

**Безопасность ИПП у больных
с кислотозависимыми
заболеваниями. Пути повышения
эффективности лечения.**

Член-корр. НАМНУ, профессор
Харченко Н.В.

Кафедра гастроэнтерологии,
диетологии и эндоскопии
НМАПО им. П.Л.Шупика

2012г.

Вопросы безопасности применения ИПП у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями

Член-корр. НАМНУ, профессор
Харченко Н.В.

Кафедра гастроэнтерологии,
диетологии и эндоскопии
НМАПО им. П.Л.Шупика

2012г.

План

- Актуальность проблемы
- Особенности механизма действия ИПП
- Риски, связанные с приемом ИПП
- Применение ИПП у особых категорий пациентов

- Ингибиторы протонной помпы (H^+/K^+ -АТФ-азы) – производные бензимидазола, липофильные слабые основания, плохо растворимые в воде.
- В щелочной, нейтральной среде фармакологически неактивны (пролекарства).
- В кислой среде ингибиторы протонной помпы (ИПП) неустойчивы.

- ИПП всасываются в тонкой кишке, проникают из плазмы крови в кислую среду секреторного канальца париетальной клетки, где активируются (становятся лекарственным средством (ЛС) – тетрациклическим сульфенамидом) и необратимо связывают молекулы цистеина Н⁺/К⁺-АТФ-азы (омепразол, эзомепразол и рабепразол – Цис 813, лансопразол – Цис 813 и Цис 321, пантопразол – Цис 813 и Цис 822)

- В настоящее время ИПП занимают первое место среди 5 наиболее распространенных препаратов, как по количеству потребителей, так и по общей стоимости.
- Согласно рекомендациям Объединенного центра медикаментозной статистики и методологии ВОЗ, эквивалентными стандартными дозами считаются 20 мг омепразола и рабепразола, 30 мг лансопразола, 40 мг пантопразола, 20 или 40 мг эзомепразола

Актуальность вопросов безопасности применения ИПП

ИПП:

- широко используются в клинической практике с 1988 г ¹;
- доказали свою неоспоримую эффективность и являются основой терапии многих кислотозависимых заболеваний ^{2,3};
- входят в топ-5 продаж по всему миру ⁴;
- хорошо переносятся.

	2011 Rank (US\$)	2011 Sales (US\$BN)
GLOBAL MARKET		855.5
LIPITOR	1	12.5
PLAVIX	2	9.3
SERETIDE	3	8.7
CRESTOR	4	8.0
NEXIUM	5	7.9

1. Leontiadis G et al., 2006;
2. van Pinxteren B et al., 2006;
3. Delaney B. et al., 2005;
4. IMS health MIDAS, December 2011;
5. Esplugues J et al., 2006.

Различают две группы ингибиторов протонной помпы:

- **I группа** ЛС на основе *рацематов*: омепразол (выход на рынок – 1988 г.), лансопразол (1991г.), пантопразол (1994 г.), рабепразол (1998 г.), тенатопразол (проходит клинические испытания), иллапразол (проходит клинические испытания).
- **II группа** ЛС на основе *энантиомеров*: эзомепразол (S-омепразол; выход на рынок – 2001 г.), декслансопразол (R-лансопразол; 2009г.), S-рабепразол (проходит клинические испытания), S-тенатопразол (проходит клинические испытания).

Заболевания, для лечения которых применяют ИПП:

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Синдром Золлингера-Эллисона, в том числе в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии.
- Функциональная диспепсия.
- Гастропатия, индуцированная приемом НПВС.
- Заболевания и состояния, являющиеся показаниями к эрадикационной терапии инфекции *H.pylori*.

Заболевания, обусловленные избыточной продукцией

кислоты в желудке

(ЯБЖ и 12-перстной кишки, ГЭРБ, синдром Золлингера-Эллисона, НПВС-гастропатия, функциональная диспепсия).

- Все ИПП являются производными бензимидазола, отличающимися друг от друга структурой радикалов. Для них характерен одинаковый механизм действия. Различия относятся преимущественно к фармакокинетике.

