

**ГОО ВПО «Донецкий национальный
медицинский университет им. М.Горького»**

БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ



**асс.кафедры терапии ФИПО
им.проф.А.И.Дядыка, к.мед.н. Куглер Т.Е.**

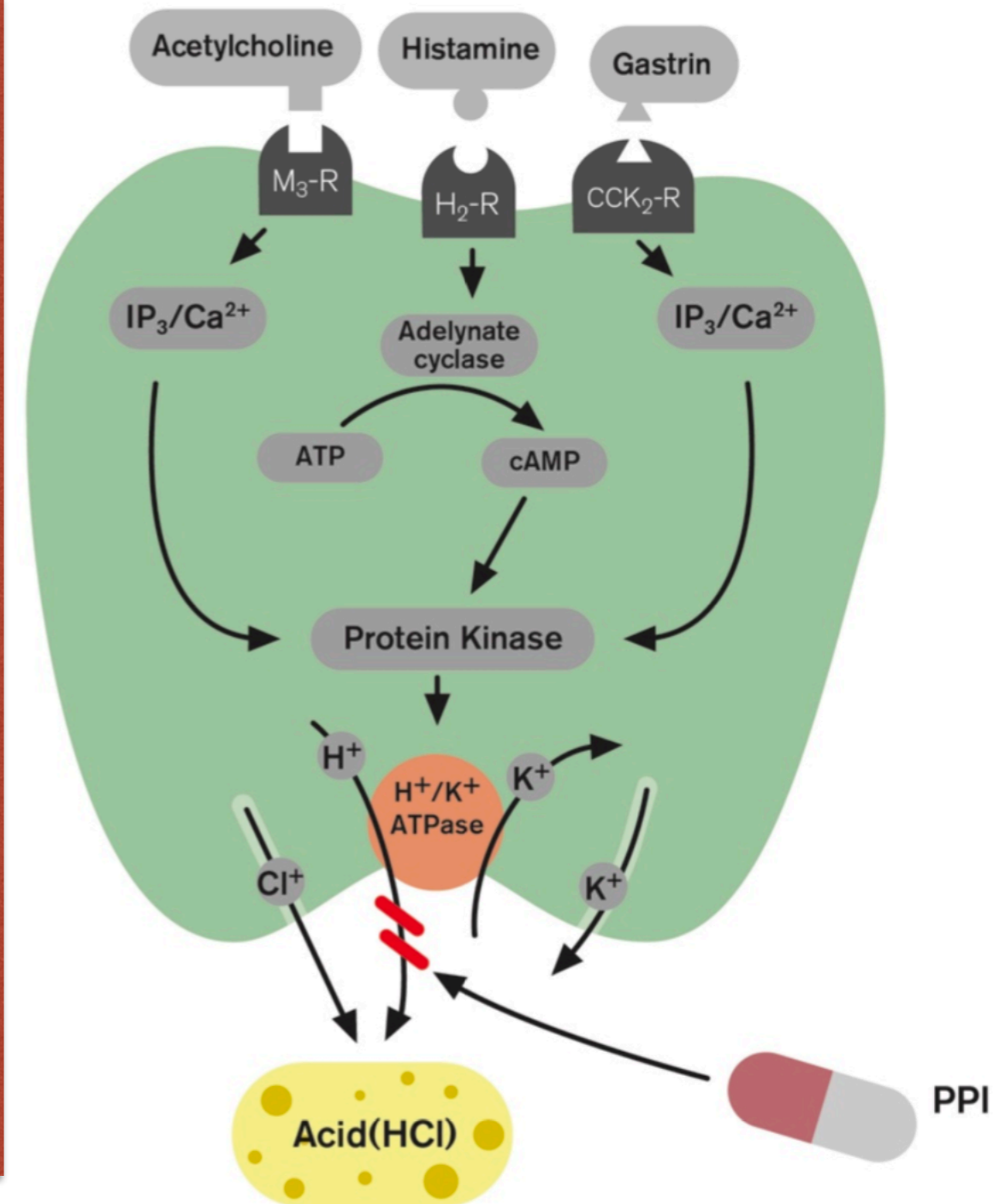
Донецк - 2020

ИПП: введение

«Ингибиторы протонной помпы (ИПП) представляют собой класс лекарств, который подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты путем ингибирования H^+/K^+ АТФазы в париетальных клетках желудка»

