

Приймати не можна скасувати

Коли років 20 тому на фармацевтичному ринку з'явилися інгібітори протонної помпи (ІПП), це стало революцією в лікуванні кислотозалежних захворювань. У переважній більшості випадків їх прийом за 2–4 тижні забезпечує загоєння ерозій стравоходу, виразок шлунка, дванадцятипалої кишки, про що раніше можна було лише мріяти. При такій високій ефективності ІПП відносно безпечні, побічні реакції виникають лише у 3–5% пацієнтів¹. Однак при тривалому лікуванні вони можуть бути досить серйозними. А найгірше те, що таке застосування препаратів цього класу не завжди обґрунтоване.

Наслідки синдрому відміни

До інгібіторів протонної помпи належать омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, декслансопразол тощо. Механізм їхньої дії спрямований на незворотне пригнічення синтезу соляної кислоти парієтальними клітинами шлунка. Основні показання до прийому ІПП – це гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), або рефлюкс-езофагіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки та гастропатії, зумовлені прийомом нестероїдних протизапальних засобів. Крім того, ІПП входять до схем комплексного лікування інфекції *Helicobacter pylori*, панкреатиту, синдрому Золлінгера–Еллісона, бронхіальної астми, пов'язаної зі шлунковими рефлюксами тощо.

Якщо кислотозалежне захворювання у людини хронічне, вона часто використовує ІПП тривалий період, а то й постійно протягом кількох років. Це зручно, оскільки приймати таблетку потрібно, як правило, 1 або максимум 2 рази на день. Такий режим лікування допомагає позбутися печії, зменшити відрижку, біль за грудиною та в зоні лопаток (при ГЕРХ вона може віддавати також у шию, щелепу), нормалізувати знижений апетит.

Ще 10 років тому вважалося, що припинення прийому ІПП не викликає синдрому відміни. Проте низка досліджень показала, що це не так. Наприклад, у Данії, у шпиталі Університету міста Кьогге, провели експеримент із залученням 118 абсолютно здорових студентів за всіма правилами доказової медицини. Їх випадковим чином розділили на дві групи. Учасники першої протягом 8 тижнів приймали езомепразол у дозі 40 мг на добу, а потім ще 4 тижні – плацебо. Добровольці другої групи усі 12 тижнів приймали плацебо. При цьому ніхто не

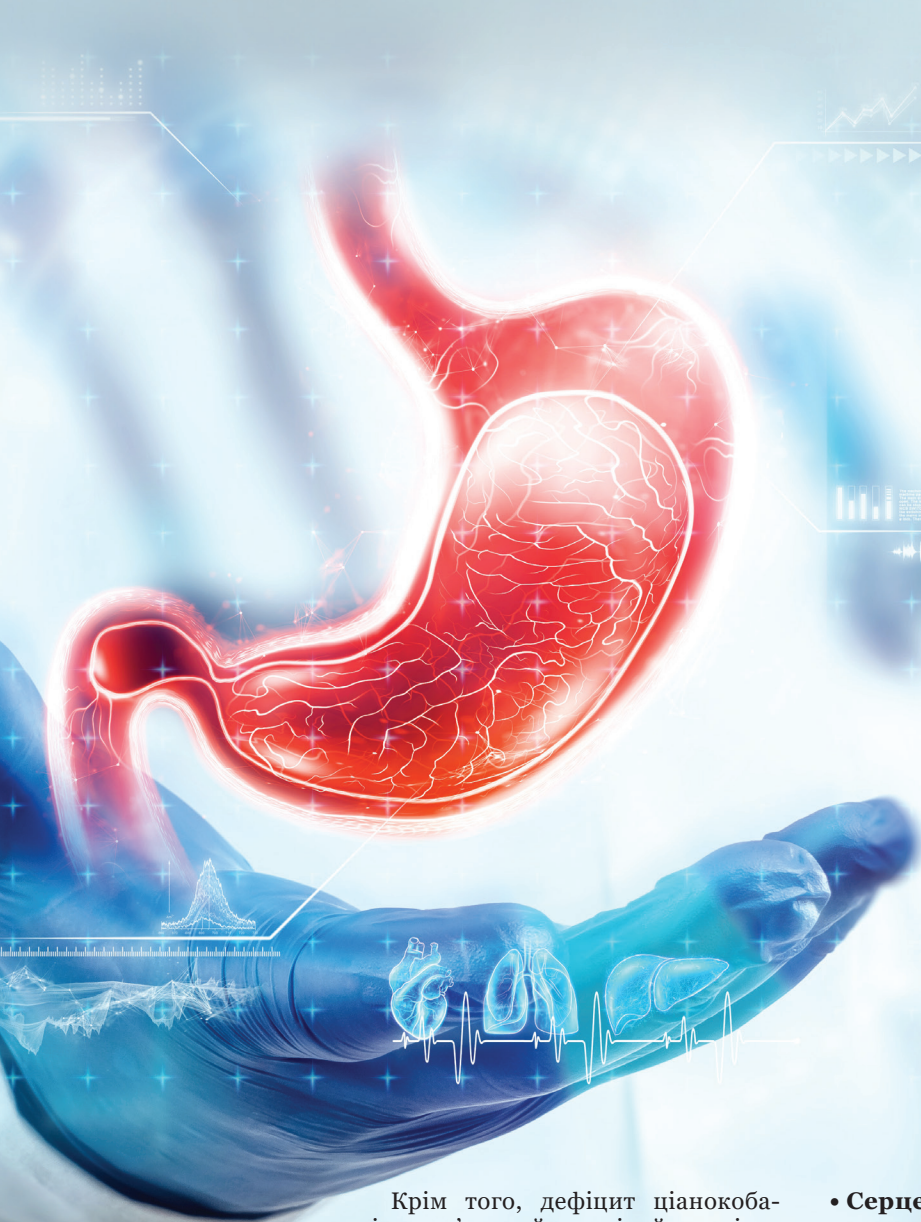
знав, які таблетки він отримує. В останній місяць експерименту 44% учасників із групи ІПП скаржилися на печію, відрижку кислим та диспепсію. У групі плацебо таких було 15%².