ИПП и безопасность



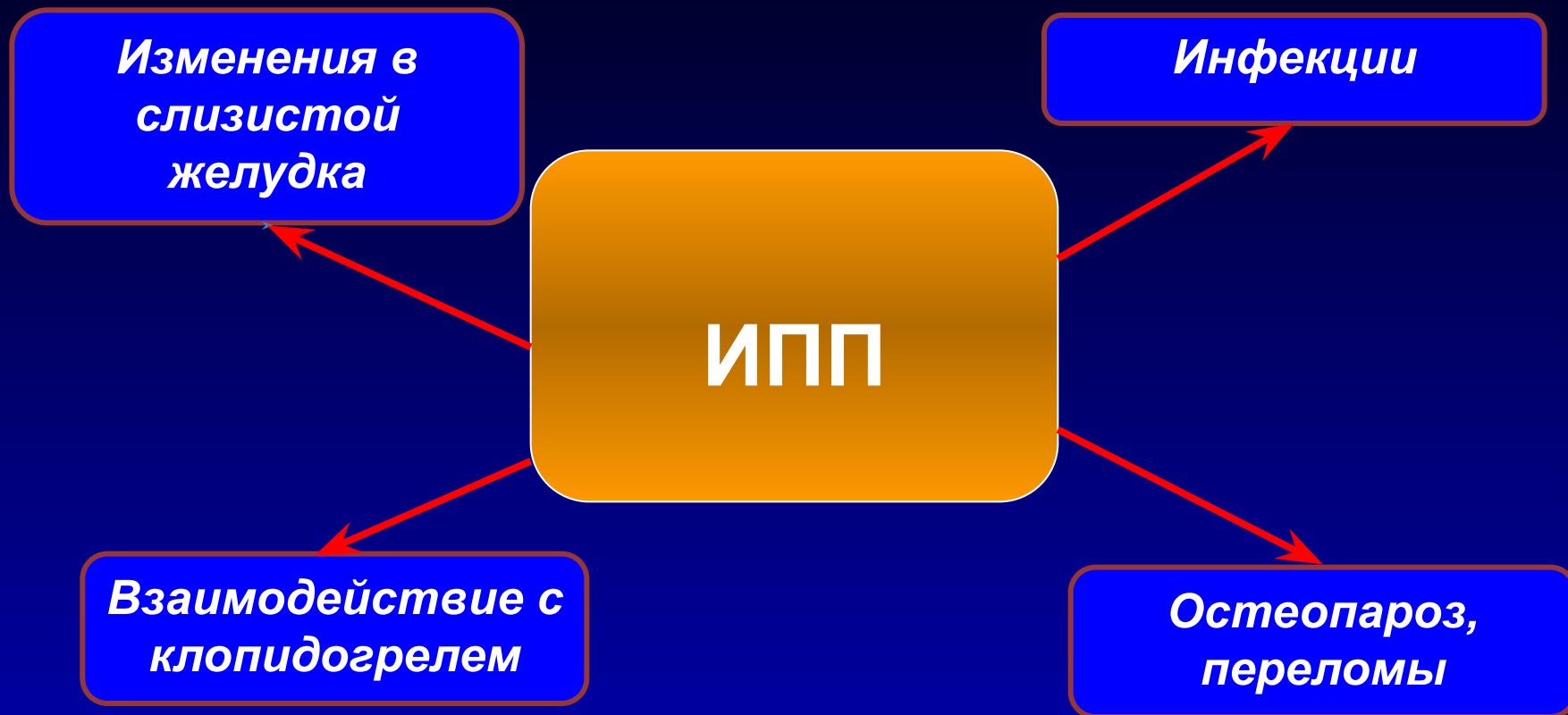
- **Избирательность**

(накопление в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки CO)

- **Специфичность**

(взаимодействие с H^+K^+ АТФ-азой.
В секреторных канальцах ИПП в 1000 раз больше, чем в крови)

Возможные риски при применении ИПП



Инфекции

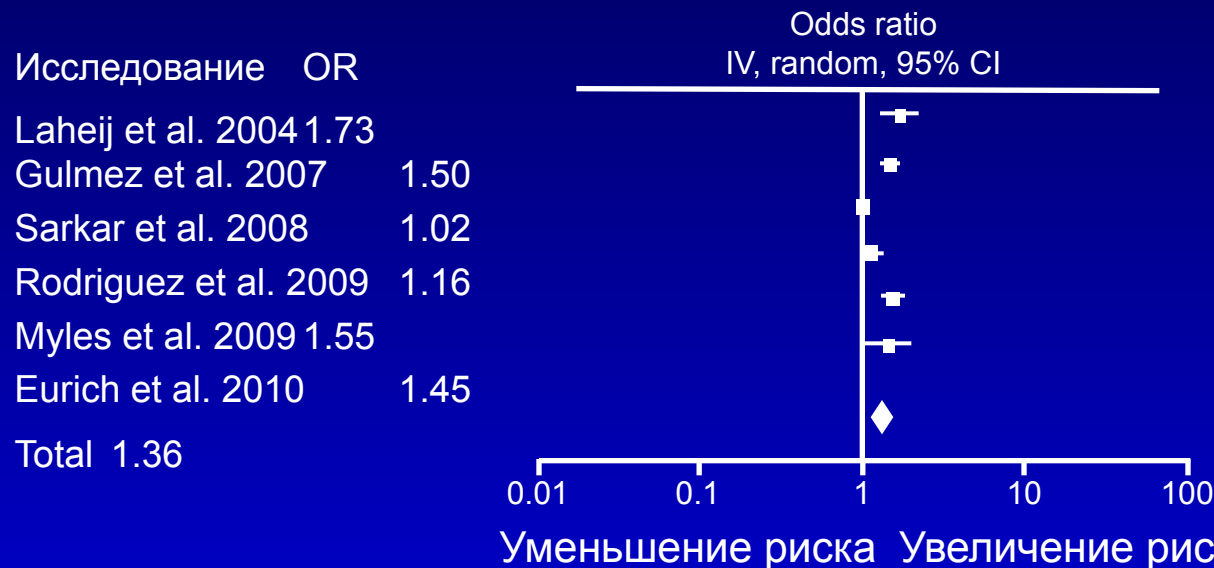
- Инфекции респираторного тракта
- Инфекции ЖКТ (*Clostridium difficile*-ассоциированная диарея)
- Механизм, посредством которого применение ИПП может вызывать инфекции респираторного тракта, не известен

Инфекции ЖКТ

- Кислота является первым защитным барьером от инфекций
- При приеме ИПП происходит подавление желудочной секреции, что может привести к увеличению числа бактерий в норме присутствующих у всех людей в ЖКТ
- Прием ИПП может приводить к увеличению инфекций ЖКТ таких как *Salmonella*, *Campylobacter* и *C.difficile* у госпитализированных пациентов.