«В 1990 году омепразол стал первым ИПП, одобренным FDA»

«13 лет спустя, омепразол стал первым ИПП, который был одобрен для лечения частой изжоги, ограниченный 14-дневными курсами, с максимальной частотой 3 раза в год»



ИПП: введение

Review

Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors

Holmfridur Helgadóttir ^{1,2}  and Einar S. Björnsson ^{1,2,*}

«Несмотря на превосходный профиль безопасности на протяжении первых двух десятилетий использования, повсеместная популярность ИПП вызвала ряд опасений на счет безопасности их длительного приема»

Clinically Used PPIs

- 
- Omeprazole
 - Lansoprazole
 - Esomeprazole
 - Pantoprazole
 - Rabeprazole



Proton Pump Inhibitor

Сегодня в клинической практике используются 5 представителей ИПП, одобренных FDA:

- омепразол
- рабепразол
- лансопразол (декслансопразол)
- пантопразол
- эзомепразол

ИПП: введение

25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review

Daniel S. Strand¹, Daejin Kim², and David A. Peura¹

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA, and ²Division of Gastroenterology, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

«Результаты исследований показывают, что ИПП неоправданно часто назначаются как на этапе амбулаторного, так и стационарного лечения. За последнее десятилетие произошло значительное увеличение числа назначений ИПП с одновременным уменьшением использования альтернативных кислотосупрессивных препаратов»



Trends in utilization of proton pump inhibitors in British Columbia

Table 1: PPI trends in British Columbia

	2000	2018	Percentage increase
BC population	4.04 million	4.86 million	20%
Total PPI users	123,845	442,559	257%
Annual number of PPI prescriptions	442,000	2,391,000	440%
DDD of PPI per BC inhabitant	5.4	22.0	309%

ИПП: введение



[AMJ 2014;7(11):465-470]

Proton pump inhibitors: Are we still prescribing them without valid indications?

Farooq Akram^{1,2}, Yufang Huang², Valencia Lim², Paul J Huggan³, Reshma A Merchant^{1,2}

1. University Medicine Cluster, National University Health System, Singapore

2. Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore

3. Waikato District Health Board, Hamilton, New Zealand

«Распространенность чрезмерного назначения ИПП в условиях стационара составляет от 61 до 86 % по данным последних исследований в западных странах. Не менее чем у 30% больных, длительно принимающих ИПП, приемлема их отмена без рецидива симптомов кислотозависимых заболеваний, а у 80% - снижение дозировки»

ИПП: показания к лечению

Aronson *BMC Medicine* (2016) 14:172
DOI 10.1186/s12916-016-0724-1

BMC Medicine

COMMENTARY

Open Access

Inhibiting the proton pump: mechanisms, benefits, harms, and questions



Jeffrey K. Aronson

- 1.Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), в том числе неэрозивный рефлюкс-эзофагит и пищевод Барретта: «основной метод лечения, который может быть непрерывным или осуществляться по требованию».**
- 2.Эозинофильный эзофагит: «лечение первой линии».**
- 3.Эрадикация *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь: «ключевой компонент используемых схем терапии».**
- 4.Синдром Золлингера-Эллисона: «препараты выбора, но необходимо использование высоких доз».**
- 5.Профилактика стрессовой язвы: «препараты выбора для снижения уровня кислотности, риск кровотечения в отделении интенсивной терапии снижается примерно на 60% у пациентов, получающих ИПП, по сравнению с плацебо».**
- 6. Функциональная диспепсия: «лечение должно проводиться у пациентов с сохраняющимися симптомами, несмотря на успешную эрадикацию или у *Helicobacter Pylori* - негативных пациентов с эпигастральным болевым синдромом не более 4-8 недель».**

ИПП: показания к лечению

Aronson *BMC Medicine* (2016) 14:172
DOI 10.1186/s12916-016-0724-1

BMC Medicine

COMMENTARY

Open Access



Inhibiting the proton pump: mechanisms, benefits, harms, and questions

Jeffrey K. Aronson

7. НПВП-ассоциированные гастроэнтеропатии: «стандартные дозы ИПП более эффективны в профилактике осложнений, вызванных НПВП (кровотечение, перфорация), верхних отделов ЖКТ, чем H₂ - блокаторы. Однако ИПП не предотвращают осложнения, вызванные НПВП, в нижних отделах ЖКТ. Поскольку НПВП-ассоциированное повреждение кишечника не связано с кислотозависимыми механизмами, применение ИПП может фактически усугубить его, индуцируя дисбактериоз».

