии ИПП на ионные насосы или кислотозависимые ферменты костной ткани с ее последующим структурным ремоделированием в виде остеопении и остеопороза [40]. Допускают, что кардиоваскулярные события на фоне приема ИПП связаны за счет подобного механизма уменьшения активности выработки NO-синтазы оксида азота и некоторых других ферментов, участвующих в регуляции сосудистого гомеостаза и функционирования эндотелия [38]. Неселективные ИПП, преодолевая гематоэнцефалический барьер, могут блокировать вакуолярный тип  $H^+$ -АТФаз, что приводит к повышению рН микроглиальных лизосом, уменьшению деградации амилоидных субстанций, формированию провоспалительных цитокинов, обладающих нейродегенеративными свойствами. Эти процессы значительно повышают риск деменции, особенно у лиц пожилого возраста [8].

Таким образом, высокая селективность внутриклеточной рН-активации пантопразола в париетальных клетках слизистой оболочки желудка предполагает наименьшую вероятность системного действия на организм, особенно при длительном применении.

**Продолжительность антисекреторного эффекта ИПП.** ИПП вызывают выраженную кислотосупрессию желудка. Однако даже максимальные суточные дозы ИПП подавляют не более 75% секреторной активности париетальных клеток, так как площадь поверхности секреторных канальцев недостаточна для размещения всех

внутриклеточных молекул  $H^+/K^+$ -АТФазы. Таким образом, восстановление секреции соляной кислоты происходит за счет активации или ресинтеза внутриклеточных молекул протонной помпы [35]. Поэтому если используют низкие дозы ИПП, возможно восстановление желудочной секреции во время очередного приема пищи или появление феномена «ночного прорыва» секреции соляной кислоты.

Из всех ИПП необратимую блокаду протонной помпы, а не временное прерывание с ней химической связи, вызывает пантопразол. В связи с необратимым характером ингибирования возобновление действия  $H^+/K^+$ -АТФазы требует ее синтеза *de novo*. Поэтому время для достижения исходной кислотопродукции составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, для пантопразола — примерно 46 ч, то есть пантопразол имеет дополнительное преимущество в виде наиболее продолжительного кислотосупрессивного эффекта. Это важно для соблюдения правила Бэлла, которое заключается в том, что для получения клинических и морфологических результатов при лечении кислотозависимых заболеваний, необходимо поддерживать в пищеводе и желудке рН более 4,0 на протяжении 18 ч в сутки и более.

**Лекарственные взаимодействия ИПП.** При одновременном применении нескольких препаратов, метаболизм которых происходит с участием системы цитохрома Р450, их эффективность может измениться. В этой связи интерес представляют данные о негативном влиянии омепразола и эзомепразола на антитромбоцитарное действие клопидогреля и, как следствие, на ухудшение прогноза для пациентов, получающих такую сочетанную терапию после острого инфаркта миокарда или постановке коронарного стента для профилактики гастроинтестинального кровотечения. Предполагают, что это явление возникает из-за конкуренции между ИПП I поколения и клопидогрелем за один и тот же фермент CYP2C19, благодаря которому эти соединения подвергаются метаболизму в печени с переходом в активную форму. Влияние пантопразола на активность фермента CYP2C19 существенно слабее, чем у других ИПП. Поэтому у пациентов, получающих терапию клопидогрелем, применение пантопразола является предпочтительным. Так, в популяционном исследовании по типу случай–контроль, включавшем более 13,6 тыс пациентов, показано, что пантопразол не подавлял необходимое действие клопидогреля и не повышал риск рецидивирующего/повторного инфаркта миокарда (ОШ 1,02,

95 % ДИ 0,70–1,47) [22]. Отсутствие влияния пантопразола на фармакодинамику и эффект клопидогреля подтвердили четыре рандомизированных плацебоконтролируемых исследования с перекрестным дизайном и участием 282 здоровых добровольцев [9].

Таким образом, в отличие от других ИПП, пантопразол имеет наиболее низкую афинность к печеночной системе цитохрома P450, поэтому не дает клинически значимых перекрестных реакций с другими лекарственными средствами. Хороший профиль безопасности значительно расширяет область его применения.