Данные мета-анализа (6 исследований, 1 млн. пациентов): *Использование ИПП может увеличивать риск внебольничной пневмонии, однако – степень риска неизвестна*

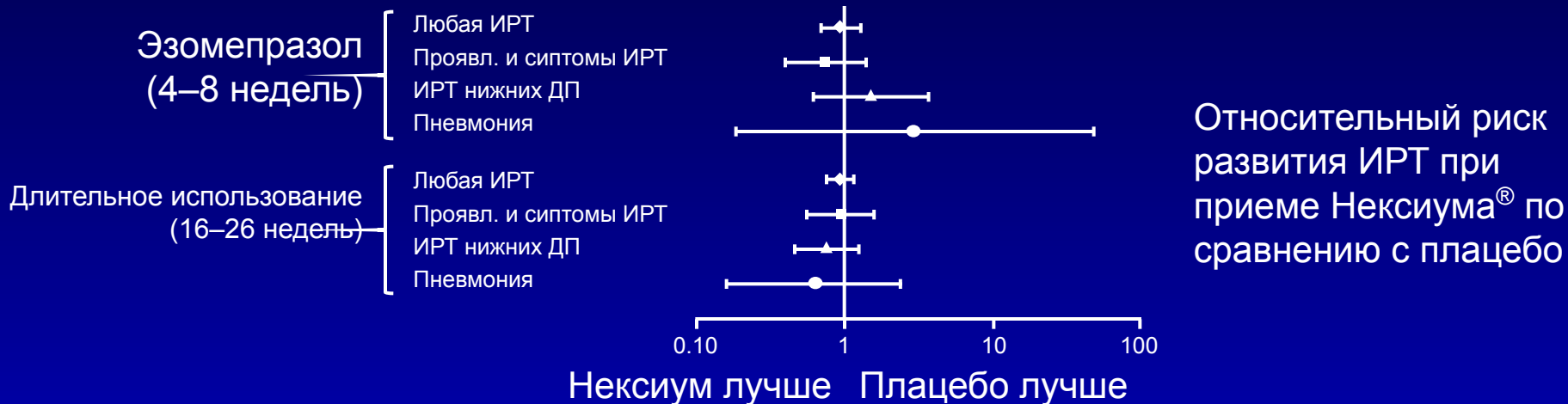
- Было обнаружено увеличение риска внебольничной пневмонии, связанного с приемом ИПП (отношение шансов ОШ 1.36), однако данные исследований, включенных в анализ, были достаточно гетерогенны ($p < 0.001$).
- Риск был больше среди пациентов недавно начавших использовать ИПП (ОШ 1.92), но не среди пациентов, длительно использующих ИПП (ОШ 1.11).



Эзомепразол не увеличивает риск

внебольничных инфекций респираторного тракта

- Не было обнаружено причинно-следственной связи между терапией эзомепразолом и ИРТ, включая пневмонию, у пациентов с кислото-зависимыми заболеваниями
- Длительность терапии и показания к назначению кислотосупрессивной терапии, а также пол и возраст не влияли на частоту или риск развития ИРТ



Объединенный ретроспективный анализ побочных эффектов 31 рандомизированного клинического исследования с участием 16 583 пациентов, получающих Нексиум® и 12 044 получающих плацебо