Результати цього дослідження довели, що навіть у людей, які не мають кислотозалежних захворювань, різка відміна ІПП може на якийсь час спричинити їх симптоми. Мало того, секреція соляної кислоти в шлунку часом стає навіть більшою на якийсь час, ніж була до початку прийому ІПП. Відповідно, людина відчуває значне погіршення свого стану та повертається до постійного застосування ІПП, тобто розвивається свого роду залежність від них. У людей похилого віку і тих, хто має інші патології, це може призвести до небезпечних наслідків.

Побічні ефекти

Ферменти, які називаються протонними помпами, є не тільки в парієтальних клітинах шлунка, а й в інших клітинах: в епітелії кишечника та жовчного міхура, у клітинах ниркових каналців, у рогівці, міоцитах, у клітинах кісток та імунної системи (нейтрофілах, лімфоцитах, макрофагах), в органах з кислим середовищем. ІПП потенційно можуть діяти на всі ці структури, тому їх побічні ефекти дуже різноманітні.

• **Мальабсорбція.** Постійний тривалий прийом ІПП протягом 1 року і більше призводить до порушення всмоктування мікронутрієнтів їжі, особливо вітамінів С, В12, заліза, кальцію і магнію. Це створює передумови для розвитку цілої низки захворювань. Наприклад, погіршення абсорбції кальцію через зниження кислотності у шлунку може бути причиною остеопорозу та переломів кісток. Нестача заліза та/або вітаміну В12 спричиняє анемію.



Рекомендації депрескрайбінгу ІПП не можна застосовувати пацієнтам, які мають такі патології (навіть в анамнезі): стравوخід Баррета, рефлюкс-езофагіт ступеня С або D, кровотечі з верхніх відділів ШКТ в анамнезі, ускладнений перебіг виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки в анамнезі, синдром Золінгера – Еллісона, захворювання, для лікування яких потрібні НПЗП, антиагреганти, антикоагулянти, системні глюкокортикостероїди.

Крім того, дефіцит ціанокобаламіну пов'язаний з полінейропатією, когнітивними порушеннями, депресивними розладами, частим стоматитом. Дефіцит магнію найчастіше розвивається у пацієнтів, які приймають ІПП разом з діуретиками, та проявляється пригніченим настроєм, м'язовими спазмами, судомами, аритмією.

• **Зміни мікробіоти.** Нормальна мікрофлора шлунково-кишкового тракту підтримується багатьма факторами, і один з них – фізіологічна концентрація соляної кислоти у шлунку. Коли його кислотність тривалий час знижена під дією ІПП, з'являються умови для заселення тонкої кишки (в нормі вона стерильна) фекальною та орофарингеальною мікрофлорою. Це порушення називається синдромом надлишкового бактеріального росту (СНБР), для нього характерна поява в тонкій кишці таких мікроорганізмів, як *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*. Проявляється СНБР хронічною діареєю (коліт, виразковий коліт). Для ослаблених пацієнтів зростає ризик зараження бактерією *Clostridium difficile*, яка зумовлює діарею, що важко піддається лікуванню. А для хворих на цироз печінки на тлі СНБР підвищується небезпека перитоніту за рахунок проникнення бактерій у асцитичну рідину.