8. Профилактика при назначении кортикостероидов: «не должны рутинно назначаться всем пациентам».

9. Антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия: «стандартная доза рекомендована, мониторинг МНО необходим при начале или прекращении терапии ИПП у пациентов, получающих антагонисты витамина К. Выбор ИПП, лишенный интерференции с печеночными ферментами CYP450, должен быть предпочтительным. Не обнаружено взаимодействия между ИПП и новыми пероральными антикоагулянтами».

ИПП: показания к лечению

Aronson *BMC Medicine* (2016) 14:172
DOI 10.1186/s12916-016-0724-1

BMC Medicine

COMMENTARY

Open Access

Inhibiting the proton pump: mechanisms, benefits, harms, and questions



Jeffrey K. Aronson

10. Язвенное кровотечение: «назначение ИПП после эндоскопического гемостаза снижает риск повторного кровотечения, потребность в хирургическом вмешательстве и смертность у пациентов с высоким риском».

11. Онкологические больные: «могут быть использованы для лечения и / или предотвращения вызванной химиотерапией ГЭРБ и гастродуоденальной язвы; у пациентов с гастродуоденопатией или дисфагией также могут быть эффективны [низкий уровень доказательства]».

12. Цирроз: «использование должно быть очень осторожным, поскольку нет доказательств пользы, за исключением снижения частоты возникновения язв пищевода после проведения склеротерапии. Применение ИПП может быть связано с развитием спонтанного бактериального перитонита».

13. Острый панкреатит: «не рекомендуется», хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью: «могут быть использованы в качестве дополнительного лекарственного средства у пациентов, не восприимчивых к заместительной ферментотерапии».

ИПП: побочные эффекты

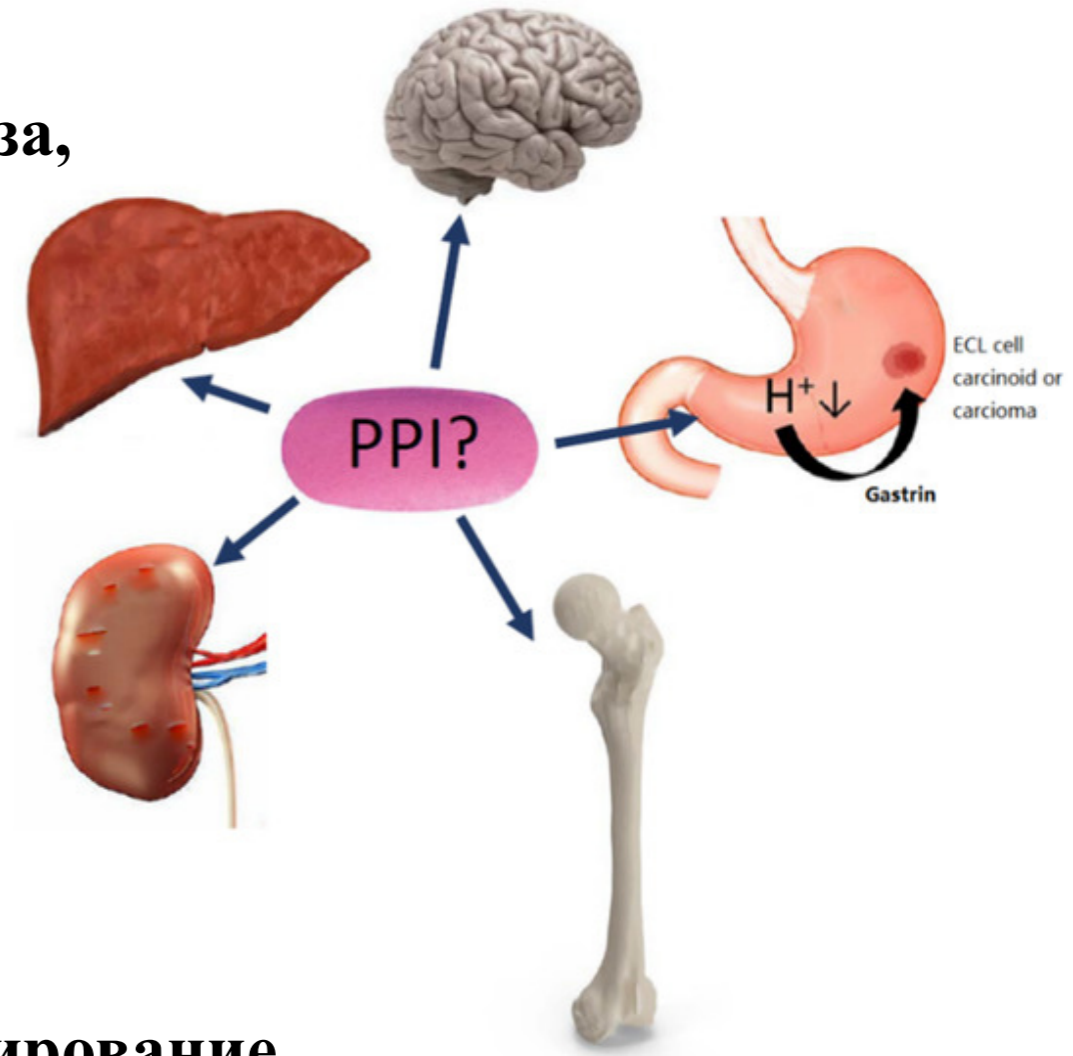
1. Тошнота, диарея, запоры, головная боль, сыпь.