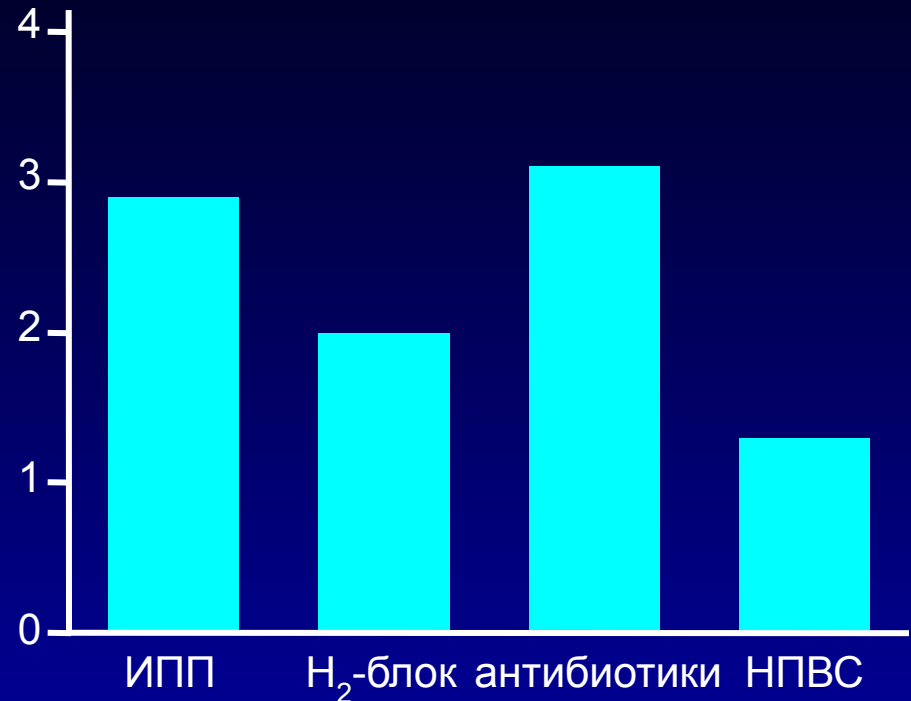
FDA

- 8 февраля 2012 г. FDA опубликовало заявление относительно использования ИПП и риска развития *C.difficile* – ассоциированной диареи
- “Для пациентов, получающих ИПП и развивших диарею, которая не проходит, должен быть рассмотрен диагноз *C.difficile* – ассоциированной диареи”. FDA проводит работу с фармкомпаниями по включению информации о данном риске в инструкции ИПП.

Факторы риска внебольничной инфекции *C. Difficile*

- Скорректированный риск *C. difficile*-ассоциированной инфекции составляет:
 - 2.9 для ИПП
 - 2.0 для H₂-блокаторов
 - 3.1 для антибиотиков
 - 1.3 для НПВС

Скорректированное отношение шансов



1233 пациента с внебольничной инфекцией *C. difficile* в сравнении с 12,330 негоспитализированными субъектами контрольной группы – популяционное исследование в Великобритании

ИПП являются фактором увеличивающим риск *C. difficile*-ассоциированной диареи наряду с другими факторами

- Существует множество других факторов, увеличивающих риск *C. difficile*-ассоциированной диареи, включая:
 - использование антибиотиков
 - возраст
 - контакт с инфицированным пациентом или медицинским работником
 - скопление населения
 - плохие санитарные условия
 - кормление через пост-пилорический зонд
 - иммуносупрессия пациента
- “Данные факторы должны приниматься во внимание при оценке риска перед тем, как оценивать прием ИПП в качестве нового фактора риска”

Международные рекомендации

- Необходимо назначать минимально эффективные дозы ИПП
- Соблюдение гигиены медицинским персоналом больниц

Существуют два вида взаимодействия ИПП с другими ЛС:

- влияние на абсорбцию других ЛС вследствие уменьшения желудочной секреции

И

- взаимодействие, связанное с изоформами цитохрома P450.

Взаимодействие ИПП с клопидогрелем

- 26 января 2009 FDA опубликовало заявление о текущем рассмотрении безопасности совместного применения клопидогреля и омепразола.
- Это привело к тому, что некоторые пациенты, принимающие клопидогрель, остановили прием ИПП, что вызвало увеличение жалоб на диспепсические симптомы и симптомы ГЭРБ
- Одно исследование показало рост ЖКК у пациентов, принимающих клопидогрель и остановивших прием эзомепразола

Качество исследований, факторы, влияющие на результаты исследований

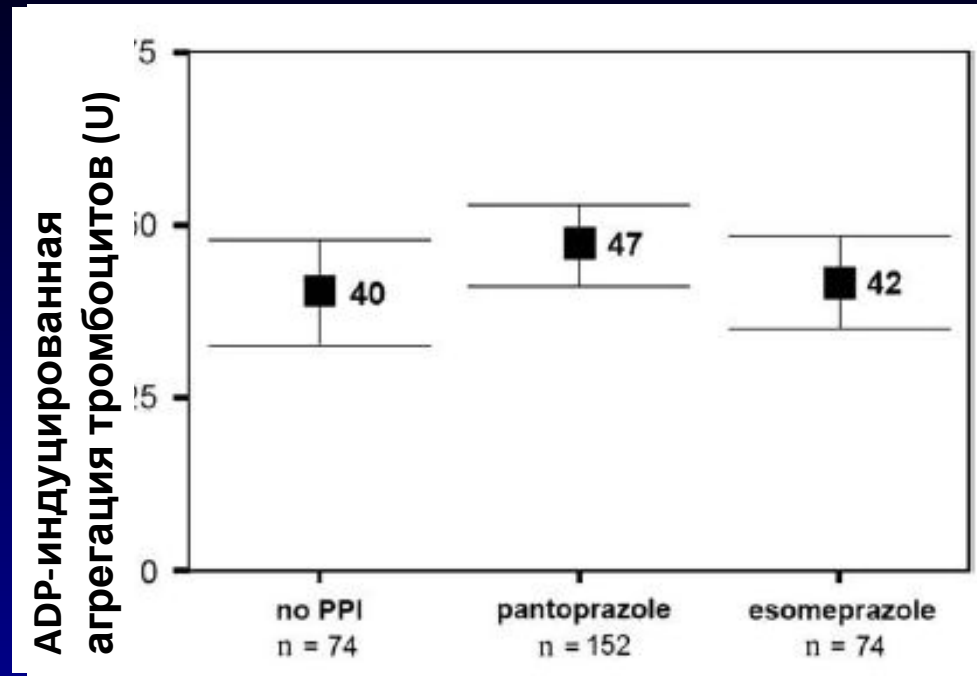
- Большинство исследований, показывающих статистически значимое взаимодействие между ИПП и клопидогрелем (10 из 13) – низкого качества.
- В 5 из 18 исследований, выполненных по GCP, не обнаружено взаимодействия ИПП и клопидогреля.

