

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»


ПОДВОДНЫЕ КАМНИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ




к.мед.н., асс. кафедры факультетской терапии
им. А.Я. Губергрица
Бородий К.Н.

«Побочные действия лекарственных препаратов в терапевтической практике»
Донецк, 12 февраля 2021 г.

АКТУАЛЬНОСТЬ

 В настоящее время ингибиторы протонной помпы входят в число наиболее часто назначаемых лекарственных средств во всем мире, так как являются основными препаратами в терапии кислотозависимых заболеваний, которые широко распространены практически во всех возрастных группах.

 На протяжении последних лет неуклонно растет частота некорректного и необоснованного назначения ингибиторов протонной помпы.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), или ингибиторы протонного насоса (ИПН) – класс антисекреторных лекарственных препаратов, снижающих продукцию соляной кислоты путем блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка протонного насоса, – водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (H^+/K^+-ATP -азы).

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ

Тимопразол – первый промышленный образец ИПП, предшественник омепразола (1975 г.)

Омепразол (применяется с 1979 г.): Омез, Лосек, Ультоп, Ортанол, Гастрозол, Зероцид

Лансопразол (применяется с 1991 г.): Ланзоптол, Ланзап, Ланцерол, Эпикур

Пантопразол (применяется с 1994 г.): Контролок, Нольпаза, Ультера, Зипантола, Панум

Рабепразол (применяется с 1996 г.): Париет, Берета, Рабизол, Рабимап, Нофлюкс, Зульбекс, Рабиет, Онтайм, Разо

Эзомепразол (S-изомер омепразола, применяется с 2001 г.): Эманера, Нексиум, Эзонекса

Декслансопразол (R-энантиомер лансопразола, применяется с 2009 г.): Дексилант

На стадии разработки:

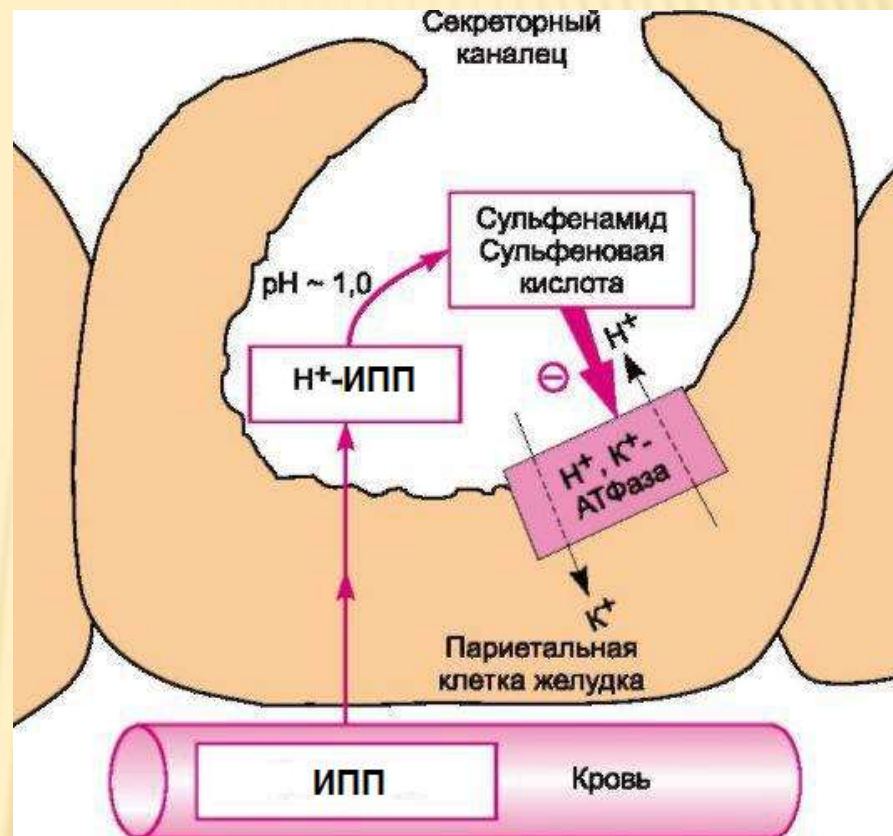
Тенатопразол (Япония), Дексрабепразол (Индия), Илапразол (Южная Корея)

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ИПП

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта;
- *Helicobacter pylori*-ассоциированные гастриты, дуодениты; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ИПП входят в схемы антихеликобактерной терапии);
- Гастропатии, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов, а также гастропротекция на фоне проведения антитромбоцитарной, антикоагулянтной терапии;
- Хронический и острый панкреатит;
- Синдром Золлингера-Элисона;
- Респираторные рефлюкс-индуцированные заболевания, в т. ч. рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма;
- Кровотечения из верхних отделов ЖКТ;
- Профилактика и лечение острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта;
- Термические и химические ожоги пищевода.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

- Все современные ИПП являются замещенными производными бензимидазола и представляют собой пролекарства. В активное вещество, циклический сульфенамид, они превращаются в секреторных канальцах париетальных клеток, где рН достигает 0,8. Сульфенамид образует ковалентную связь с SH-группами цистеинов H^+/K^+ -АТФазы и необратимо блокирует ее.
- Однако ...



