



УДК 616-008.3-21.07]0.03-0.58.07

ТКАЧ С.М.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

## БЕЗОПАСНОСТЬ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

**Резюме.** Статья посвящена применению ингибиторов протонной помпы в гастроэнтерологии. Рассматривается влияние применения ингибиторов протонной помпы на течение различных процессов в организме, таких как всасывание витаминов и минералов, развитие остеопороза и переломов, риски развития инфекций, опухолей, патологии почек. Отдельно поднимается вопрос взаимодействия омепразола с другими лекарственными препаратами.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, омепразол, риск, взаимодействие.

На сегодняшний день ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются одними из наиболее применяющихся медикаментов в клинике внутренней медицины. Их открытие и успешное применение в клинической практике рассматривается как одно из наиболее весомых достижений в гастроэнтерологии XX века. В настоящее время ИПП 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, а годовой объем их продаж превышает 10 миллиардов долларов США. В первую очередь это связано с крайне высокой распространенностью кислотозависимых расстройств в современном обществе. Так, в развитых странах до 40–50 % всей взрослой популяции постоянно или периодически предъявляют жалобы на изжогу, а 30–35 % населения беспокоят диспептические симптомы. Во-вторых, за время своего 25-летнего клинического применения ИПП зарекомендовали себя не только как высокоэффективные, но и как безопасные препараты, в связи с чем некоторые из них уже давно перешли в разряд безрецептурных препаратов.

ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол и декслансопразол) используют в лечении нарушений, обусловленных негативным действием хлористоводородной кислоты, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пищевод Барретта, пептические язвы, функциональная и неисследованная диспепсия, синдром Золлингера — Эллисона и другие редкие кислотозависимые заболевания. Кроме того, ИПП являются обязательным компонентом эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* и применяются для профилактики и лечения НПВП-гастропатий.

Омепразол (в Украине — Оmez® и другие генерические омепразолы) был первым ИПП, внедренным в клиническую практику. Он был впервые представлен на Всемирном гастроэнтерологическом конгрессе в Риме в 1988 году и вплоть до 2000 года был самым назначаемым и продаваемым препаратом в мире. До сих пор омепразол рассматривается как золотой стандарт лечения любой кислотозависимой патологии. Механизм действия омепразола и других ИПП связан с блокадой так называемой протонной помпы (фермент  $H^+/K^+$ -АТФаза в париетальных клетках слизистой желудка), отвечающей за финальный этап целого каскада событий, приводящих к продукции в желудке хлористоводородной кислоты. ИПП необратимо связываются с активными протонными помпами (ПП) и блокируют их, резко снижая кислотность и повышая внутрижелудочный pH до уровня, необходимого для лечения кислотозависимых заболеваний. Однако постоянно продолжающийся синтез новых ПП очень часто приводит к необходимости длительного применения ИПП. В связи с этим в настоящее время интенсивно изучаются вопросы, связанные с безопасностью длительного, в том числе непрерывного приема ИПП.

Как и любые другие фармакологические агенты, ингибиторы протонной помпы (ИПП) имеют потенциал для возникновения различных побочных эффектов, частота которых хоть и невысока, но тем не менее повышается по мере увеличения сроков лечения. Большинство потенциальных побочных эффектов ИПП являются результатом прямого и сильного подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, возник-

© Ткач С.М., 2014

© «Гастроэнтерология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

новения гипохлоргидрии и/или рефлекторной гипергастринемии. К ним относится повышение риска мальабсорбции железа, кальция, магния и витамина В<sub>12</sub>, повышение риска пневмоний, кишечных инфекций, остеопороза и переломов костей, развития опухолей и интестициального нефрита. 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.