2. Дефицит микроэлементов и витаминов - железа, магния, витамина В12.

3. Повышенный риск остеопороза (FDA в 2010 году рекомендовало внести в инструкцию к ИПП указания на то, что при использовании высоких доз или длительном назначении возрастает риск переломов бедра, запястья и позвоночника вследствие мальабсорбции кальция).

4. Развитие деменции (ИПП усиливают продуцирование амилоида- β и модулируют его деградацию лизосомами в микроглии).

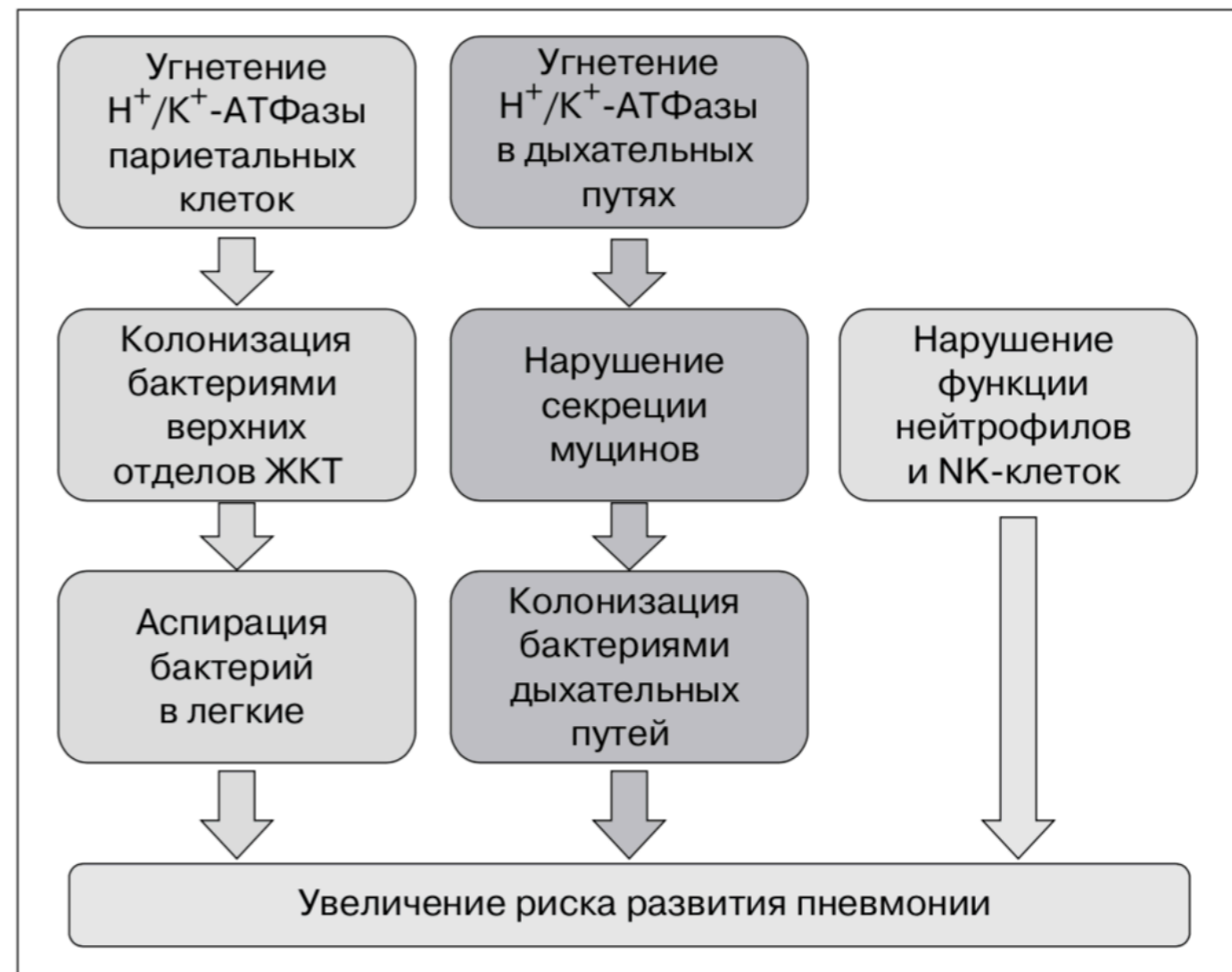
5. Риск потенциально опасных лекарственных взаимодействий (клопидогрель).



ИПП: побочные эффекты

6. Повышенный риск внегоспитальной пневмонии.

7. Развитие кишечных инфекций, в том числе возбудителя псевдомембранозного колита - *Clostridium difficile* (уменьшение рН желудочного сока может способствовать колонизации нижних отделов ЖКТ вегетативными формами *Cl.difficile*, а также кишечными инфекциями, например *Salmonella enteritidis* RR или *Salmonella typhimurium* DT104).



Лосик Е.А. К вопросу о безопасности приема ингибиторов протонной помпы. РЖГК. 2016; 3: 87-92


8. Спонтанный бактериальный перитонит у пациентов с циррозом печени.

9. Развитие микроскопического колита (кроме изменения кишечной микрофлоры под воздействием высокого рН, ИПП могут угнетать H^+/K^+ -АТФазу эпителиальных клеток толстой кишки, нарушая тем самым баланс электролитов).

ИПП: побочные эффекты