Харкевич Д.А., 2010

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

- ...протонные помпы (H^+/K^+ -или H^+/Na^+ -АТФазы), кроме париетальных клеток, имеются и в других клетках: в эпителии кишечника и желчного пузыря, в клетках почечных канальцев, в эпителии роговицы, в миоцитах, в клетках иммунной системы (нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах), остеокластах и т. д. Таким образом, при условии активации ИПП за пределами секреторных канальцев париетальной клетки теоретически возможно их воздействие на все эти структуры. В частности описана возможность блокирования вакуолярной H^+ -АТФ-азы нейтрофилов, что сопряжено с повышением восприимчивости организма к воздействию различных инфекционных агентов.
- В клетках организма есть органеллы с кислой средой (лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы), которые также могут быть потенциальными мишенями ИПП.

ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИПП



ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИПП



ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИПП

Прием ИПП в течение 4 недель и более

Прямое воздействие на H⁺/K⁺-АТФазу бактерий

Повышение pH среды

Изменение микробиоты желудочно-кишечного тракта

Clostridium difficile-ассоциированная диарея

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР)

↑ *Escherichia coli*
↑ *Klebsiella pneumoniae*
↑ род *Enterococcus*

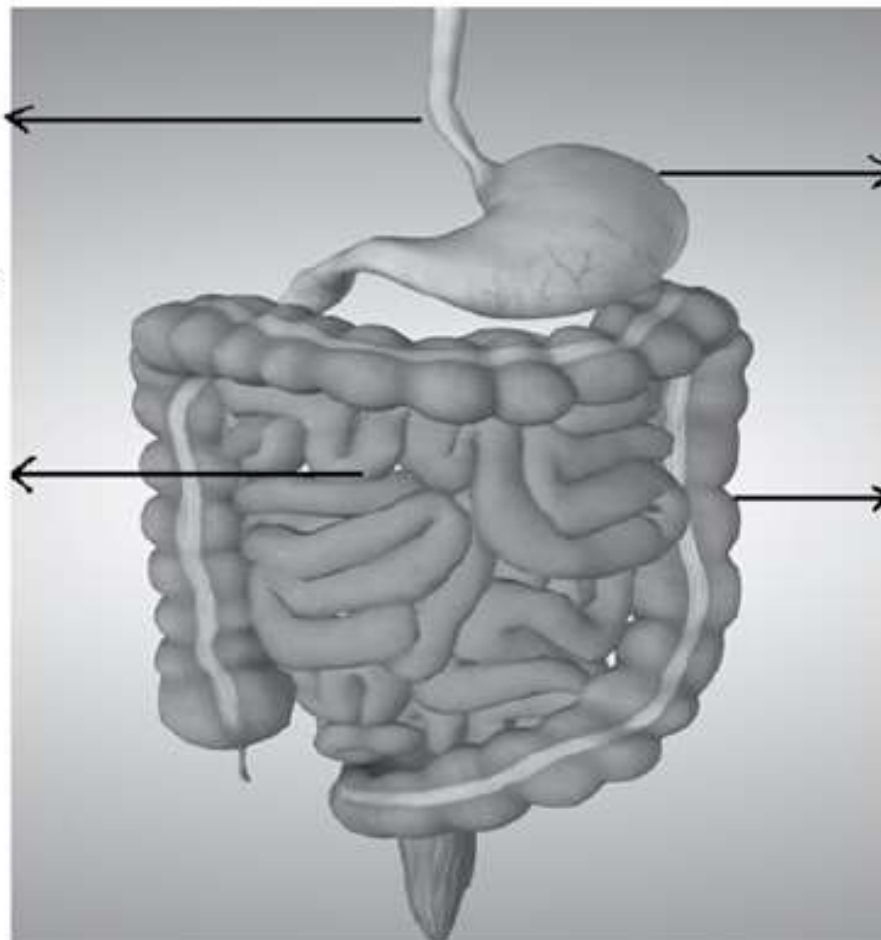


У пациентов с циррозом печени достоверно выше риск развития спонтанного бактериального перитонита за счет транслокации микроорганизмов и контаминации асцитической жидкости на фоне СИБР!