Сравнительно недавно на рынке ИПП разгорелся нешуточный скандал, связанный с тем, что в августе 2011 года потребительская адвокатская группа Public Citizen предъявила американскому агентству FDA гражданскую петицию с требованием специально маркировать все упаковки ИПП предостережением о том, что их прием ассоциируется с повышением риска переломов и других побочных эффектов. Данная петиция представляет собой 39-страничный документ, включающий 183 ссылки, указывающие на возрастание популярности и неоправданное крайне широкое применение ИПП в последние 20 лет, а также на проблемы безопасности, связанные с их длительным приемом. В петиции утверждается, что согласно проведенному в 2009 году исследованию около 2/3 людей, принимающих ИПП, не имеют верифицированных и рекомендуемых показаний к их назначению, что приводит к потенциальному развитию лекарственной зависимости от них вследствие развивающейся рикошетной кислотной гиперсекреции. Поэтому адвокатская группа Public Citizen потребовала от FDA, чтобы на упаковках всех рецептурных и безрецептурных ИПП было специально выделено предостережение о том, что прием ИПП ассоциируется не только с повышением риска переломов костей бедра, таза и позвоночника, но и с риском возникновения рикошетной гиперсекреции (в настоящее время она не упоминается), *Clostridium difficile*-ассоциированного заболевания и других серьезных инфекций (сейчас указаны только для 3 ИПП), а также дефицита магния. Кроме того, в петиции требовалось, чтобы FDA внесла в инструкции по применению ИПП и другие изменения, касающиеся межлекарственных взаимодействий, в частности указание на то, что их прием может снижать эффективность клопидогреля, а также потенциально опасен в отношении развития дефицита витамина В<sub>12</sub> при длительном применении и возникновения интерстициального нефрита (на сегодняшний день описано у 64 пациентов).

Данная петиция вызвала большой резонанс как в гражданском обществе, так и в медицинских кругах. Сразу после ее опубликования целый ряд авторитетных и широко известных в мире гастроэнтерологов выступили с резкой критикой этой петиции, указывая на ее односторонний подход, не учитывающий высокой эффективности и несомненной пользы ИПП. В их комментариях подчеркивалось, что практически все медикаменты, а не только ИПП, несут определенный (более или менее вероятный) риск возникновения побочных эффектов, поэтому применение ИПП пациентами, у которых польза от них превышает возможные риски, ни в коей мере ограничивать не следует.

Тем не менее вопросы, поднятые в указанной петиции, ни в коей мере игнорировать нельзя, в связи с чем исследования, касающиеся безопасности ИПП, следует продолжать. Безусловно, назначение ИПП необходимо проводить только по показаниям, изложенным в соответствующих клинических рекомендациях и указанным в инструкциях по применению. Во всех случаях, если это допускает клиническая ситуация, с целью снижения риска возникновения побочных эффектов применение ИПП желательно минимизировать по их дозировке и продолжительности приема.

Основные потенциальные побочные эффекты ИПП, а также официальная точка зрения и рекомендации FDA в отношении этих эффектов рассмотрены ниже.

### Прием ИПП и всасывание витаминов (В<sub>12</sub>) и минералов

Предполагается, что ИПП-индуцированная гипохлоргидрия может вызывать мальабсорбцию витамина В<sub>12</sub> путем влияния на кислотоактивирующее протеолитическое переваривание поступающего с пищей протеинсвязанного витамина В<sub>12</sub> в желудке либо путем стимулирования чрезмерного бактериального роста в тонкой кишке. Снижение всасывания протеинсвязанного витамина В<sub>12</sub> было показано в нескольких исследованиях. Так, исследования типа «случай-контроль» показали 4-кратное повышение риска возникновения В<sub>12</sub>-дефицита у пациентов, длительно применяющих высокие дозы ИПП по поводу синдрома Золлингера — Эллисона. В то же время другие перекрестные исследования не подтвердили наличие дефицита витамина В<sub>12</sub> или гомоцистеина при длительном применении омепразола [30].