Выводы: клинические данные противоречивы.

Результаты метаанализа 26 исследований (2012г.)

- Основываясь на результате контролируемых, рандомизированных исследований риск сердечно-сосудистых событий при одновременном применении клопидогреля и ИПП равен 0%.
- Данные ретроспективных исследований говорят об увеличении риска до 0.05, скорее всего из-за отсутствия корректировки по потенциальным факторам, влияющим на увеличение рисков (в том числе сопутствующие патологии).
- Пациенты, принимающие клопидогрель чаще имеют такие сопутствующие патологии как диабет, хроническую почечную недостаточность, острый коронарный синдром.

Есть ли разница между эзомепразолом и пантопразолом?



В специальном исследовании Siller-Matula J.M. et al, 2009 у больных с ИБС не обнаружено неблагоприятного действия пантопразола и эзомепразола на агрегацию тромбоцитов.

Международные рекомендации

- Необходимо взвешивать все за и против при назначении и при отмене терапии ИПП у пациентов на фоне приема клопидогреля

Лекарственные взаимодействия ИПП

Препараты	
Кетоконазол Итраконазол	Уменьшение всасывания противогрибковых препаратов. Избегать совместного применения
Фенитоин	Повышение концентрации в крови и усиление эффектов фенитоина под влиянием омепразола (возможно, лансопразола). Мониторировать побочные эффекты
Пероральные антикоагулянты	Повышение концентрации в крови и усиление эффектов антикоагулянтов под влиянием омепразола (возможно, лансопразола). Мониторировать концентрацию антикоагулянтов в крови или протромбиновое время.
Диазепам	Угнетение метаболизма диазепама под влиянием омепразола (возможно усиление эффекта). Мониторировать побочные эффекты

Лекарственные взаимодействия ИПП

Препараты	
Дигоксин	Возможно увеличение концентрации дигоксина в плазме крови. Мониторировать побочные эффекты. Избегать совместного применения с рабепразолом.
Пероральные контрацептивы Теофиллин	Возможно ускорение метаболизма под влиянием лансопразола. Специальных рекомендаций не разработано. Небольшое увеличение клиренса теофиллина под влиянием лансопразола. Некоторым пациентам может потребоваться коррекция дозы теофиллина при назначении или отмене лансопразола.
ЛС, угнетающие функцию костного мозга	Возможно усиление лейпенических и/или тромбоцитопенических эффектов под влиянием омепразола. Мониторировать картину крови.

ИПП и риск переломов

- Гипохлоргидрия ассоциирована с мальабсорцией кальция
- ИПП могут прямо влиять на функцию остеокластов
- Прием ИПП индуцирует гипергастринемию, что может приводить к уменьшению плотности костей, связанному с гиперпаратиреоидизмом
- Все это может приводить к увеличению риска переломов, однако ни один из механизмов не доказан

Влияние эзомепразола на абсорбцию кальция

Двойное слепое перекрестное, плацебоконтролируемое с участием здоровых добровольцев.

Mineral or Hormone	Esomeprazole (20 мг)	Placebo
Serum calcium (mmol/L)	2.31±0.02	2.32±0.03
Ionized calcium (mmol/L)	1.22±0.01	1.22±0.01
Midmolecule PTH (pmol/L)	38.2±2.6	39.3±2.6
1,25(OH) ₂ -D ₃ (pmol/L)	159.2±12.5	147.2±10.5
34-hour urinary calcium (mmol)	8.00±0.94	8.86±0.92

При краткосрочном приеме (5 дней) не было обнаружено влияния эзомепразола на всасывание кальция

FDA:

- В мае 2010 г. FDA опубликовало предостережение относительно потенциальной взаимосвязи между приемом ИПП и увеличением риска переломов

Данные относительно связи ИПП с увеличением риска переломов противоречивы

- Величина риска достаточно мала
- Вероятность наличия факторов, искажающих результаты исследований по определению связи между ИПП и переломами, велика

Последние данные: результаты проспективного когортного исследования

- Наблюдение 79899 женщин в постменопаузе, принимающих ИПП на протяжении 8 лет (2000-2008)
- Увеличение риска на 35%
- Дополнительный фактор риска - курение

	Non-users of PPIs	Regular PPI user
No of cases/No of person years	744/492 154	149/73 632
Hazard ratio (95% CI):		
Adjusted for age	1.00	1.35 (1.13 to 1.62)
Adjusted for age + body mass index*	1.00	1.45 (1.21 to 1.73)
Adjusted for age + calcium intake†	1.00	1.35 (1.12 to 1.62)
Multivariable adjusted‡	1.00	1.37 (1.14 to 1.64)
Fully adjusted§	1.00	1.36 (1.13 to 1.63)

Наблюдается увеличение риска с длительностью приема

Связь между продолжительным использованием ИПП и переломами, связанными с остеопорозом

Длительность приема	≥1 год	≥2 года	≥3 лет	≥4 лет	≥5 лет	≥6 лет	≥7 лет
Относительный риск (95% ДИ)	0.99 (0.90–1.11)	0.94 (0.82–1.07)	0.92 (0.78–1.07)	1.05 (0.86–1.27)	1.16 (0.91–1.46)	1.28 (0.93–1.77)	1.92 (1.16–3.18)

Международные рекомендации

- Пациенты, длительно принимающие ИПП, должны получать дневные дозы кальция и витамина D.
- Дополнительные рекомендации по скринингу на остеопороз у пациентов, длительно принимающих ИПП, а также по приему дополнительных лекарственных средств, снижающих риски остеопороза, не разработаны.