• **Ураження нирок.** Тривалий прийом ІПП може спровокувати розвиток гострого інтерстиціального нефриту. Його симптоми – слабкість, зниження апетиту, нездужання, головний біль, сухість у роті, нудота, блювання, підвищення температури тіла, нічна пітливість, озноб тощо. Можливий і безсимптомний перебіг, коли порушення в роботі нирок помітні лише за лабораторними показниками.

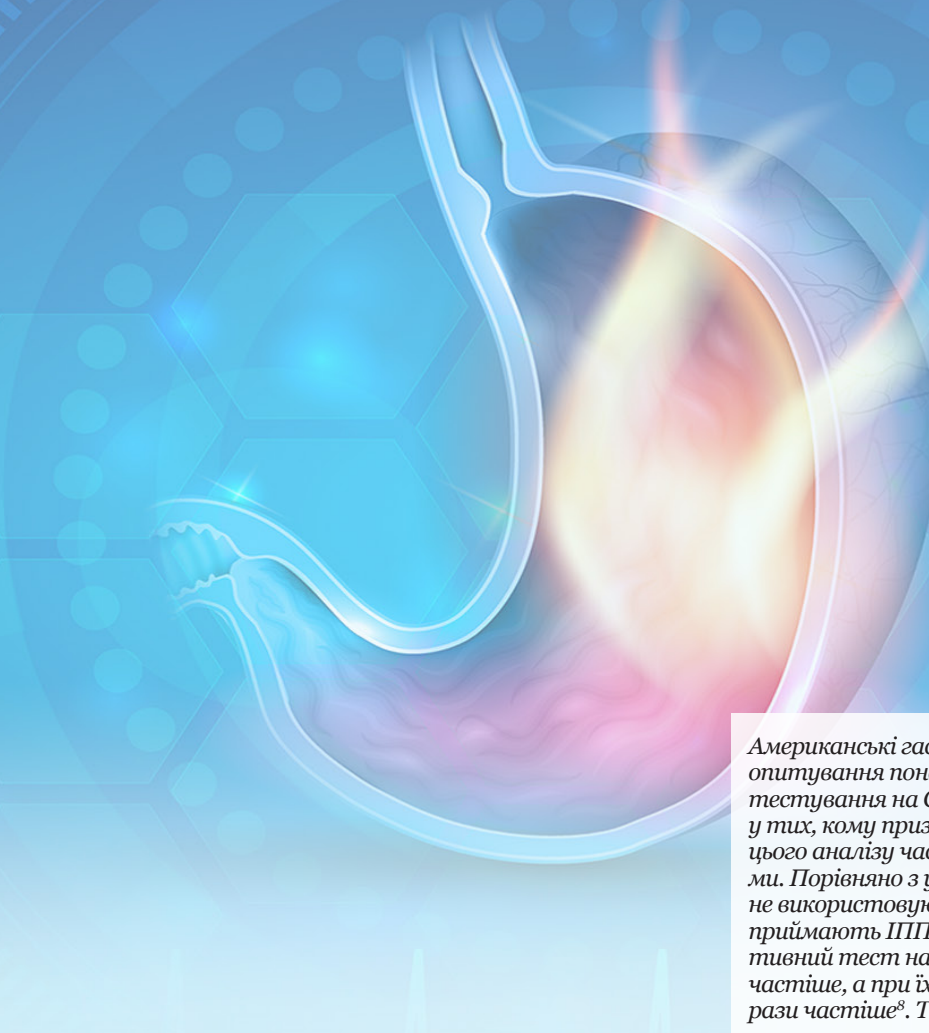
• **Серцево-судинний ризик.** Під дією ІПП з часом в організмі знижується вироблення оксиду азоту. Через нестачу цієї сполуки підвищується тиск кровеносних судин, що призводить до гіпертонії, а отже – створюється небезпека для серцево-судинної системи. У людей, які приймають ІПП та антитромботичні препарати, може зрости кількість нападів стенокардії. І для всіх пацієнтів після 120 днів прийому ІПП ризик інфаркту міокарда збільшується в 1,58 раза³.

• **Гіпергастринемія.** Синдром відміни ІПП пов'язаний із активністю гастрину. Одна з функцій цього гормону – підвищувати секрецію соляної кислоти у шлунку, коли вона знижується. На тлі тривалого прийому ІПП, що перешкоджають цьому процесу, кількість гастрину різко збільшується. Крім того, розростаються клітини, які продукують гастрин. Ці механізми можуть стати поштовхом до формування пухлин. Наразі немає досліджень, які б підтвердили таку гіпотезу щодо людей. Однак було доведено, що ІПП тривалої дії провокують розвиток онкологічних захворювань шлунково-кишкового тракту у лабораторних мишей.