В экспериментах на крысах была продемонстрирована ИПП-индуцированная мальабсорбция фосфата кальция и снижение костной минеральной плотности. В соответствии с экспериментальными данными у пациентов с гастрэктомией и пернициозной анемией повышен риск развития остеопении и переломов [12, 18, 22]. 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 [12, 18, 22].

Несколько проведенных эпидемиологических исследований, изучавших ассоциацию дефицита железа с приемом ИПП, такой связи не выявили. С другой стороны, у пациентов с наследственным гемохроматозом было зафиксировано 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 [30, 34].

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 [16, 29].

**Официальная позиция FDA.** Хотя и предполагается, что прием ИПП может уменьшать абсорбцию железа, не связанного с гемом, и замедлять пополнение пула железа, эти эффекты все еще требуют дополнительного изучения и подтверждения в клинической практике. Прием ИПП не является показанием к дополнительному приему добавок с кальцием. FDA также не рекомендует проверять уровень магния в крови перед назначением ИПП, по крайней мере при назначении безрецептурных препаратов. Уровень магния рекомендуется проверять только в тех случаях, когда подозревается потеря магния вследствие интестинальной мальабсорбции или повышенной ренальной экскреции магния и когда имеется выраженная гипомagneмия. Исследования относительно взаимоотношений приема ИПП и витамина  $B_{12}$  демонстрируют конфликтные результаты, поэтому для уточнения причинной связи необходимы дополнительные исследования. Кроме того, нет достаточного количества данных, подтверждающих накопление в крови промежуточных продуктов обмена, сопровождающих  $B_{12}$ -недостаточность, таких как гомоцистеин или метилмалонат. Более того, поскольку гипохлоргидрия только ухудшает высвобождение  $B_{12}$  из пищевых протеинов, абсорбция перорально принятых добавок, содержащих  $B_{12}$ , ухудшаться не должна.

## Прием ИПП и риск остеопороза и переломов

Два популяционных исследования продемонстрировали ассоциацию между приемом ИПП и переломами шейки бедра. В первом исследовании типа «случай-контроль», в котором проанализировано 13 556 случаев переломов бедра по сравнению со 135 386 случаями контроля, было показано повышение 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 [22, 31]. В противовес этому в недавних исследованиях J. Kaye et al., L. Targownik et al. ассоциации приема ИПП с остеопорозом или ускоренной потерей минеральной плотности кости выявлено не было [37, 38, 41].

**Официальная позиция FDA.** На сегодняшний день нет достаточного числа доказательств того, что прием ИПП несет в себе риск снижения минеральной плотности костей и остеопорозозависимых переломов костей. Соответственно, данные, свидетельствующие о снижении минеральной плотности костей и повышении риска остеопорозозависимых переломов, не являются показанием к прекращению приема ИПП по соответствующим показаниям в соответствующих дозах.

## Прием ИПП и риск инфекций

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 развиваться 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 [15]. Специфические инфекции, связанные с приемом ИПП, включают в себя негоспитальные и госпитальные пневмонии, псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, и бактериальные гастроэнтериты [43].

**ИПП и пневмонии.** В большом обзоре с участием 364 683 пациентов, которые лечились у врачей общей практики, применение ИПП повышало

риск негоспитальной пневмонии в дозозависимой форме, а добавочный относительный риск для негоспитальной пневмонии 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 [10]. Проведенное в 2009 году фармакоэпидемиологическое исследование 63 878 экстренно госпитализированных пациентов также показало повышение риска госпитальных пневмоний среди лиц, принимавших ИПП, добавочный относительный риск при этом составил 1,3 [14]. В противовес этому исследованию на основании базы данных врачей общей практики Великобритании не показало ассоциации текущего приема ИПП со значительным увеличением риска негоспитальных пневмоний. Более того, это исследование продемонстрировало обратные взаимоотношения между длительностью текущей терапии ИПП и риском развития пневмонии. Так, было показано, что пневмонии значительно чаще возникали у пациентов, которым ИПП были назначены впервые, в сроки до 48 часов (хотя для достижения максимального кислотоснижающего эффекта ИПП требуется 5–7 дней) [20].

