

ОСТОРОЖНО - ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

И.В.Василювский

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

(Опубликовано: Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XVIII Международного научного конгресса. СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2023. – С.30-33)

Цель работы. На основании новейших литературных данных и собственного многолетнего опыта проанализировать возможные нежелательные побочные эффекты широко применяемых ингибиторов протонной помпы.

Методы исследования. Проанализированы доступные литературные источники, включая базу данных Pubmed, а также использован собственный опыт врача-специалиста по клинической фармакологии.

Результаты. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) широко используются для лечения различных кислотозависимых заболеваний, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), язвенную болезнь и инфекцию *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), а также для защиты слизистой желудка при приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [1]. Однако при длительном использовании указанной группы лекарственных средств (ЛС), которые отпускаются безрецептурно, у пациентов может развиваться множество побочных эффектов, связанных с лечением. Практические врачи должны помнить о возможности возникновения серьезных нежелательных побочных эффектах ИПП, наблюдаемых как у взрослых, так и у детей. Серьезную озабоченность вызывает связь между приемом ИПП и повышенной частотой желудочно-кишечных инфекций, вызываемых *Clostridium difficile* и другими патогенами. Кислотность желудочного сока представляет собой фундаментальную защиту хозяина, уничтожая различные попадающие в желудок патогены. Повышая рН желудка, ИПП изменяют характер микробиоты желудка. Длительное подавление кислотности, вызванное ИПП, которое может привести к изменениям кишечной флоры, а также к изменениям микробиома, приводит к увеличению нагрузки бактериальными патогенами [2]. Большой метаанализ, включающий 43 исследования, выявил связь между возникновением и рецидивами *Clostridium difficile* и применением ИПП [3]. Это побудило FDA выпустить предупреждение об опасности *Clostridium difficile*, связанное с использованием ИПП.

Использование ИПП может привести к заболеваниям ЛОР-органов, нижних дыхательных путей в результате микроаспирации желудочного сока, обогащенного бактериями, или через ось кишечник-легкие [4]. В метаанализе из 26 исследований сообщалось о повышении риска внебольничной пневмонии на 49%, который был самым высоким в течение первых 30 дней начала приема ИПП [5]. Wang Y.H. et al. провели когортное исследование с сопоставлением показателей

связи между использованием ИПП и риском развития астмы у детей на выборке, включавшей 80870 обследованных лиц. Заболеваемость астмой составила 21,8 на 1000 человеко-лет среди тех, кто начал использовать по показаниям ИПП, и 14,0 на 1000 человеко-лет среди тех, кто этого не делал; коэффициент опасности увеличился на 57%. Применение ИПП ассоциировалось с повышенным риском развития астмы (ОР 1,57; 95% ДИ 1,49–1,64). Указанные авторы констатировали тот факт, что астма является одним из нескольких потенциальных нежелательных явлений, которые следует учитывать при назначении ИПП детям [6].

Еще одним нежелательным явлением является связь применения ИПП с заболеванием почек. Так, использование ИПП было связано с острым повреждением почек (ОПП). Согласно популяционному анализу, частота ОПП и острого интерстициального нефрита была в 2,5 и 3 раза выше у лиц, принимающих ИПП, по сравнению с теми, кто не принимал их [7]. Распространенность ХБП на 50% выше у пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с теми, кто не принимал их. Кроме того, наблюдалась связь «доза-эффект» с повышенными дозами ИПП и ХБП. Заслуживает внимания информация о доказанной взаимосвязи использования ИПП с остеопорозом и вызванными на этом фоне переломами. Недавний метаанализ 18 обсервационных исследований показал, что риск переломов позвоночника, шейки бедра и переломов любой локализации на 58%, 26% и 33% выше, соответственно, среди тех, кто принимал ИПП, по сравнению с теми, кто не принимал их [8]. Использование ИПП ассоциировалось с повышенным на 40% риском гипомagneмии у пользователей ИПП по сравнению с теми, кто их не принимал, в метаанализе около 110 000 пациентов [9].

Наиболее тревожным является недавний анализ риска смертности с использованием данных из национальной базы данных по делам ветеранов. Исследование продемонстрировало повышенную смертность у пациентов, получавших ИПП, по сравнению с антагонистами гистаминовых рецепторов 2. Используя многомерный анализ оценки склонности, у пользователей ИПП риск смертности от всех причин был на 16% выше, чем у пользователей антагонистов гистаминовых рецепторов 2. Кроме того, использование ИПП было связано с более высоким риском смертности на 23% по сравнению с пациентами, которые не получали какой-либо кислотосупрессивной терапии. Важно отметить, что увеличение риска смертности было связано с более длительным воздействием ИПП по сравнению с более коротким (≤ 30 дней) [10]. Большинство исследований, в которых оценивались дозы, показали, что документированные риски нежелательных побочных эффектов увеличиваются при более высоких дозах использования ингибиторов протонной помпы.

Выводы. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения взрослых и детей. Тем не менее, практические врачи должны помнить о том, что многочисленные исследования показывают наличие повышенного риска серьезных нежелательных побочных эффектов в виде инфекций желудочно-кишечного тракта,

ЛОР-органов, нижних дыхательных путей, поражения почек и др. При назначении ИПП врач максимально должен минимизировать указанные негативные проявления. Так, использование пробиотиков, коррекция статуса витамина D могут иметь значительный защитный эффект, снижая частоту инфекций, связанных с приемом ИПП, особенно у пожилых людей. Несмотря на ограниченность имеющихся данных, очевидна важность индивидуальной терапии и осторожности при длительном применении ИПП с учетом баланса пользы и потенциального вреда, факторов, которые могут предрасполагать, и действий, которые могут предотвратить/ослабить побочные эффекты.

Библиографический список

1. Василевский И.В. Клинико-фармакологические подходы к лечению заболеваний системы пищеварения у детей и подростков. В кн.: Видаль Специалист Беларусь. Справочник «Педиатрия». - Москва: Видаль Рус, 2015. С. 313 – 364.
2. Clooney A.G. et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43 (9): 974-984.
3. Kwok C.S. et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107 (7): 1011-1019.
4. Budden K.F. et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15 (1): 55-63.
5. Lambert A.A. et al. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0128004.
6. Wang Y.H. et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Asthma in Children. *JAMA Pediatr.* 2021; 175 (4): 394-403.
7. António T. et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in elderly patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2015; 3 (2): E166-171.
8. Zhou B. et al. Proton pump inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis. *Osteoporos International.* 2016; 27: 339–347.
9. Srinutta T. et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (44): e17788.
10. Xie Y. et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017; 7 (6): e015735.