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ ПРИ ПРИЕМЕ ИПП

↑ *Clostridiaceae*
↑ *Clostridia*
↑ *Lachnospiraceae*
↑ *Lactobacillales*
↑ *Micrococcocaceae*
↑ *Acinomyetaceae*
↑ ↓ *Comamonadaceae*

↓ *Bifidobacteriales*
↑ *Enterobacteriales*
↑ *Lactobacillales*



↓ *Moraxellaceae*
↓ *Flavobacteriaceae*
↓ *Comamonadaceae*
↓ *Methylobacteriaceae*
↓ *Helicobacter pylori*
↑ *Erysipelotrichaceae*
↑ *Clostridiales*

↓ *Bacteroidetes*
↑ *Lactobacillus*

ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИПП

Длительный прием ИПП

Поражение почек

Острый
тубулоинтерстициальный
нефрит

Хроническая болезнь
почек

При назначении ИПП обязательно учитывать наличие у пациента факторов риска:

- пожилой возраст
- сердечная недостаточность
- сахарный диабет
- хроническая болезнь почек
- цирроз печени
- гиповолемические состояния
- прием диуретиков

В процессе терапии ИПП необходимо мониторировать:

- уровень сывороточного креатинина
- скорость клубочковой фильтрации
- электролиты (калий, натрий)
- общий анализ мочи

Симптоматика поражения почек при приеме ИПП как правило, неспецифична: общая слабость, снижение аппетита, недомогание, головная боль, сухость во рту, тошнота, рвота, повышение температуры тела, ночная потливость, озноб и пр.

Сыпь, кожный зуд, олигурия – наблюдаются реже.

Возможны бессимптомные формы, сопровождающихся исключительно изменениями лабораторных показателей.

ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИПП



ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИПП

Длительный прием ИПП

Гипергастринемия

Атрофический гастрит с последующей кишечной метаплазией

Снижение бактерицидности желудочного сока → избыточный бактериальный рост → преобразование некоторыми патогенными бактериями нитратов в нитриты и N-нитрозамины, являющийся канцерогеном

↑ Риск развития рака желудка

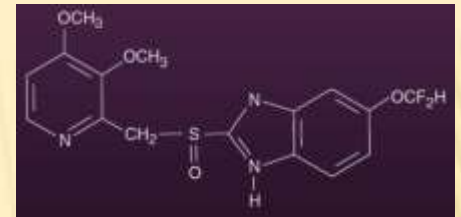
Отсутствует доказательная база!

МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Среди всех ИПП самое низкое сродство к системе цитохрома Р450 и наименьшую ингибирующую активность в отношении CYP2C19 имеют **пантопразол** и **рабепразол**, демонстрируя минимальный риск лекарственных взаимодействий!

Наиболее важные межлекарственные взаимодействия при применении ИПП (адаптировано Ткач С.М., Онищук Л.А., 2015)				
Препарат	Сопутствующая терапия	Изменение эффекта	Клиническое значение	
Все ИПП	Кетоконазол	↓	↓ антимикотического эффекта	
	Дигоксин	↑	↑ риска токсичности	
	Метотрексат			
Омепразол	CYP2C19- взаимодействия	Нифедипин	↑ эффекта ИПП	↑ антисекреторного эффекта
		Тиклопидин		
		Оральные контрацептивы		
		Варфарин	↑	↑ риска кровотечений
		Диазепам		↑ седативного эффекта
		Клопидогрель	↓ метаболитов	↓ антитромбоцитарного эффекта
			CYP3A4- взаимодействия	Кетоконазол
Кларитромицин				
Циклоспорин	↑			↑ токсичности
Лансопразол		Теofilлин	↓	↑ риска токсичности
		Кларитромицин	↑ эффекта ИПП	↑ антисекреторного эффекта
		Такролимус	↑	↑ риска токсичности
Пантопразол		Метотрексат	↑	↑ риска токсичности
Рабепразол		Кларитромицин	↑ эффекта ИПП, антибактериального эффекта	↑ процента эрадикации <i>Helicobacter pylori</i>
Эзомепразол		Диазепам	↑	↑ седативного эффекта
		Варфарин	↑	↑ риска кровотечений
		Кларитромицин	↑ эффекта ИПП	↑ антисекреторного эффекта