**Официальная позиция FDA.** Медицинские работники должны осознавать возможность неблагоприятных взаимоотношений между приемом ИПП и негоспитальными пневмониями, в частности небольшое повышение риска при кратковременном применении высоких доз ИПП. Эти взаимоотношения, однако, не могут до конца объяснить повышение относительного риска ввиду высокой гетерогенности результатов исследований и большого числа других факторов риска.

**ИПП и риск инфекции *Clostridium difficile*.** 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.) [17, 23, 27]. Тем не менее роль ИПП в патогенезе патологии, ассоциированной с *Clostridium difficile*, остается противоречивой, а механизмы, посредством которых ИПП провоцируют развитие этой патологии, — неясными.

**Официальная позиция FDA.** На сегодняшний день не имеется достаточного количества доказательств, свидетельствующих о взаимосвязи приема ИПП и развития заболевания, ассоциированного с *Clostridium difficile*. Однако, учитывая потенциально неблагоприятные исходы инфекции *C. difficile*, о возможности такой взаимосвязи следует помнить всегда, хотя и не рекомендуется менять режим приема ИПП, пока такая опасность не будет явной.

**ИПП и кишечные инфекции (диарея путешественников).** Метаанализ 6 исследований показал, что кислотная супрессия при применении ИПП усиливает риск кишечных инфекций, вызванных *Salmonella*,

*Shigella*, *Campylobacter* или *Escherichia coli* (относительный риск возростал в 3,3 раза) [4, 8, 26].

**Официальная позиция FDA.** Согласно рекомендациям Международного общества медицины путешествий, при поездках в регионы с высоким уровнем кишечных инфекций рекомендуется временно приостановить прием ИПП.

**ИПП и синдром избыточного бактериального роста (СИБР).** В некоторых исследованиях сообщалось о повышении риска развития СИБР у больных, принимающих ИПП. В частности, в одном из исследований 450 больных СИБР был выявлен у 50 % пациентов, принимавших ИПП, у 24,5 % пациентов с СРК и только у 6 % здоровых добровольцев. В другом исследовании повышение риска развития СИБР увеличивалось через 1 год непрерывного приема ИПП [7, 28]. В то же время в более поздних исследованиях наличие такой ассоциации подтверждено не было. Так, в одном ретроспективном исследовании ассоциации приема ИПП с наличием СИБР (по данным исследования дуоденальных аспиратов у 675 больных) или развитием СРК выявлено не было. В другом исследовании наличие взаимосвязи между СИБР и приемом ИПП не было выявлено при проведении мультивариантного анализа у 1191 больного [32].

**Официальная позиция FDA.** Взаимосвязь между приемом ИПП и развитием СИБР до конца не понятна и не доказана. Учитывая недостаток РКИ по этой проблеме, пока нет веских оснований считать, что такая связь существует.

**ИПП и спонтанный бактериальный перитонит (СБП).** В 2 недавних исследованиях была выявлена взаимосвязь между приемом ИПП и развитием СБП у госпитализированных больных циррозом печени с асцитом, что впоследствии было подтверждено при проведении метаанализа, включившего 4 исследования и 772 пациента. Учитывая большой размер выборки и низкую гетерогенность результатов, был сделан вывод, что ИПП у больных с циррозом печени должны применяться только строго по показаниям [2, 39]. В недавнем крупном ретроспективном исследовании более 4000 американских ветеранов, получавших антисекреторные препараты, изучалась частота развития инфекции в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний. В частности, у 1905 пациентов, получавших ИПП, частота развития серьезных инфекционных осложнений, в том числе СБП у больных с декомпенсированным циррозом печени, была значительно выше, чем у пациентов, принимавших H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы или вообще не принимавших кислотоснижающие средства [1].