Review Article

Proton Pump Inhibitors: Risk for Myopathy?

Annals of Pharmacotherapy
2017, Vol. 51(1) 66–71
© The Author(s) 2016
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1060028016665641
aop.sagepub.com


Evan W. Colmenares, BS¹, and Ashley L. Pappas, PharmD, MHA, BCPS¹

10. Миопатия

Обзор Evan W. Colmenares (США) 2017 года включает 12 сообщений о случаях развития миопатии у пациентов после приема различных классов ИПП (омепразола, лансопразола, рабепразола и эзомепразола), а также анализ 292 отчетов по безопасности Vigibase на основании данных ВОЗ. В частности, Visruthan et al. сообщили о случае омепразол-индуцированного миозита, возникшего при проведении тройной антихеликобактерной терапии. На 10-й день лечения пациент отметил сильную боль в мышцах бедра и голени, было выявлено повышение креатинкиназы (КК) до 2299 МЕ/л. После отмены омепразола было отмечено постепенное уменьшение болевого синдрома и нормализация уровней КК. Возникшая острая симптоматика полностью разрешилась через 2 недели при повторном обследовании (КК = 99 МЕ/л). Авторы сообщают, что это не первый случай дозозависимого токсического рабдомиолиза, обусловленного приемом ИПП и предполагают, что ингибирование АТФазы происходит не только в париетальных клетках желудка, но может служить причиной внутриклеточной гиперацидности и дегенерации других клеток.