Пантопразол не вызывает межлекарственных взаимодействий при одновременном введении с другими препаратами, метаболизирующимися с участием CYP2C19 и CYP3A4 (фенитоин, варфарин, диазепам,  $\beta$ -блокаторы, теofilлин, фенацетин, ацетаминофен, кларитромицин и др.). При необходимости одновременного применения ИПП и этих лекарственных средств пантопразол является препаратом первого выбора. Пантопразол также не оказывает клинически значимых перекрестных реакций с НПВП, например с диклофенаком, который является одним из наиболее часто применяемых препаратов этой группы. Поэтому при высоком риске возникновения или наличии НПВП-гастропатии и необходимости продолжения приема диклофенака, дополнительным лечебным препаратом является пантопразол.

Таким образом, пантопразол в настоящее время является самым безопасным ИПП с позиции изученности и риска лекарственных взаимодействий.

**Влияние фармакогенетических особенностей на антисекреторный эффект ИПП.** При выборе ИПП необходимо учитывать полиморфизм изоферментов CYP450, то есть генетический контроль активности некоторых ферментов цитохрома P450 в разных популяциях, что обуславливает отличие ферментативной активности этой системы у разных лиц. К полиморфным энзимам относят CYP2C19, 2D6 и 1A2. Полиморфизм указанных изоферментов имеет несколько клинически значимых последствий. Во-первых, он может предопределять генетически обусловленную индивидуальную вариабельность фармакологического эффекта некоторых препаратов, взаимодействующих с указанными энзимами, включая ИПП. Во-вторых, если два препарата или более 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, увели-

чить период его полураспада, в худшем случае — привести к побочным действиям [24].

В настоящее время наиболее изученный пример этого феномена — полиморфизм фермента CYP2C19, определяющий выраженные индивидуальные и межэтнические отличия в фармакокинетических показателях ИПП. Исходя из скорости метаболизма субстратов CYP2C19, выделяют три группы пациентов с учетом их генотипа. Быстрым метаболизатором (с повышенной ферментативной активностью) считают пациента с генотипом \*1/\*1, промежуточным метаболизатором (с умеренной ферментативной активностью) — с генотипами \*1/\*2 и \*1/\*3, медленным метаболизатором (со сниженной ферментативной активностью) — с генотипами \*2/\*2, \*2/\*3 и \*3/\*3. Кроме того, установлен аллель (аллель CYP2C19\*17, -806C > T и -3402C > T), ответственный за ультрабыстрый метаболизм CYP2C19. По данным исследований, проведенных в конце 1990-х годов, во всех изученных популяциях большинство пациентов относилось к группе быстрых метаболизаторов, меньшинство — к медленным. Считается, что в европеоидной популяции частота индивидуумов с медленным метаболизмом CYP2C19 составляет 2,5–8,5 %, тогда как среди китайцев и японцев — 8–23 %. У пациентов, которых принято считать медленными и промежуточными метаболизаторами, обычно выявляют повышенные концентрации ИПП в плазме крови, и их клиническая эффективность выше. У ультрабыстрых и быстрых метаболизаторов плазменные концентрации препаратов могут быть ниже оптимальных, и, соответственно, их антисекреторный эффект и клиническая эффективность как при лечении кислотозависимой патологии, так и при проведении антихеликобактерной терапии существенно ниже. Так, после приема однократной дозы 20 мг омепразола у медленных метаболизаторов средние показатели рН желудочного содержимого (4,1–4,47) выше по сравнению с промежуточными (3,3) и быстрыми метаболизаторами (2,1–2,3). После 8-дневного лечения средние показатели рН желудочного содержимого составляли соответственно 5,9, 4,7 и 4,1. Доля времени с рН > 4 у медленных метаболизаторов была существенно выше (92 %) по сравнению с промежуточными (72 %) и быстрыми (37 %).