Тактика депрескрайбінгу

Останнім часом фахівці говорять про те, що прийом ІПП може бути надмірним і не відповідати стану здоров'я пацієнтів. У дослідженнях, проведених у різних країнах, було показано відсутність показань для постійного застосування ІПП у 40–65% випадків^{4,5}. По Україні такої статистики немає, але ймовірно, що і в нашій країні багато людей даремно роками приймають ці препарати в терапевтичних, а не підтримувальних дозах.

Щоб зменшити ризик побічних реакцій, але збе-



Американські гастроентерологи провели опитування понад 53 тис. респондентів про тестування на COVID-19. Виявилося, що у тих, кому призначено ІПП, результати цього аналізу частіше бувають позитивними. Порівняно з учасниками опитування, які не використовують ці препарати, люди, які приймають ІПП щодня, отримували позитивний тест на COVID-19 більш ніж у 2 рази частіше, а при їх прийомі двічі на день – у 3,67 рази частіше⁸. Такі результати свідчать, що зниження кислотності шлунка може погіршувати антимікробний захист організму.

регти ефекти лікування, запропоновано підхід, названий депрескрайбінгом (англ. deprescribing). Цим терміном називають плавний та контрольований процес зниження дози або припинення прийому ліків, які можуть завдати шкоди пацієнту та/або не приносять йому користі. У Австралії та Канаді розроблено протоколи депрескрайбінгу ІПП, де докладно розписано, як мають діяти лікар та пацієнт із кислотозалежним захворюванням. Доказовою базою для депрескрайбінгу ІПП є кілька кокреновських оглядів цілого ряду досліджень. Так, в одному дослідженні понад 70 тис. пацієнтів) зміна підходу до лікування допомогла на 20% зменшити частоту використання препаратів цього класу⁶, в іншому дослідженні зауважено зниження тенденції на прийом ІПП у високих дозах, і 72% пацієнтів відзначили користь такої корекції⁷.

Коротко суть рекомендацій така: депрескрайбінг передбачає зниження дози ІПП на 50% за рахунок переходу з дворазового прийому на день на одноразовий, або за рахунок зменшення вдвічі дози препарату, що приймається в один прийом (не 40 мг, а 20 мг). Можливе також призначення препарату в

режимі «через день», «через 2 дні» та «на вимогу».

Проводити депрескрайбінг можна людям, у тому числі похилого віку (60 років і старше), які приймають ІПП понад 4–8 тижнів для лікування:

- гастроезофагеальної рефлюксної хвороби;
- неускладненої виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки після підтвердження факту рубцювання виразкового дефекту та стійкого усунення клінічної симптоматики;
- неускладненого ерозивно-виразкового ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, зумовленого прийомом НПЗЗ або наявністю інфекції *H. pylori*.

Пацієнтам у нас рідко говорять про необхідність зменшення чи припинення прийому ліків. І якщо лікарю не вистачає на це часу, про існування депрескрайбінгу своїм клієнтам можуть розповідати першостольники. Це важливо, щоб люди все ж таки зверталися до гастроентерологів з проханням відкоригувати дозування та режим прийому ІПП, а не продовжували їх приймати, коли це вже не потрібно, боячись відчути посилення симптомів через синдром відміни.

Ганна ПЕТРЕНКО

1. Lam J., Schneider J., Zhao W., Corley D. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency // JAMA. 2013; 310 (22): 2435–2442.
 2. Reimer C., Sondergaard B., Hilsted L., Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy // Gastroenterology. July 2009;137(1):80–87.
 3. Shih C.J. et al. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction // Int J. Cardiol. 2014. Vol. 177. №1. P. 292–297.
 4. Batuwitage B.T., Kingham J.G., Morgan N.E., Bartlett R.L. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care // Postgrad Med J 2007;83(975):66–8.
 5. Schepisi R., Fusco S., Sganga F. et al. Inappropriate use of proton pump inhibitors in elderly patients discharged from acute care hospitals // J Nutr Health Aging 2015;20(6):665–70.
 6. Pratt N.L., Kalisch Ellett L.M., Sluggett J.K. et al. Use of proton pump inhibitors among older Australians: national quality improvement programmes have led to sustained practice change // Int J Qual Health Care 2016;29(1):75–82.
 7. Roughead E.E., Kalisch Ellett L.M., Ramsay E.N. et al. Bridging evidence-practice gaps: improving use of medicines in elderly Australian veterans // BMC Health Serv Res 2013;13:514.
 8. Almaro C. V., Chey W. D., Spiegel B.M.R. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors // Am. J. Gastroenterol. 2020 Oct;115(10):1707–1715.