ИПП: побочные эффекты

Proton Pump Inhibitors and Kidney Disease—GI Upset for the Nephrologist?



Stephanie M. Toth-Manikowski¹ and Morgan E. Grams^{1,2}

¹Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA; and ²Department of Epidemiology, Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, USA

11. Нефротоксичность (ОТИН)

В течение последних лет три крупных популяционных исследования, проведенных в Канаде, США и Новой Зеландии, сообщили о повышенном риске острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН) и ОПШ у пациентов (особенно пожилых), получавших ИПП. В канадском исследовании, в котором участвовали более 290 000 человек старше 66 лет при терапии ИПП более чем в два раза увеличился риск госпитализации по поводу ОПШ, по сравнению с пациентами, которым не назначались эти препараты (ОР=2,52, 95% ДИ 2,27-2,79). Аналогичное увеличение риска ОТИН было зарегистрировано среди пациентов, получавших ИПП (ОР=3,00, 95% ДИ 1,47-6,14). Важно отметить, что прием ИПП был возобновлен у 59% пациентов после выписки из больницы, что свидетельствует об отсутствии осведомленности клиницистов о возможной связи между этими препаратами и развитием почечной недостаточности. Аналогичным образом, в популяционном исследовании, проведенном в США, в котором участвовало 184 480 человек, ОПШ встречалось в два раза чаще среди пациентов, которые получали ИПП по сравнению с контролем (отношение шансов (ОШ) = 2,25; ДИ 1,09-4,62, $p=0,027$). В исследовании, проведенном в Новой Зеландии ($n=572\ 661$) риск ОТИН был в 5 раз выше для пациентов, принимавших ИПП по сравнению со всей когортой.

ИПП: побочные эффекты

J Nephrol (2016) 29:611–616
DOI 10.1007/s40620-016-0309-2



REVIEW

PPIs and kidney disease: from AIN to CKD

Dennis G. Moledina^{1,2} · Mark A. Perazella^{1,2}

Клиника и диагностика ИПП-индуцированного ОТИН

Острый тубулоинтерстициальным нефрит, обусловленный приемом ИПП, протекает часто субклинически, что затрудняет своевременную диагностику и приводит к постепенной прогрессирующей почечной недостаточности. Временной интервал от начала применения ИПП до появления клинических симптомов ОТИН довольно вариабелен (от 1-ой недели до 9 месяцев; в среднем 9,9 недель), в отличие от 10-14 дневного продромального периода, наблюдаемого при использовании антибиотиков. При повторном назначении ИПП больным, ранее перенесшим лекарственный ОТИН, рецидив развивается через короткий промежуток времени. Клинические проявления ИПП-индуцированного ОТИН варьируют от классического аллергического варианта, протекающего с лихорадкой, кожной сыпью, эозинофилией, артралгиями до субклинического течения. Возможны варианты, сопровождающиеся только изменением лабораторных показателей. Классическая реакция гиперчувствительного замедленного типа наблюдается менее чем в 10% случаев. По данным различных исследований, кожная сыпь развивается в 10% случаев, у 1/3 пациентов отмечается эозинофилия, у 1/2 - лихорадка. Часто имеют место слабость, недомогание, тошнота и рвота.

ИПП: побочные эффекты

Research

Original Investigation

Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease

Benjamin Lazarus, MBBS; Yuan Chen, MS; Francis P. Wilson, MD, MS; Yingying Sang, MS; Alex R. Chang, MD, MS; Josef Coresh, MD, PhD; Morgan E. Grams, MD, PhD

11. Нефротоксичность (Хроническая болезнь почек)

В. Lazarus и соавт. провели крупное популяционное когортное исследование, в котором приняли участие 10 482 больных. Продолжительность наблюдения составила 13,9 года. Исходные значения СКФ > 60 мл/мин. Исследователями было отмечено увеличение риска развития ХБП на 20-50% при назначении ИПП, независимо от клинических особенностей, коморбидности и использования других препаратов. Причём, риск был специфичным и дозозависимым для ИПП. Применение H₂-блокаторов не ассоциировалось с подобным риском. Авторы данного исследования рассматривают ИПП как независимый фактор риска развития лекарственного ОТИН и ХБП. По их мнению, (с чем нельзя не согласиться) необходима настороженность в отношении неблагоприятного влияния ИПП на почки, а при их назначении – обязателен контроль в динамике креатинина сыворотки крови и СКФ, лабораторных показателей мочи.