ИПП I поколения с метаболизмом, осуществляемым преимущественно с участием CYP2C19, в стандартных рекомендованных дозах не могут обеспечить необходимый уровень подавления секреции кислоты у быстрых метаболизаторов, составляющих большинство популяции. Поэтому

данной группе пациентов при лечении серьезной кислотозависимой патологии, например, тяжелых эзофагитов, необходимо по меньшей мере вдвое повышать дозы препаратов либо применять ИПП с другим типом метаболизма, менее зависящим от генетического полиморфизма CYP2C19, в частности, пантопразол.

**Влияние на *H. pylori*.** В некоторых статьях авторы указывают на прямой антихеликобактерный эффект ИПП, а влияние рабепразола на двигательную активность бактерии преподносят как уникальное свойство [1]. В действительности никакой клинической значимости здесь нет, поскольку такие проявления ИПП демонстрируют лишь *in vitro*, и, следовательно, эти феномены представляют исключительно теоретический интерес. Объясняется это тем, что в клинической практике при использовании обычных суточных доз ни один из ИПП даже в пиковых концентрациях в сыворотке крови не достигает требуемых значений минимальной ингибирующей концентрации для *H. pylori*. Вследствие особенностей химической структуры ИПП не способны оказывать действие на *H. pylori* в желудке из-за быстрой трансформации в кислой среде в другие соединения, не обладающие антибактериальной активностью. Более важным в этом отношении является их синергизм с антибиотиками.

**Другие потенциальные возможные эффекты ИПП.** Известно, что ГЭРБ является фактором риска развития аденокарциномы пищевода. В основе изменения клеточной структуры слизистой оболочки лежат воспалительные изменения с выраженным оксидантным стрессом тканей. В недавних исследованиях показаны антиоксидантные свойства пантопразола. Этим объясняют возможность предотвращения злокачественной трансформации эпителиальной выстилки пищевода при длительном применении препарата [21].

Начиная с 2009 г., изучается возможное влияние ИПП на снижение уровня гликозилированного гемоглобина и глюкозы в крови пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В большинстве работ в качестве ИПП был использован пантопразол. Пока не ясно, присущ ли этот эффект всем ИПП или только пантопразолу. Предполагают, что это может быть результатом опосредованного влияния гастрина на рецепторы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, вызывающим увеличение их количества, иммуномодулирующего эффекта этой группы препаратов, или прямым влиянием на гликемический профиль [37].

**Побочные действия ИПП.** ИПП используют в клинической практике более 25 лет. Накоплена большая доказательная база эффективности

и безопасности их применения. Из неспецифических нежелательных реакций наиболее часто отмечены жалобы на головную и абдоминальную боль, запор, диарею, метеоризм и тошноту (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$  пациентов, принимавших ИПП). Официально зарегистрирован очень редкий побочный эффект рабепразола — подострая кожная форма красной волчанки на фоне приема препарата при высокой солнечной инсоляции.

По данным ряда исследований, наибольшее количество побочных действий ИПП зафиксировано в связи с приемом лансопразола и эзомепразола, наименьшее — на фоне приема пантопразола. Программы контроля за результатами клинических исследований показали, что из 100 тыс. пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, получавшими пантопразол, нежелательные эффекты отмечены только у 0,77% [10, 32]. Очень важно, что фармакокинетика пантопразола существенно не отличается у молодых и пожилых лиц — основного контингента пациентов, которым назначают большое количество препаратов по поводу сопутствующей патологии. Кроме того, даже среднетяжелая дисфункция печени не влияет на фармакокинетику пантопразола. Это обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта.

Таким образом, при необходимости использования ИПП рекомендуется отдавать предпочтение пантопразолу. Высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность этого представителя ИПП подтверждена результатами 15-летней непрерывной терапии у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями [11].

На фармацевтическом рынке Украины пантопразол представлен в виде оригинального и генерических препаратов. Нам хотелось бы привлечь внимание врачей к препарату пантопразола «Золопент» отечественного производителя ТОВ «Кусум Фарм». «Золопент» вобрал в себя все лучшие свойства ИПП. Это лекарственное средство выпускается одним из лидеров украинской фармацевтической промышленности, производится на современном оборудовании с использованием инновационных технологий в контролируемых условиях. «Золопент» полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к генерическим препаратам: фармацевтически эквивалентен оригиналу, выпускается в двух дозировках (20 и 40 мг), производится в соответствии со стандартами GMP.