Изменения в слизистой желудка: атрофический гастрит

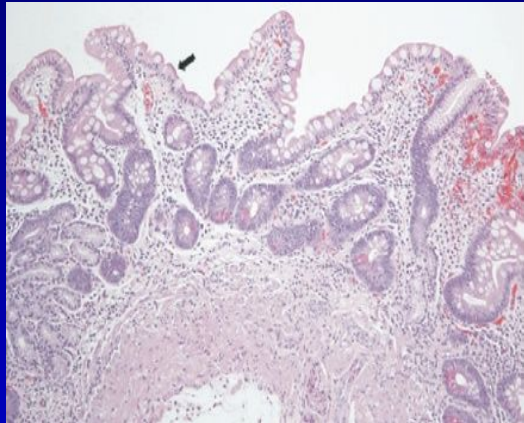
- Сами по себе ИПП не вызывают атрофии
- Основная причина атрофического гастрита – Н.р.
- «Длительное использование ИПП у Н.р.-позитивных пациентов ассоциировано с развитием гастрита тела желудка. Это усиливает процесс дегенерации желез и приводит к атрофическому гастриту» (Уровень доказательности 1с)
Маастрихт-IV
- Эрадикация у пациентов, длительно принимающих ИПП, приводит к регрессии гастрита и предотвращает прогрессию атрофического

Изменения в слизистой желудка

6-месячное исследование
применения эзомепразола

12-месячное исследование
применения эзомепразола

5-летнее исследование
LOTUS



Не выявлено:

- ✓ Прогрессии атрофических изменений СОЖ
- ✓ Воспалительных изменений
 - ✓ Кишечной метаплазии

Изменения в слизистой желудка: гиперплазия ECL-клеток

- Понижение кислотности приводит к увеличению выработки гастрина
- Повышение уровней гастрина приводит к гиперплазии ECL-клеток
- Может ли это привести к развитию ECL-карциноидной опухоли?

Патологические изменения ЕСL-клеток

% пациентов

	Эзомепразол n=519	Плацебо n=169
Норма	90.2%	99.2%
Простая гиперплазия	7.4%	0.8%
Линейная гиперплазия	2.0%	0%
Микроузловая гиперплазия	0.5%	0%

Данные конечной биопсии

Ни у одного пациента не было обнаружено более серьезных неопластических изменений энтерохромафинных клеток

Редкие побочные эффекты, требующие внимания

- **Кожа:**
 - токсический эпидермальный некролиз;
 - синдром Стивенса-Джонсона;
 - многоформная эритема;
 - ангионевротический отек;
 - крапивница.
- **ЖКТ** – синдром избыточного роста бактерий.
- **Кровь:**
 - анемия;
 - агранулоцитоз;
 - гемолитическая анемия;
 - лейкоцитоз;
 - нейтропения;
 - панцитопения;
 - тромбоцитопения.

Редкие побочные эффекты, требующие внимания

- **ЦНС** – депрессия.
- **Мочеполовая система:**
 - гематурия;
 - протеинурия;
 - инфекции мочевыводящих путей.
- **Печень:**
 - повышение уровня aminотрансфераз;
 - очень редко – лекарственный гепатит,
 - печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия.
- **Другие:**
 - боль в груди;
 - бронхоспазм;
 - нарушение зрения;
 - периферические отеки.

Рандомизированное клиническое изучение сравнительной эффективности эзомепразола и омепразола у пациентов пожилого возраста.

Маев И.В. и соавт., МГМСУ, Москва, 2011г.

Количество пациентов: 102 пациента пожилого возраста с эрозивным эзофагитом.

Схема лечения: 52 пациента получали эзомепразол в дозе 40мг/сут, и 50 пациентов – омепразол в дозе 40 мг/сут в течение 8 недель.

Результаты: через 4 недели лечения выздоровление было установлено у 94,2% пациентов в группе эзомепразола и у 70,0% лиц в группе омепразола ($p < 0,001$).

Через 8 недель терапии эти показатели составили 96,2 и 80,0% соответственно ($p < 0,001$). Особенно выраженным преимущество эзомепразола было при эзофагите в стадиях C и D по Лос-анджелесской классификации.

Выводы: эзомепразол в лечении эрозивного эзофагита был более эффективен и безопасен по сравнению с омепразолом у пациентов пожилого возраста.

Применение у детей – показатель безопасности

- ◆ **Эзомепразол в/в** –
единственный ИПП
на Украине с
зарегистрированным
показанием к
применению при ГЭРБ
у детей с 1-го года
жизни!