**Официальная позиция FDA.** Хотя окончательных доказательств возможного вреда ИПП у больных с циррозом печени пока недостаточно, у всех цирротических больных показания к приему ИПП, особенно длительному, должны быть проанализированы и тщательно обоснованы. При малейших сомнениях и угрозе развития СБП прием ИПП должен быть

прекращен. У больных с декомпенсированным циррозом печени, нуждающихся в кислотоснижающей терапии, лучше применять  $H_2$ -гистаминоблокаторы и мониторировать эффективность такой терапии.

## Прием ИПП и риск развития опухолей

Как известно, гастрин способен стимулировать рост эпителиальных клеток разного типа, включая клетки, локализирующиеся в поджелудочной железе, желудке и слизистой кишечника. В эксперименте на трансгенных мышах было показано, что гипергастринемия, индуцируемая омепразолом, приводила к значительному повышению (на 29 %) уровня пролиферации клеток аденомы и существенно (на 23 %) уменьшению времени выживания. В эпидемиологическом исследовании 128 992 пациентов в рамках программы Kaiser Health исследователи (Thorburn et al.) связывали увеличение риска колоректального рака с повышенным уровнем сывороточного гастрина. 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 риска развития 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. Однако проспективное когортное исследование, включившее наблюдение за 230 пациентами в течение 11 лет, не подтвердило эти данные и не показало повышения риска развития рака желудка при длительном применении ИПП [13, 42].

**Официальная позиция FDA.** 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.

## Прием ИПП и острый интерстициальный нефрит

Первое сообщение об ИПП-индуцированном остром интерстициальном нефрите появилось в 1992 году. С тех пор, согласно систематическому обзору Sierra et al., идентифицировано всего 64 случая ИПП-ассоциированного острого интерстициального нефрита, причем только 33 % из них были

определенно или возможно связаны с приемом ИПП [35].

**Официальная позиция FDA.** Несмотря на очень редкое возникновение этого заболевания, возможность такой ассоциации всегда должна учитываться, особенно в самом начале лечения ИПП.

## Лекарственные взаимодействия при приеме ИПП

Многие клинически значимые примеры нежелательного лекарственного взаимодействия связаны с печеночным окислительным метаболизмом, опосредованным системой *CYP450*. 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 кариспродол). К еще более важным субстратам *CYP2C19* относятся также 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 [21].

Антитромбоцитарный эффект клопидогреля различается между пациентами. Так, пациенты с медленным метаболизмом 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 на антитромбоцитарное 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 с трехкратным

повышением риска тромбоза стента у пациентов, получающих клопидогрель [9, 19, 21].

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 %), получавших клопидогрель без ИПП, и у 1561 (29,8 %), получавшего 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) [3, 19, 33, 40].

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 пациентов были включены в исследование со средним сроком наблюдения 133 дня. У этих пациентов было зафиксировано 136 сердечно-сосудистых (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 [24, 25]. В дополнение к этому Saga Johansson с соавт. в прошлом году опубликовала систематический обзор 68 обсервационных исследований, посвященных клиническим последствиям совместного приме-

ния ИПП и клопидогреля, который не подтвердил, что такое сочетание препаратов (включая омепразол и эзомепразол) приводит к повышению частоты нежелательных сердечно-сосудистых осложнений.

**Официальная позиция FDA.** Учитывая противоречивость имеющихся на сегодняшний день данных, Американский колледж кардиологии, Американская кардиологическая ассоциация и Американский колледж гастроэнтерологии выпустили совместное заявление относительно сочетанного 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. Пациенты с наличием кислотозависимой патологии и высоким риском развития НПВП-гастропатий при необходимости приема НПВП или малых доз аспирина по-прежнему должны обязательно параллельно принимать ИПП [6].