Таблетки «Золопент» имеют нейтральный вкус, небольшой размер и не вызывают затруднений при приеме. Имеющийся спектр дозировок позволяет индивидуально подбирать эффективную дозу ИПП для пациентов с разными

клінічeskими формами захворювань, в том числі для підтримуючої терапії і терапії по вимогам. Пацієнти, що потребують в тривалому прийомі ІПП, особливо оцінять «Золонт». Позитивним моментом, вигідно відмінюючи його від інших генериків пантопризолу, є оптимальне співвідношення ціни і якості, що робить його доступним для пацієнтів.

Препарат «Золонт» пройшов ряд досліджень в українських клініках. Висновки, зроблені на основі отриманих даних, підтвердили високу ефективність і безпеку препарату, позитивну динаміку клінічних симптомів, ендоскопічної картини і лабораторних показувачів, в частині ендоскопічно позитивної ГЭРБ [4, 5], ГЭРБ в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на фоні ожиріння [2], язвенної хвороби [3]. «Золонт» проявив себе як високоєфективний антисекреторний препарат з хорошою переносимістю для лікування хронічного гастродуоденіту, язвенної хвороби і ГЭРБ у дітей [6]. Ефективність медикаментозної терапії «Золонтом» дозволяє підвищити приверненість пацієнтів до лікування і, відповідно, забезпечити позитивний результат захворювань, профілактику рецидивів і ускладнень.

### Висновки

ІПП є найбільш ефективними препаратами, що забезпечують кислотосупресію шлунка. Короткі курси лікування практично не супроводжуються клінічно значимими по-

бочними діями, однак при тривалій терапії можливі небажані прояви в формі клас-специфічних ефектів, що потребують контролю стану пацієнта, а також ефектів, пов'язаних з особливостями хімічної структури і фармакокінетики конкретного препарату.

В клінічeskій практиці з цієї групи препаратів група вигідно відмінюється пантопризолу, який в силу особливостей метаболізму має ряд переваг: має найменшу ймовірність системної дії на організм внаслідок високої рН-селективності активації; забезпечує найбільш тривалу кислотосупресивну дію, не дає клінічно значимих перекрестних реакцій з іншими лікарськими засобами, не залежить від генетичного поліморфізму CYP2C19 і не потребує підвищення дози у швидких метаболізаторів, що складають більшість європейської популяції, при його застосуванні зареєстровано найменше кількість побічних дій.

При необхідності застосування ІПП рекомендується надавати перевагу найбільш безпечному з них — пантопризолу.

Отечественний генерический пантопризол представлений препаратом «Золонт» ТОВ «Кусум Фарм». Ряд досліджень, проведених в українських клініках при лікуванні кислотозалежних захворювань у дорослих пацієнтів і дітей, підтвердили його високу ефективність, хорошу переносимість і безпеку.

*Стаття опублікована при підтримці ООО «Кусум Фарм».*

### Список літератури

1. Бездетко Н.В. Рабепразол: нове об известном // Сучасна гастроентерологія. — 2016. — № 4. — С. 51—59.
2. Журавлева Л.В., Лахно О.В., Цивенко О.И. Лікування кислотозалежних захворювань у пацієнтів з метаболічeskими порушеннями // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3 (77). — С. 42—45.
3. Харченко Н.В., Лопух І.Я., Коруля І.А., Джанелідзе Д.Т. Оцінка ефективності препарату «Золонт» у схемі антигелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу гастроудоденальної локалізації // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 5 (61). — С. 73—75.
4. Харченко Н.В., Лопух І.Я., Коруля І.А., Трикоз О.П. Досвід застосування препарату «Золонт» у лікуванні хворих на гастроєзофагальну рефлюксну хворобу // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 1 (57). — С. 93—97.
5. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г., Ксенчин О.О. Гастроєзофагальна рефлюксна хвороба: функціональна діагностика, вибір інгібіторів протонної помпи та оцінка ефективності їх кислотосупресивної дії // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 3 (83). — С. 23—31.
6. Шадрин О.Г., Ермолаєв М.Н., Левченко Ю.А. Ефективність застосування пантопризолу при кислотозалежних захворюваннях у дітей // Клінічна педіатрія. — 2016. — № 3 (71). — С. 57—59.
7. Щербинина М.Б., Кухар О.П. Сучасний погляд на вибір препаратів в схемах антигелікобактерної терапії // Здоров'я України. — 2007. — № 20/1. — С. 86—87.
8. Akter S., Hassan Md. R., Shahriar M. et al. Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software // Alzheimer's Research & Therapy. — 2015. — N 7. — P. 79. DOI: 10.1186/s13195-015-0164-8.
9. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies // Clin. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 89 (1). — P. 65—74.
10. Barkun A.N., Aockeram A., Fedorak R. A critical review of acid suppresson in non variceal acute upper gastrointestinal bleeding // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 12. — P. 1565—1584.
11. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treat-