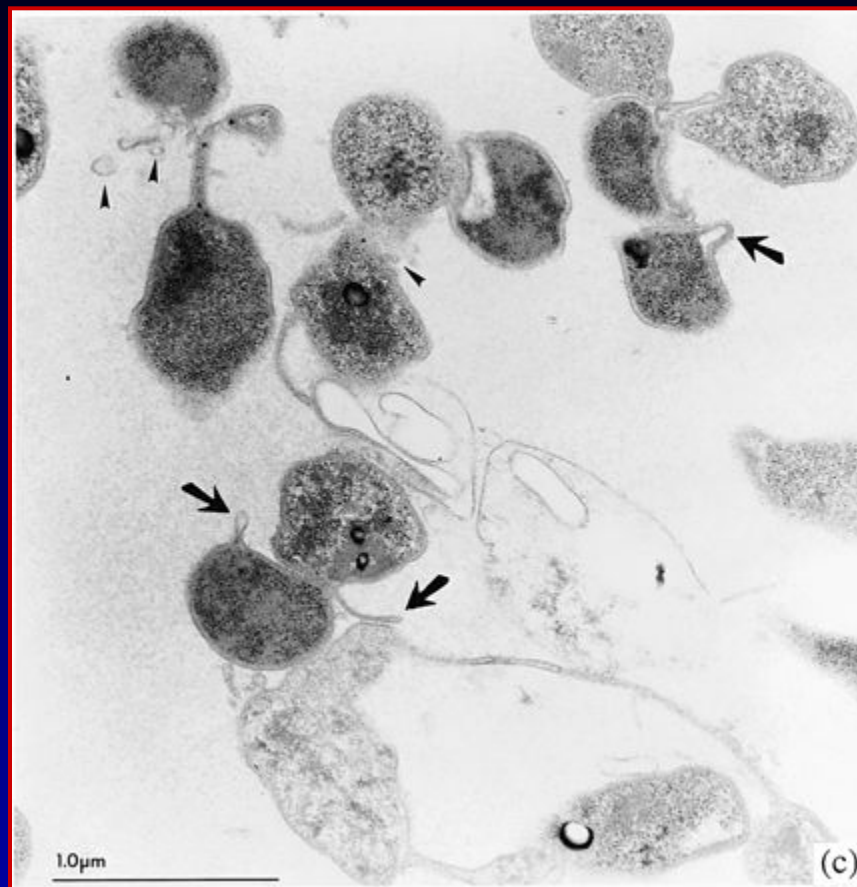
Доступные схемы

- ✓ *Стандартная ИПП-кларитромицин- в содержании тройной терапии (7 дней или больше):*
 - ИПП – Клар – Амок
 - ИПП – Клар – Метро
- ✓ *Последовательная терапия:*
 - ИПП – Амок 5 дней,
потом ИПП – Клар – Метро 5 дней
- ✓ *Квадротерапия не содержащая висмута (сочетанная терапия):*
 - ИПП – Амок – Клар – Метро, 10 дней
- ✓ ***Висмут содержащая квадротерапия:***
 - ИПП – Висмут – Тетра – Метро (О-ВМТ), 10 дней
 - Пилера 10 дней
- ✓ *ИПП – Левофлоксацин – в содержании тройной терапии:*
 - ИПП – Лево – Амок, 10 дней

Де-Нол подавляет *H. pylori*



До приема Де-Нола



После приема Де-Нола

Stratton C.W., Warner R.R.,
Coudronc P.E., Lilly N.A. (1999)