ИПП: побочные эффекты

Proton-pump Inhibitors and Chronic Kidney Disease: Hidden Consequences of an Inappropriate Drug Use?

Helmut Schiffl¹, Emad Al-Nemnem², Susanne M. Lang²

¹Department of Internal Medicine IV, University Hospital Munich, Munich, ²Department of Internal Medicine 2, SRH Wald-Klinikum Gera, Gera, Germany

Saudi Journal
of Kidney Diseases
and Transplantation

Saudi J Kidney Dis Transpl 2020;31(2):312-319
© 2020 Saudi Center for Organ Transplantation

11. Нефротоксичность

«ИПП, антибиотики и НПВП входят в тройку лидеров среди лекарственных средств, вызывающих острый тубулоинтерстициальный нефрит»

Анализ данных FDA 2019 года по безопасности лекарственных средств (более десяти миллионов сообщений о нежелательных явлениях препаратов) указал на повышение риска развития острого повреждения почек (ОПП) и хронического заболевания почек (ХБП) при монотерапии ИПП по сравнению с терапией антагонистами H₂-гистаминовых рецепторов. Впервые, было отчетов о безопасности FDA было достаточно для анализа эффектов отдельных классов ИПП. **Авторы наблюдали значительно повышенный риск ОПП, ХБП или развития терминальной почечной недостаточности у пациентов, получающих монотерапию лансопразолом, эзомепразолом и омепразолом. Пациенты, получавшие пантопразол, имели повышенный риск ОПП, но не имели значительного увеличения частоты ХБП или ТПН».**

ИПП: побочные эффекты

Am J Cardiovasc Drugs
DOI 10.1007/s40256-016-0160-9

CURRENT OPINION

How May Proton Pump Inhibitors Impair Cardiovascular Health?

[Roman A. Sukhovshin](#)¹ · [John P. Cooke](#)¹

Key Points

According to a majority of experimental and clinical observations, proton pump inhibitors (PPIs) appear to have adverse cardiovascular effects.

PPIs may affect cardiovascular health by several mechanisms, which include reduction of nitric oxide bioavailability, electrolyte imbalance and interaction with some antiplatelet agents.

Long-term administration of PPIs is not approved by the FDA and should be avoided, especially in patients at high cardiovascular risk.

12. Повышение кардиоваскулярного риска

«Согласно большинству экспериментальных и клинических наблюдений, ИПП оказывают неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему»

«ИПП воздействуют на сердечно-сосудистую систему благодаря нескольким механизмам, которые включают снижение биодоступности оксида азота, дисбаланс электролитов и взаимодействие с некоторыми антиагрегантными препаратами»

«Длительное применение ИПП не одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), и его следует избегать, особенно у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные результаты исследований свидетельствуют о высокой вероятности развития побочных эффектов, связанных с приемом ИПП.

При назначении ИПП следует учитывать наличие факторов риска: пожилой возраст, сердечную недостаточность, сахарный диабет, цирроз печени, снижение СКФ и приём диуретиков.

Повышение уровня сывороточного креатинина, снижение СКФ, электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипонатриемия), наличие протеинурии, лейкоцитурии, гематурии, цилиндрурии, эозинофилурии позволяют с высокой вероятностью диагностировать ОТИН.

Необходимо повышение осведомленности врачей и фармацевтов относительно возможности осложнений приема ИПП, что позволит снизить частоту их развития и улучшить прогноз.

Применение ИПП должно осуществляться только в соответствии с чёткими клиническими показаниями с использованием минимально эффективной дозы и продолжительности лечения.



Спасибо за внимание!