- ment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36 (1). — P. 37—47.
12. Buendgens L., Bruensing J., Matthes M. et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhea // *J. Crit. Care.* — 2014. — Vol. 29 (4). — P. 696.e11—5.
  13. Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W. et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ.* — 2011. — Vol. 183. — P. 310—319.
  14. Filion K., Chateau D., Targownik L. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis // *Gut.* — 2014. — Vol. 63 (4). — P. 552—558.
  15. Fiocca R. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36 (10). — P. 959—971.
  16. Fossmark R.I., Jianu C.S., Martinsen T.C. et al. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43 (1). — P. 20—24.
  17. Freedberg D.E., Salmasian H., Friedman C., Abrams J.A. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection among inpatients // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108 (11). — P. 794—1801.
  18. Graham D.Y., Opekun A.R., Yamaoka Y. et al. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17 (2). — P. 193—200.
  19. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>.
  20. Hunfeld N.G.M., Geus W.R., Kuipers E.J. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — N 25. — P. 39—46.
  21. Ji Hyun Song, Young-Min Han, Won Hee Kim. et al. Oxidative stress from reflux esophagitis to esophageal cancer: the alleviation with antioxidants // *Free Radic. Res.* — 2016. — Vol. 50 (10). — P. 1071—1079.
  22. Juurlink 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 (7). — P. 713—718.
  23. Kepil Özdemir S., Öner Erkeköl F., Ünal D., Büyüköztürk S. Management of hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: A retrospective experience // *Int Arch Allergy Immunol.* — 2016. — Vol. 171 (1). — P. 54—60.
  24. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors comparison of effects on intragastric pH // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 65. — P. 19—31.
  25. Kosmaa C.I., Lambropouloub D.A., Albanisa T.A. Analysis, occurrence, fate and risks of proton pump inhibitors, their metabolites and transformation products in aquatic environment: A review // *Science of The Total Environment.* — 2016. — P. 732—750.
  26. Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley D.A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency // *JAMA.* — 2013. — N 11. — P. 2435—2442.
  27. Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — N 102. — P. 2047—2056.
  28. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/ Florence Consensus Report // *Gut.* — 2016. Doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
  29. Melloni C., Washam J.B., Jones W.S. et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* — 2015. — N 8 (1). — P. 47—55.
  30. Miura K.I., Tanaka A., Yamamoto T. et al. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis // *Intern. Med.* — 2014. — Vol. 53 (10). — P. 1037—1042.
  31. Mössner J. The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2016. — Bd.113. — S. 477—483.
  32. O'Connor H., Sebastian S. The burden of *Helicobacter pylori* infection in Europe // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18, suppl. 3. — P. 38—44.
  33. Raghunath A.S., O'Morain C., McLoughlin R.C. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — N 22, suppl. 1. — P. 55—63.
  34. Sarzynski E.I., Puttarajappa C., Xie Y. et al. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56 (8). — P. 2349—2353.
  35. Shi S., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — N 64. — P. 935—951.
  36. Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2008. — N 10. — P. 528—534.
  37. Takebayashi K., Inukai T. Effect of proton pump inhibitors on glycemic control in patients with diabetes // *World J. Diabetes.* — 2015. — Vol. 25, N 6 (10). — P. 1122—1131.
  38. Tamura T. Omeprazole- and Esomeprazole-associated Hypomagnesaemia: Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System // *Int. J. Med. Sci.* — 2012. — Vol. 9 (5). — P. 322—326.
  39. Tleyjeh I.M., Bin Abdulhak A.A., Riaz M. et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* — 2012. — N 7 (12):e50836. doi: 10.1371/journal.pone.0050836. Epub 2012 Dec 7.
  40. Tuukkanen J., Väänänen H.K. Omeprazole, a specific inhibitor of H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, inhibits bone resorption in vitro // *Calcif Tissue Int.* — 1986. — Vol. 38 (2). — P. 123—125.