Механизм действия Де-Нола

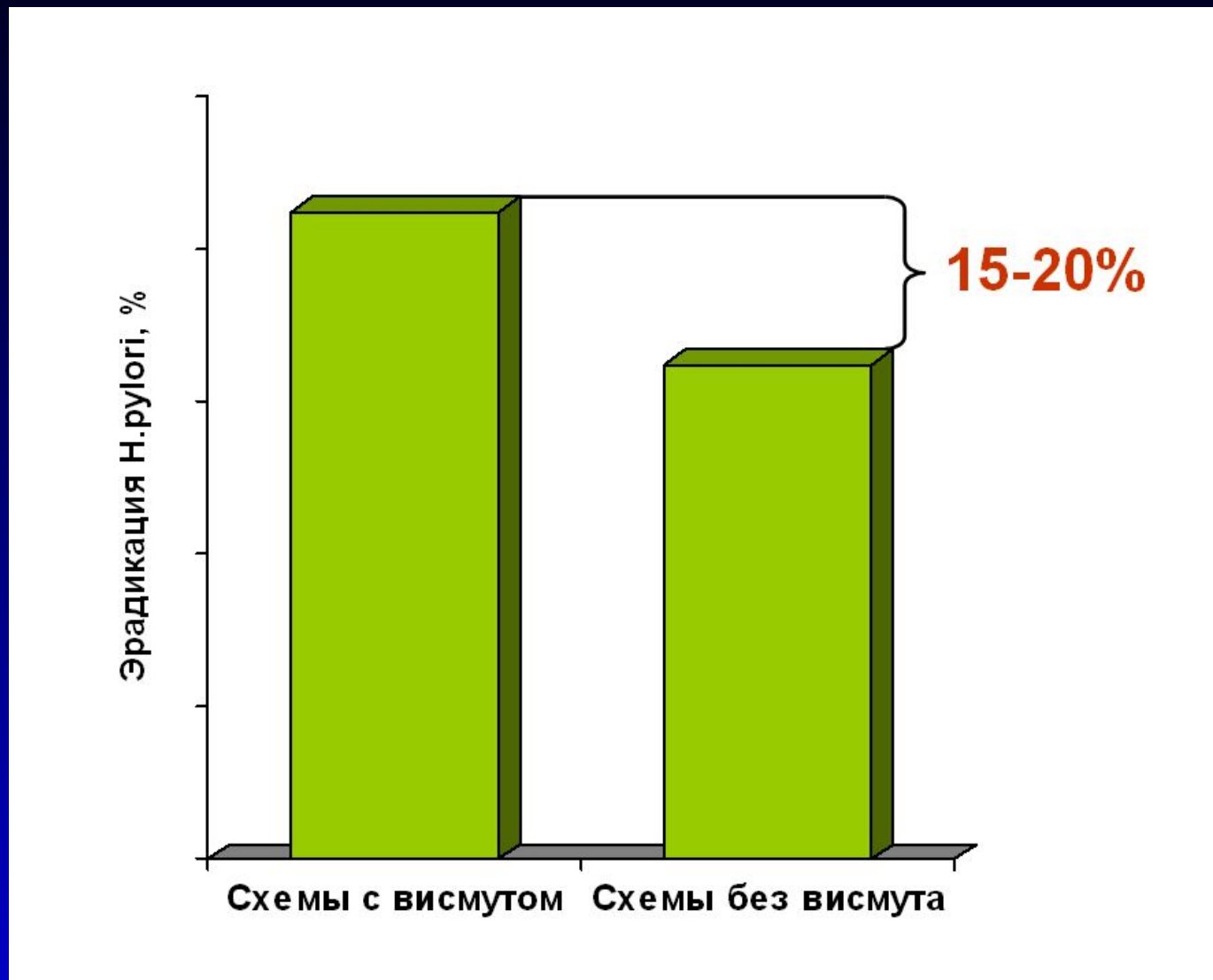


- Обеспечивает эрадикацию *H.pylori* в монотерапии у 27% больных
- Оказывает противовоспалительное и защитное действие

Де-Нол[®] и *H.pylori*

- Эрадикационная
эффективность Де-Нола
в монотерапии – 27%
-

Эффективность эрадикационных схем при антибиотикорезистентности



Долечивание после эрадикации *H.pylori*

В течение 3 недель:

Де-Нол и/или H_2 -блокатор или ИПП

Цитопротективная терапия

Препараты висмута (Де-Нол)

Сукральфат (Вентер)

Рандомизированное сравнение квадротерапии и тройной терапии эрадикации *H.pylori*: исследование QUADRATE.

- 2-я: пантопразол 40 мг 2 р./д., висмута субцитрат 108 мг и тетрациклин 500 мг, оба 4 р./д., и метронидазол 3 р./д. и 400 мг на ночь в течение 7-ми дней (PVTM7);
- 3-я: висмута субцитрат 108 мг и тетрациклин 500 мг, оба 4 р./день и метронидазол 200 мг 3 р./день и 400 мг вечером в течение 14 дней (VTM14).

Результаты и выводы:

Тройная терапия ИПП эффективна и хорошо переносится. Добавление к тройной терапии с ИПП висмута позволяет уменьшить продолжительность лечения, улучшая эффективность и переносимость, несмотря на высокий уровень резистентности к метронидазолу. В большинстве случаев квадротерапия необходима при изначальной резистентности к метронидазолу.

Схема эрадикации

- ИПП 2 р./сут.
- Висмута субцитрат 120 мг 2 р./сут.
- Метронидазол (тинидазол) 500 мг 2 р./сут.
- Тетрациклин 250 мг 4р./сут.

В течение 10 дней.

Уровень эрадикации *H.pylori* **90%** случаев.

Де-Нол®

Показания:

- Язвенная болезнь с локализацией пептической язвы в желудке и/или 12-перстной кишке
- Язвенная болезнь с локализацией пептической язвы в желудке и/или 12-перстной кишке, ассоциированные с *Helicobacter pylori*
- Хронический гастрит
- Хронический гастрит ассоциированный с *Helicobacter pylori*
- Функциональная диспепсия
- Синдром раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием диареи

Выводы:

- Добавление препаратов висмута в схему эрадикации существенно повышает ее эффективность
- Сочетание антибактериальных и цитопротективных свойств **Де-Нола** позволяет использовать его у больных с кислотозависимыми заболеваниями
- ИПП являются достаточно эффективными препаратами в лечении пациентов
- **Нексиум** (эзомепразол) – высокоэффективный ИПП с доказанной безопасностью

A photograph of a forest during autumn. The scene is filled with tall evergreen trees, likely spruce or fir, with their dark green needles contrasting against a dense canopy of deciduous trees. The deciduous trees have turned vibrant shades of yellow, orange, and red. The ground is covered in fallen leaves, and the overall atmosphere is serene and colorful. The text "Благодарю за внимание!" is overlaid in the center in a bold, yellow, serif font.

Благодарю за внимание!