ПАНТОПРАЗОЛ

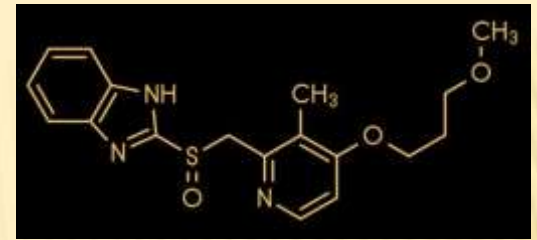


- Минимальный риск межлекарственных взаимодействий.
- Самое длительное исследование безопасности (15 лет непрерывного приема препарата).
- Помимо связывания с цистеином 813, имеется дополнительная связь с цистеином 822, что обеспечивает восстановление секреции кислоты только после синтеза нового белка и, как следствие, наиболее продолжительный эффект препарата.

Высокая pH-селективность → низкая вероятность ингибирования протонных помп в тканях с менее кислой pH → специфичность действия только в париетальных клетках желудка + **наибольшая безопасность длительного приема у пациентов с коморбидной патологией.**

- Обладает меньшим сродством к печеночным изоформам CYP и не взаимодействует с препаратами, метаболизируемыми большинством изоформ CYP, которые, в свою очередь, не оказывают влияния на фармакокинетические свойства этого препарата.
- Кроме того, изоформы CYP, активируемые потреблением этанола, распространенного этиологического фактора заболеваний печени, не участвуют в метаболизме пантопразола.

РАБЕПРАЗОЛ



- Минимальный риск межлекарственных взаимодействий.
- Рабепразол быстрее других ИПП превращается из пролекарства в лекарство → создается большой градиент концентраций пролекарства на мембране секреторных канальцев.
- Фармакодинамика рабепразола не зависит от генного полиморфизма → нет необходимости коррекции дозы у быстрых метаболизаторов.
- Отличительной особенностью рабепразола является способность в большей степени стимулировать выработку муцина, и тем самым восстанавливать защитный барьер желудка и пищевода → дополнительное цитопротективное действие.

ВЫВОДЫ

- ❑ Вопрос о целесообразности назначения ИПП, выборе конкретного препарата, а также продолжительности курса терапии всегда должен решаться с учетом особенностей конкретной клинической ситуации (сопутствующая патология и факторы риска, прием других препаратов).
- ❑ При длительном приеме ИПП:
 1. Необходимо осуществлять контроль показателей минерального обмена, электролитов и витаминов в крови, при снижении их концентрации целесообразно назначение соответствующей заместительной терапии.
 2. Следует наблюдать за показателями, отражающими функциональное состояние почек (креатинин, СКФ) у пациентов из группы риска.
 3. В целях канцеропревенции целесообразно проводить периодические эндоскопические исследования на предмет выявления признаков новообразований.
 4. Для обнаружения и профилактики СИБР – микробиологические исследования содержимого тонкой кишки, водородные дыхательные тесты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов В.А., Ноздряков В.А. Современные взгляды на безопасность длительной терапии ингибиторами протонной помпы. Обзор литературы. *РМЖ*. 2017. №10. С. 765-768.
2. Бордин Д.С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 2. С. 53–58.
3. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: несколько вопросов по теории и практике. *Фарматека*. 2006. №1. С. 1–4.
4. Лопина О.Д., Сереброва С.Ю. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия : пособие для врачей. М.: ООО «НПЦ Мединформ», 2016. 40 с.
5. Лялюкова Е.А., Терещенко Ю.В., Чернышева Е.Н., Лялюков А.В. Выбор ингибитора протонной помпы с позиций эффективности и безопасности у конкретного пациента. *Лечащий врач*. 2020. №8. С. 6–10.
6. Мамедова Л.Н., Тарасова Г.Н. Оптимальный выбор ингибитора протонной помпы при хронической болезни почек. *Фарматека*. 2015. №15 (38). С. 57–63.
7. Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. *РЖГГК*. 2018. №28(1). С. 78–88.
8. Терапевтическая фармакология : Практическое пособие для студентов и врачей / [Абдуева Ф. М., Бычкова О. Ю., Бондаренко И. А. и др.] под общей редакцией Н. И. Яблчанского и В. Н. Савченко. – Х. : ХНУ имени В. Н. Каразина, 2011. 483 с.
9. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-Label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x.
10. Heidelbaugh J.J. Proton Pump Inhibitors and Risk of Vitamin and Mineral Deficiency. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2013. Vol. 4, № 3. P. 125-133.
11. Lam J., Schneider J., Zhao W., Corley D. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013. Vol. 310, №22. P. 2435–2442.