**Взаимодействие ИПП и метотрексата.** В декабре 2011 года FDA предупредила о необходимости осторожного применения высоких доз метотрексата у пациентов, получающих ИПП. На основании клинических наблюдений за 76 пациентами был сделан вывод о том, что совместный прием ИПП и высоких доз метотрексата (40 мг и более) приводит к замедлению метаболизма последнего, уменьшению его клиренса на 27 % и повышению в крови уровня его первичного метаболита — 7-гидроксиметотрексата, что в конечном итоге повышало токсичность метотрексата. Последующие исследования на 76 больных, получивших всего 171 курс лечения метотрексатом, показали, что относительный риск замедления его выведения при совместном приеме с ИПП составил 2,65 (ДИ 1,03–6,82). Подобного эффекта не отмечалось, если вместо ИПП применялись  $H_2$ -гистаминоблокаторы [5, 36].

**Официальная позиция FDA.** Совместный прием ИПП и высоких доз метотрексата коррелирует с замедлением выведения метотрексата и потенциально может приводить к усилению токсичности. В таких случаях целесообразна замена ИПП на  $H_2$ -гистаминоблокаторы.

Таким образом, большая часть потенциальных побочных эффектов вследствие длительного применения ИПП при проведении контролируемых клинических испытаний пока не находит четкого подтверждения, причем независимо от того, какой именно ИПП применяется. В связи с этим официальными контролирующими органами и медицинскими ассоциациями ИПП по-прежнему рассматриваются как одни из наиболее безопасных препаратов и могут применяться длительно, если имеются соот-

ветствующие клинические показания. Тем не менее при всех схемах применения ИПП следует помнить об их потенциальных побочных эффектах и всегда исходить из взаимоотношения «риск-польза».

Для минимизации риска появления побочных эффектов ИПП необходимо принимать строго по показаниям, желательнее в наименьших эффективных дозах, длительный непрерывный прием по возможности заменять приемом по требованию, периодически пересматривая показания к их применению. Ни один из потенциальных побочных эффектов не является противопоказанием для применения ИПП, если они показаны. При возникновении побочных эффектов от какого-либо ИПП может быть рассмотрен переход на другой ИПП.

## Список литературы

1. Bajaj J.S., Ratliff S.M., Heuman D.M. et al. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 866-874.
2. Bajaj J.S., Zadornova Y., Heuman D.M. et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites // *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 1130-1134.
3. Banerjee S., Weideman R.A., Weideman M.W. et al. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* 2011; 107: 871-878.
4. Bavishi C., DuPont H.L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 1269-1281.
5. Bezabeh S., Mackey A.C., Kluetz P. et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors // *Oncologist.* 2012; 17: 550-554.
6. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2890-2907.
7. Compare D., Pica L., Rocco A. et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41: 380-386.
8. Dial M.S. Proton pump inhibitor use and enteric infections // *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (Suppl. 2): S10-S16.
9. Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 256-260.
10. Giuliano C., Wilhelm S.M., Kale-Pradhan P.B. Are proton pump inhibitors associated with the development of community acquired pneumonia? A meta-analysis // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2012; 5: 337-344.
11. Gray S.L., LaCroix A.Z., Larson J. et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative // *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 765-771.
12. Hansen K.E., Jones A.N., Lindstrom J.M. et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? // *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25: 2510-2519.
13. Heidelbaugh J.J., Kim A.H., Chang R. et al. Overutilization of proton pump inhibitors: what the clinician needs to know // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2012; 5: 219-232.
14. Hermos J.A., Young M.M., Fonda J.R. et al. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed // *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: 33-42.
15. Herzig S.J., Howell M.D., Ngo L.H. et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia // *JAMA.* 2009; 301: 2120-2128.
16. Hess M.W., Hoenderop J.G., Bindels R.J. et al. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 405-413.
17. Janarthanan S., Ditah I., Adler D.G. et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1001-1010.
18. Johnson D.A. Safety of proton pump inhibitors: current evidence for osteoporosis and interaction with antiplatelet agents // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010; 12: 167-174.
19. Johnson D.A. Concomitant use of PPIs and antiplatelet therapy // *Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 7: 7-10.
20. Johnstone J., Nerenberg K., Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 1165-1177.
21. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite // *Drug. Metab. Dispos.* 2010; 38: 92-99.
22. Khalili H., Huang E.S., Jacobson B.C. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study // *BMJ.* 2012; 344: e372.
23. Khanna S., Aronson S.L., Kammer P.P. et al. Gastric acid suppression and outcomes in Clostridium difficile infection: a population based study // *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87: 636-642.
24. Kwok C.S., Jeevanantham V., Dawn B. et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2012 Mar 29. Epub ahead of print.
25. Kwok C.S., Loke Y.K. Effects of proton pump inhibitors on platelet function in patients receiving clopidogrel: a systematic review // *Drug. Saf.* 2012; 35: 127-139.
26. Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2047-2056.
27. Leonard A.D., Ho K.M., Flexman J. Proton pump inhibitors and diarrhoea related to Clostridium difficile infection in hospitalized patients: a case-controlled study // *Intern. Med. J.* 2012; 42: 591-594.
28. Lombardo L., Foti M., Ruggia O. et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8: 504-508.
29. MacKay J.D., Bladon P.T. Hypomagnesemia due to proton pump inhibitor therapy: a clinical case series // *QJM.* 2010; 103: 387-395.