М. Б. Щербиніна

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

## Тривала кислотосупресія шлунка інгібіторами протонної помпи: можливі ризики, вибір оптимального препарату

Мета роботи — систематизувати та проаналізувати дані щодо особливостей клінічного профілю інгібіторів протонної помпи (ІПП), представлені в наукових літературних джерелах. ІПП є найефективнішими препаратами, які забезпечують кислотосупресію шлунка. Короткі курси лікування практично не супроводжуються клінічно значущими побічними діями, проте при тривалій терапії можливі небажані вияви у вигляді клас-специфічних ефектів ІПП, які потребують контролю стану пацієнта, а також ефектів,

пов'язаних з особливостями хімічної структури і фармакокінетики препаратів. Із групи ІПП вигідно вирізняється пантопразол за рахунок низки переваг: має найменшу ймовірність системної дії на організм унаслідок високої рН-селективності активації, забезпечує найтриваліший кислотосупресивний ефект, не дає клінічно значущих перехресних реакцій з іншими лікарськими засобами, не залежить від генетичного поліморфізму CYP2C19, не потребує підвищення доз у швидких метаболізаторів, які становлять більшість європейської популяції. При його застосуванні зареєстровано найменшу кількість побічних дій. За потреби використання ІПП рекомендується віддавати перевагу пантопразолу як найбільш безпечному з них. Вітчизняний генеричний пантопразол представлений препаратом «Золопент». Низка досліджень, проведених в українських клініках при лікуванні кислотозалежних захворювань у дорослих пацієнтів і дітей, підтвердили його високу ефективність, хорошу переносність і безпечність.

**Ключові слова:** кислотозалежні захворювання, інгібітори протонної помпи, механізм дії, омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол, декслансопразол, клас-специфічні ефекти, міжлікарські взаємодії, побічні ефекти, «Золопент».

M. B. Shcherbinina

Oles Honchar Dnipro National University

## The long-lasting stomach acid suppression with proton pump inhibitors: potential risks, the choice of an optimal drug

Objective — to organize and analyze data pertaining to the peculiarities of the clinical profile of proton pump inhibitors (PPIs), presented in the scientific literature. The PPIs proved to be the most effective drugs that provide the acid suppression in stomach. The short treatment PPI courses hardly accompanied by clinically significant side effects. However, the long-term therapy may cause undesirable effects in a form of class-specific effects of PPIs, requiring patients' monitoring, as well as the effects associated with the peculiarities of the chemical structure and pharmacokinetics of each representative of the group. Among the PPIs, Pantoprazole favorably distinguished by a number of advantages: it has the lowest probability of systemic effects on the body due to its high pH selectivity of activation. It provides the most long-lasting effect of acid suppression, gives clinically significant cross-reactivity with other drugs, does not depend on the genetic polymorphism of CYP2C19 and does not require increasing doses in patients' fast "metabolizers", which constitute the majority of the European population. The number of recorded side effects was minimal during its administration. In case if PPIs intake required, it is recommended to give preference to pantoprazole as the most safe PPI. *Zolopent* is a domestic generic drug of pantoprazole. A number of studies conducted in Ukrainian hospitals in the treatment of acid-related diseases in adult and pediatric patients confirmed its high efficiency, good tolerability and safety.

**Key words:** acid disorders, proton pump inhibitors, the mechanism of action, omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole, dexlansoprazole class-specific effects, drug-drug interactions, side effects, *Zolopent*.

---

### Контактна інформація

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри клінічної лабораторної діагностики

E-mail: scherbinina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції 23 січня 2017 р.