30. McColl K.E. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron // *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (Suppl. 2): S5-S9.
31. Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S. et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and metaanalysis of observational studies // *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1209-1218.
32. Ratuapli S.K., Ellington T.G., O'Neill M.T. et al. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth // *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 730-735.
33. Ray W.A., Murray K.T., Griffin M.R. et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 337-345.
34. Sarzynski E., Puttarajappa C., Xie Y. et al. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study // *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 2243-2253.
35. Sierra F., Suarez M., Rey M. et al. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 545-553.
36. Suzuki K., Doki K., Homma M. et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high dose methotrexate therapy // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 67: 44-49.
37. Targownik L.E., Lix L.M., Leung S. et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss // *Gastroenterology.* 2010; 138: 896-904.
38. Targownik L.E., Leslie W.D., Davison K.S. et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) // *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1361-1369.
39. Trikudanathan G., Israel J., Cappa J. et al. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients — a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65: 674-678.
40. Van Boxel O.S., van Oijen M.G., Hagens M.P. et al. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 2430-2436; quiz, 2437.
41. Wright M.J., Sullivan R.R., Gaffney-Stomberg E. et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: a randomized, crossover, controlled clinical trial // *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25: 2205-2211.
42. Yang Y.X., Metz D.C. Safety of proton pump inhibitor exposure // *Gastroenterology.* 2010; 139: 1115-1127.

Получено 20.02.14 ■

Ткач С.М.  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, м. Київ

### БЕЗПЕКА Й ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

**Резюме.** Стаття присвячена застосуванню інгібіторів протонної помпи в гастроентерології. Розглядається вплив застосування інгібіторів протонної помпи на перебіг різних процесів в організмі, таких як усмоктування вітамінів і мінералів, розвиток остеопорозу й переломів, ризику розвитку інфекцій, пухлин, патології нирок. Окремо ставиться питання взаємодії омепразолу з іншими лікарськими препаратами.

**Ключові слова:** інгібітори протонної помпи, омепразол, ризик, взаємодія.

Tkach S.M.  
National Medical University named after A.A. Bogomolets,  
Kyiv, Ukraine

### SAFETY AND POTENTIAL RISKS OF PROLONGED USE OF PROTON PUMP INHIBITORS

**Summary.** Article deals with the use of proton pump inhibitors in gastroenterology. We considered the impact of proton pump inhibitors on a variety of processes in the body, such as the absorption of vitamins and minerals, osteoporosis and fractures, the risks of infection, tumors, renal pathology. Separately, the question is raised of omeprazole interaction with other drugs.

**Key words:** proton pump inhibitors, omeprazole, risk, interaction.